



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"

υπό

ΒΑΪΑΣ Ν. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Αιματολόγου

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπουσα:

Γεωργία Ξηρομερήσιου

Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας - Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. **Γεωργία Ξηρομερήσιου**, *Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας - Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)*
2. **Κωνσταντίνος Βέμμος**, *Παθολόγος - Ειδικός Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Αθήνα*
3. **Ελευθερία Λευκού**, *Διδάκτωρ Αιματολογίας, Εξειδικευθείσα στην Αιμόσταση-Θρόμβωση - Αιματολογία Κρήσεως, Θεσσαλονίκη*

Αναπληρωματικό μέλος:

Κωνσταντίνος Σπανός, *Επιμελητής Β', Αγγειοχειρουργικής*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Cerebral venous thrombosis and antithrombotic therapy”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

“Scientia potentia est” (η Γνώση είναι Δύναμη)

Η ανωτέρω φιλοσοφική φράση πρέπει να αποτελεί κεντρικό πυλώνα στη ζωή κάθε ανθρώπου και ειδικά του επιστήμονα. Η συγκεκριμένη σκέψη με ώθησε να εγγραφώ και να παρακολουθήσω το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή” του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Χαίρομαι, διότι οι αρχικές προσδοκίες μου δεν διαψεύστηκαν τελικά. Έλαβα ουσιαστική και πλήρως επικαιροποιημένη γνώση πάνω σε θέματα Θρόμβωσης-Αιμόστασης, η οποία μου άνοιξε διάπλατα νέους ορίζοντες και δημιούργησε δίψα και επιθυμία περαιτέρω μελέτης στον ταχέως εξελισσόμενο συγκεκριμένο τομέα. Αισθάνομαι ευτυχής για ό,τι νέο κατάφερα να μάθω, κατά τη διάρκεια του χρόνου φοίτησης μου, κοντά σε πολλούς αξιόλογους διδάσκοντες. Το τελικό “κύημα” αυτής της προσωπικής προσπάθειας αποτελεί η μελέτη, η συλλογή δεδομένων και τελικά η συγγραφή της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας.

Στο σημείο αυτό επιθυμώ να αναφερθώ με ειλικρινή ευγνωμοσύνη σε όλους όσους συνετέλεσαν στην επιτυχή ολοκλήρωση της Εργασίας και συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω:

- Την κ. Γεωργία Ξηρομερήσιου, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, αρχικά, για την ανάθεση της εργασίας και, κυρίως, διότι ως επιβλέπουσα συνετέλεσε, ουσιαστικά, στη μεθόδευση και ολοκλήρωση της εργασίας, με τις πολύτιμες συμβουλές, χάρη στην πολυετή ιατρική και ερευνητική της εμπειρία.
- Τα λοιπά μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: κ. Κωνσταντίνο Βέμμο, Παθολόγο, Ειδικό Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων και κ. Ελευθερία Λευκού, Αιματολόγο, Εξειδικευθείσα στη Αιμόσταση - Θρόμβωση - Αιματολογία Κυήσεως, καθώς και το αναπληρωματικό μέλος κ. Κωνσταντίνο Σπανό, Επιμελητή Β', Αγγειοχειρουργό.
- Τους εξαιρετικούς συναδέλφους και φίλους: νευρολόγο κ. Παναγιώτα Τσίτση και αιματολόγο κ. Φώτη Γκιρτοβίτη, για τη βοήθεια τους στη συγγραφή της εργασίας με τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.
- Τέλος, θα αποτελούσε παράλειψη από πλευράς μου η απουσία έκφρασης ευγνωμοσύνης προς την οικογένεια και τους φίλους μου, οι οποίοι στέκουν πάντα δίπλα μου με υπομονή και αγάπη σε κάθε μου νέο επαγγελματικό βήμα και επιστημονική προσπάθεια.

Αφιερώνεται

στον Κωστή, στον Αλέξανδρο και στη Μαρίνα

Πίνακας Περιεχομένων

Συντμήσεις.....	σελ 5
Περίληψη.....	σελ 7
Abstract	σελ 8
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή στη θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών.....	σελ 9
1.1 Ανατομία εγκεφαλικού φλεβικού δικτύου.....	σελ 11
1.2 Επιδημιολογία.....	σελ 14
1.3 Αιτιολογία - Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	σελ 15
1.4 Κλινική εικόνα.....	σελ 18
1.5 Παθοφυσιολογία.....	σελ 21
1.6 Διάγνωση.....	σελ 22
1.7 Γενικά μέτρα αντιμετώπισης.....	σελ 26
1. 8 Πρόγνωση.....	σελ 34
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	σελ 36

2.1	Στόχος της μελέτης.....σελ 36
2.2	Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη.....σελ 36
2.3	Στρατηγική αναζήτησης - περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης.....σελ 37
2.4	Εξαγωγή δεδομένων - αποτελεσμάτων.....σελ 37
2.5	Ορισμοί.....σελ 38
	Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....σελ 43
	Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....σελ 84
	Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....σελ 123
	Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Μελέτης.....σελ 129
	Βιβλιογραφικές Αναφορές.....σελ 133

Συντμήσεις

- ACCP: Αμερικάνικο Κολλέγιο Ιατρών Θώρακα (American College of Chest Physicians)
- ΑΕΦ: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
- ΑΗΑ: Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association)
- aPTT: Ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (Activated Partial Thromboplastin Time)
- ΑΣΑ: Αμερικάνικη Εταιρεία Εγκεφαλικών (American Stroke Association)
- ΑΦΣ: Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο
- BCSH: Βρετανική Επιτροπή Προτύπων στην Αιματολογία (The British Committee for Standards in Haematology)
- CT: Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography)
- CTV: Αξονική Τομογραφία Φλεβογραφία (Computed Tomography Venography)
- ΔΕΠ: Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη
- DOAC: Αντιπηκτικά από του στόματος αμέσως δρώντα (Direct Oral Anticoagulants)
- ΕΒΦΘ: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- ΕΝΥ: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
- ΕΦΝΣ: Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (European Federation of Neurological Societies)
- GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- HIT: Θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (Heparin Induced Thrombocytopenia)
- ΗΜΒ: High Menstrual Bleeding
- ΗΜΜΒ: Ηπαρίνη Μικρού Μοριακού Βάρους
- ΘΕΦ: Θρόμβωση Εγκεφαλικών Φλεβών
- INR: Διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (International Normalized Ratio)
- ISCVT: Διεθνής Μελέτη Εγκεφαλικής Φλεβικής Θρόμβωσης (International Study of Cerebral Venous Thrombosis)
- ISTH: Διεθνής Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης (International Society of Thrombosis and Hemostasis)
- JAK2: Janus Κινάση 2
- ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

- MRI: Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging)
- mRS: Τροποποιημένη κλίμακα Rankin (Modified Rankin Scale)
- MRV: Μαγνητική Φλεβογραφία (Magnetic Resonance Venography)
- MYN: Μυελοϋπερπλαστικό Νεόπλασμα
- NIHSS: Κλίμακα Εγκεφαλικού Επεισοδίου του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institute of Health Stroke Scale)
- OAC: Από του στόματος αντιπηκτικό (Oral Anticoagulant)
- OEM: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
- ONΠ: Οσφυϊονωτιαία παρακέντηση
- ΠΕ: Πνευμονική Εμβολή
- ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- PT: Χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time)
- RCT: Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (Randomized Control Trial)
- rtPA: Ανασυνδασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου (Recombinant tissue plasminogen activator)
- ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
- UFH: Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin)
- FVL: Παράγοντας V Leiden
- ΦΘΝ: Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών (ΘΕΦ) αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα και αφορά στη θρόμβωση των φλοϊκών φλεβών ή/και φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου. Εκδηλώνονται, περίπου, 5 νέες περιπτώσεις ΘΕΦ ανά 1 εκατομμύριο πληθυσμού στις δυτικές χώρες και υπολογίζεται ότι η ΘΕΦ προκαλεί, περίπου, 0,5-1% του συνόλου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η τρέχουσα θεραπεία της ΘΕΦ εξαρτάται από την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου. Η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία της ΘΕΦ παραμένει, επί του παρόντος, αμφιλεγόμενη, λόγω της τάσης του φλεβικού εμφράκτου προς αιμορραγική μετατροπή, ακόμη και χωρίς να χορηγηθούν αντιπηκτικά φάρμακα. Συνήθως, χρησιμοποιείται αντιπηκτική αγωγή, είτε με ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, είτε με υποδόρια ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (ως γέφυρα προ της χορήγησης ενός από του στόματος αντιπηκτικού, δηλ. ανταγωνιστή βιταμίνης Κ). Πρόσφατα, μελέτες τείνουν να προτείνουν ότι τα νεότερα αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOAC) μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία. Ωστόσο, χρειάζεται η διεξαγωγή περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, προς τελική διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Με βάση τα ήδη δημοσιευμένα δεδομένα, η αντιπηκτική αγωγή συνιστάται ως ασφαλής και αποτελεσματική για τη θεραπεία της ΘΕΦ, με ή χωρίς ύπαρξη περιορισμένης ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά την αρχική εισβολή.

Λέξεις - Κλειδιά: *Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εγκεφάλου, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, ηπαρίνη, βαρφαρίνη, αντιπηκτικά από του στόματος αμέσως δρώντα*

ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare clinical entity and involves thrombosis of the cortical veins and/or sinuses of the brain. Approximately, five new CVT cases occur per 1 million persons in western countries. CVT causes almost 0.5-1% of all strokes. Current CVT treatment depends on disease's extent and severity. Optimum antithrombotic treatment of CVT is currently controversial, because of the tendency for the venous infarct to become hemorrhagic, even before anticoagulation is administered. Usually, the antithrombotic treatment consists of anticoagulation, either with intravenous unfractionated heparin or with subcutaneously administered low-molecular weight heparin, as a bridge to an oral anticoagulant (i.e.: vitamin K antagonist). Most recent studies tend to suggest that the newer direct oral anticoagulants (DOAC) can be used for CVT treatment; however, further randomized controlled trials are needed in order to reach in correct final conclusions. Based on already published data from studies, anticoagulation therapy is recommended as effective and safe for the treatment of CVT, with or without moderate intracranial hemorrhage on presentation.

Key words: *cerebral venous thrombosis, cerebral sinus thrombosis, antithrombotic therapy, anticoagulant therapy, heparin, warfarin, DOAC*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ - 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΝ) αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό, σοβαρό και δυνητικά θανατηφόρο νόσημα. Διακρίνεται, αδρά, στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και στην πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Υπάρχει, ωστόσο, και η ειδική υποκατηγορία υπό τον γενικό όρο “φλεβική θρόμβωση σε ασυνήθη εντόπιση”, (αφορά, περίπου, το 4% του συνόλου της ΦΘΝ), η οποία αποτελεί ξεχωριστή υποκατηγορία, διότι χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, αλλά και γιατί η θεραπευτική προσέγγιση παρουσιάζει διαφορές, σε σχέση με αυτή της συνήθους ΦΘΝ. Η Θρόμβωση των Εγκεφαλικών Φλεβών (ΘΕΦ) αποτελεί μια σχετικά σπάνια κλινική οντότητα και εντάσσεται σε αυτήν ακριβώς την ειδική υποκατηγορία της ΦΘΝ. Η ΘΕΦ αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στις αρχές του 19ου αιώνα από τον Γάλλο ιατρό Ribes (Ribes, 1825), ο οποίος περιέγραψε την περίπτωση 45χρονου άντρα που πέθανε μετά από έξι μήνες επίμονης κεφαλαλγίας, επιληψίας και παραληρήματος και η μετά θάνατον αυτοψία ανέδειξε θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, σε έδαφος εκτεταμένης κακοήθειας. Λίγα χρόνια αργότερα, ο Abercrombie (Abercrombie, 1828) περιέγραψε περίπτωση γυναίκας ασθενούς με ΘΕΦ κατά τη διάρκεια λοχείας και έκτοτε έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες περιπτώσεις περιστατικών και σειρές-ασθενών με ΘΕΦ κατά την κύηση και λοχεία.

Όσον αφορά τη ΘΕΦ: πρόκειται για ένα σπάνιο τύπο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, που αφορά, κυρίως, νεαρότερες ηλικίες, ακόμα και παιδιά, και ιδίως γυναίκες. Αν θέλαμε να συνοψίσουμε αδρά τις διαφορές μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού εγκεφαλικού εμφράκτου, η ΘΕΦ: 1) είναι σπανιότερη, 2) αφορά μικρότερες ηλικίες και, κυρίως, το γυναικείο πληθυσμό, 3) διαθέτει πιο ευρύ φάσμα κλινικής εικόνας, 4) έχει, συνήθως, μια πιο βραδεία πορεία εγκατάστασης, 5) η διάγνωσή της είναι πιο δύσκολη και, συχνά, καθυστερεί ή και διαλάθει τελείως, 6) έχει αρκετούς κοινούς, αλλά και διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου με το αρτηριακό αγγειακό επεισόδιο, 7) χρήζει διαφορετικής θεραπείας, η οποία ομοιάζει περισσότερο με αυτή της ΕΒΦΘ, και 8) φαίνεται να διαθέτει μια πολύ πιο ευνοϊκή τελική έκβαση (Ferro & Aguiar de Sousa, 2019).

Η ΘΕΦ συνιστά αληθινή πρόκληση για τον εκάστοτε θεράποντα ιατρό, κυρίως, διότι η διάγνωση απαιτεί κλινική εμπειρία και πραγματικά υψηλό βαθμό

κλινικής υποψίας. Αν διαλάθει της έγκαιρης διάγνωσης, η κατάσταση αυτή, ενδεχομένως, να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες βλάβες και επιπλοκές, υποτροπή, αυξημένη νοσηρότητα ή/και θνητότητα. Τα τελευταία έτη, έχει σημειωθεί πρόοδος, μετά από τη διεξαγωγή και δημοσίευση διαφόρων μελετών, οι οποίες επικεντρώθηκαν στη νοσολογική αυτή οντότητα, μελετώντας την κλινική εικόνα, την αιτιοπαθογένεια, τη συμμετοχή κληρονομικών παραγόντων, τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα και, κυρίως, τη θεραπεία.

Η παρούσα εργασία χωρίζεται αδρά σε δύο ξεχωριστά μέρη. Στο αρχικό, πρώτο κεφάλαιο, γίνεται μια σύντομη περιγραφή της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας (ανατομία εγκεφαλικού φλεβικού δικτύου, επιδημιολογία, αιτιολογία-προδιαθεσικοί παράγοντες, κλινική εικόνα, παθοφυσιολογία, διάγνωση, γενικά μέτρα αντιμετώπισης, πρόγνωση). Ακολουθώντας, στα επόμενα κεφάλαια της μελέτης, τα οποία αποτελούν και το κύριο τμήμα της εργασίας, γίνεται μια συστηματική ανασκόπηση των ήδη δημοσιευμένων μελετών, που σχετίζονται με την αντιθρομβωτική αγωγή στη ΘΕΦ.

Το ερέθισμα για τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης υπήρξε το γεγονός ότι η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία της ΘΕΦ (τόσο όσον αφορά το είδος, όσο και τη διάρκεια) παραμένει, επί του παρόντος, ασαφής και αμφιλεγόμενη. Ειδικά, η βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ΘΕΦ δεν έχει μελετηθεί σε καμία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και οι περισσότερες συστάσεις που υπάρχουν επί του παρόντος, βασίζονται μόνο σε δεδομένα από μελέτες παρατήρησης και από την εμπειρία στη θεραπεία της ΕΒΦΘ. Η χρήση αντιπηκτικών ενδέχεται να αποτρέψει νέα φλεβικά έμφρακτα, να αποτρέψει νευρολογική επιδείνωση και ΠΕ, αλλά μπορεί, επίσης, να προκαλέσει αιμορραγίες, ιδίως, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ο κυριότερος λόγος για τον οποίον τείνει να αποφεύγεται από πολλούς ιατρούς η χορήγηση αντιπηκτικών στη ΘΕΦ, είναι ακριβώς ο φόβος αυτών των δυνητικώς επιζήμιων αιμορραγικών επιπλοκών. Πρόσφατα, μελέτες υποστηρίζουν ότι τα νεότερα από του στόματος αμέσως δρώντα αντιπηκτικά (DOAC), μπορεί ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ΘΕΦ.

Στο κείμενο της μελέτης χρησιμοποιείται το Σύστημα Τεκμηρίωσης GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), το οποίο αυξάνει την αντικειμενικότητα και κάνει την αξιολόγηση των συστάσεων

απλούστερη και σαφέστερη. Η αναφερόμενη σύσταση χαρακτηρίζεται ως “Ισχυρή” (Βαθμός I) έως “Ασθενής” (Βαθμός V) και η ποιότητα των μελετών πάνω στις οποίες βασίζεται η σύσταση κυμαίνεται από “Υψηλή” (A), “Μέτρια” (B) έως “Χαμηλή” (C).

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ

Η φλεβική κυκλοφορία του εγκεφάλου είναι διαφορετική από αυτή στο υπόλοιπο σώμα, καθώς το εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα διαθέτει ιδιαιτερότητες και μοναδικά χαρακτηριστικά όπως: αναντιστοιχία αρτηριακών περιοχών άρδευσης και φλεβικών περιοχών παροχέτευσης, απουσία βαλβίδων και μυϊκού χιτώνα στο τοίχωμα των φλεβών, καθώς, και δυνατότητα συνεχούς αιματικής ροής (Mattle και συν., 1990).

Αδρά, το φλεβικό εγκεφαλικό δίκτυο αποτελείται από τις **φλοιϊκές εγκεφαλικές φλέβες** και τους **φλεβώδεις κόλπους της σκληράς μήνιγγας**. Οι φλοιϊκές εγκεφαλικές φλέβες διακρίνονται στις εγκεφαλικές φλέβες τελικού και διαμέσου εγκεφάλου και στις φλέβες μέσου, οπισθίου και εσχάτου εγκεφάλου. Οι φλεβώδεις κόλποι αποτελούν, πρακτικά, φλεβώδεις διαύλους σχηματιζόμενους μεταξύ των δύο πετάλων της σκληράς μήνιγγας και σχηματίζουν ένα πολύπλοκο φλεβικό δίκτυο, το οποίο παροχετεύει το αίμα από τον εγκέφαλο, τις μήνιγγες, το έσω οφθαλμικό κόγχο και τα οστά του θόλου του κρανίου. Η γνώση της ανατομίας του εγκεφαλικού φλεβικού συστήματος βοηθά για την αξιολόγηση των ασθενών με ΘΕΦ, δεδομένου ότι τα συμπτώματα σχετίζονται με την περιοχή της θρόμβωσης. Ωστόσο, αυτά δεν βρίσκονται πάντα σε ανατομική αντιστοιχία και αυτό συμβαίνει, διότι υπάρχουν πολυάριθμες αναστομώσεις, αλλά και εξαιρετικά μεγάλος αριθμός φυσιολογικών ανατομικών παραλλαγών.

Οι Φλοιϊκές Εγκεφαλικές Φλέβες

Φλέβες τελικού και διαμέσου εγκεφάλου: Το φλεβικό αίμα του τελικού και διαμέσου εγκεφάλου απάγεται από δύο συστήματα φλεβών: τις επιπολής (φλοιώδεις) και τις εν τω βάθει (κεντρικές). Όλες αυτές οι φλέβες παροχετεύουν τελικά, το αίμα στους φλεβώδεις κόλπους της σκληράς μήνιγγας και μέσω αυτών στην έσω σφαγίτιδα.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τους είναι η παρουσία πολλαπλών αναστομώνσεων μεταξύ τους. Οι φλοιώδεις φλέβες αθροίζουν το φλεβικό αίμα από τη λευκή ουσία και το φλοιό του εγκεφάλου. Αναστομώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν δίκτυο από το οποίο ξεκινούν μεγαλύτερα φλεβικά στελέχη. Διακρίνονται αδρά σε τρεις ομάδες: στις άνω εγκεφαλικές, στις μέσες εγκεφαλικές και στις κάτω εγκεφαλικές. Οι άνω εγκεφαλικές φλέβες διακρίνονται στις πρόσθιες και στις οπίσθιες. Στις μέσες εγκεφαλικές ανήκει η επιπολής μέση φλέβα, συναπτόμενη με τον άνω οβελιαίο κόλπο μέσω της άνω αναστομωτικής φλέβας (του Trolard), με τον εγκάρσιο κόλπο μέσω της κάτω αναστομωτικής (φλέβα του Labbe). Οι κάτω εγκεφαλικές φλέβες σχηματίζουν την πρόσθια και την εν τω βάθει μέση εγκεφαλική φλέβα. Αυτές αναστομούμενες σχηματίζουν εκατέρωθεν τη βασική φλέβα, η οποία πορευόμενη προς τα πίσω εκβάλλει στη μεγάλη φλέβα του εγκεφάλου. Οι δύο βασικές φλέβες αναστομώνονται μεταξύ τους μέσω της πρόσθιας και οπίσθιας αναστομωτικής φλέβας. Οι κεντρικές φλέβες αθροίζουν το αίμα από τους πυρήνες του τελικού εγκεφάλου, το θάλαμο και τα τοιχώματα της πλαγίας και της 3ης κοιλίας και το απάγουν στη μεγάλη φλέβα. Η μεγάλη φλέβα του εγκεφάλου (φλέβα του Γαληνού) είναι μονοφυής, εκβάλλει στον ευθύ κόλπο και σχηματίζεται από τις δύο έσω εγκεφαλικές φλέβες, εκάστη των οποίων προέρχεται από τη συμβολή της χοριοειδούς και της μεθορίου φλέβας.

Οι φλέβες του μέσου, του οπισθίου και του εσχάτου εγκεφάλου: Οι φλέβες του μέσου εγκεφάλου εκβάλλουν στη φλέβα του Γαληνού (τετραδυμικές), στη βασική και στην οπισθία αναστομωτική φλέβα. Οι φλέβες της γέφυρας εκβάλλουν στην οπίσθια αναστομωτική, τις βασικές, τις παρεγκεφαλιδικές φλέβες και στον κάτω λιθοειδή κόλπο. Οι φλέβες της παρεγκεφαλίδας διακρίνονται στις άνω και στις κάτω, και εκβάλλουν στους παρακείμενους φλεβώδεις κόλπους.

Οι Φλεβώδεις Κόλποι της Σκληράς Μήνιγγας

Από τοπογραφικής ανατομικής άποψης οι φλεβώδεις κόλποι της σκληράς μήνιγγας διακρίνονται: α) στους κόλπους του θόλου του κρανίου και β) στους κόλπους της βάσης του κρανίου.

Φλεβώδεις κόλποι του θόλου του κρανίου: Όλοι είναι μονοφυείς (πλην του τελευταίου) και είναι οι εξής: α) Άνω οβελιαίος κόλπος: τριγωνικός στη διατομή του, εκτείνεται κατά μήκος της πρόσφυσης του δρεπάνου του εγκεφάλου. Εντός του αίματος του κόλπου αυτού τελείται η παροχέτευση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού

(ENY) μέσω των αραχνοειδών σωματίων (πακχιονίων σωματίων), β) Κάτω οβελιαίος κόλπος: στο ελεύθερο κάτω χείλος του δρεπάνου του εγκεφάλου, γ) Ευθύς κόλπος: πορεύεται αντίστοιχα με την πρόσφυση του δρεπάνου του εγκεφάλου στο σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδος και, τελικά, εκβάλλει στο ληνό του Ηροφίλου (συμβολή άνω οβελιαίου κόλπου με τον ευθύ, τους δύο εγκάρσιους και τον ινιακό αντίστοιχα με το έσω ινιακό όγκωμα), αλλά δέχεται αίμα και από τον κάτω οβελιαίο, δ) Σφηνοβρεγματικός κόλπος: διφυής, εκατέρωθεν κατά μήκος των μικρών πτερύγων του σφηνοειδούς οστού με εκβολή στο σηραγγώδη κόλπο.

Φλεβώδεις κόλποι της βάσης του κρανίου: Αυτοί, κατά το πλείστον, είναι διφυείς: α) Εγκάρσιος κόλπος: ξεκινά από το ληνό του Ηροφίλου, πορεύεται κατά μήκος της εγκάρσιας αύλακας με τελική εκβολή στο σιγμοειδή κόλπο, β) Ινιακός κόλπος: συνήθως, μονοφυής, από το ληνό του Ηροφίλου πορεύεται στο προσφυόμενο χείλος του δρεπάνου της παρεγκεφαλίδας και αφού διασπαστεί σε δύο σκέλη εκβάλλει στον ομοπλάγιο σιγμοειδή κόλπο, γ) Σιγμοειδής κόλπος: πρακτικά πρόκειται για συνέχεια του εγκάρσιου, πορεύεται την σιγμοειδή αύλακα και εκβάλλει στην έσω σφαγίτιδα (όλοι οι φλεβώδεις κόλποι παροχετεύουν το αίμα τελικά στους σιγμοειδείς κόλπους, οι οποίοι εξέρχονται από το κρανίο και σχηματίζουν τις δύο έσω σφαγίτιδες φλέβες, οι οποίες είναι ουσιαστικά η μοναδική φλεβική παροχέτευση του εγκεφάλου), δ) Κάτω λιθοειδής κόλπος, ε) Άνω λιθοειδής κόλπος, στ) Σηραγγώδης κόλπος: διφυής και εδράζεται στα πλάγια του τουρκικού επιπίου και της υπόφυσης. Οι δύο σηραγγώδεις κόλποι αναστομώνονται μεταξύ τους με τον πρόσθιο και τον οπίσθιο μεσοσηραγγώδη κόλπο, σχηματίζοντας τον κυκλοτερή κόλπο. Ο σηραγγώδης κόλπος αναστομώνεται μέσω των οφθαλμικών φλεβών με τις φλέβες του προσώπου και μέσω του πτερυγοειδούς φλεβώδους πλέγματος με την περιοχή των μασητήρων μυών της κάτω γνάθου, ζ) Βασικό πλέγμα: συνδέει τους κάτω λιθοειδείς μεταξύ τους και με τα σπονδυλικά φλεβώδη πλέγματα.

Στη ΘΕΦ ο συχνότερα προσβεβλημένος φλεβώδης κόλπος είναι ο άνω οβελιαίος (62%), ακολουθούμενος από τον εγκάρσιο κόλπο (41-45%). Λιγότερο συχνή είναι η εν τω βάθει εντόπιση, με απόφραξη της έσω εγκεφαλικής φλέβας ή φλέβας του Γαληνού (11%) ή του ευθέος κόλπου (18%) (Ferro και συν., 2004). Στα 2/3 των περιπτώσεων, ωστόσο, η εντόπιση της θρόμβωσης εντοπίζεται σε ≥ 2 ανατομικά σημεία (Martinelli και συν., 2012). Συνυπάρχουσες παρεγχυματικές αλλοιώσεις εντοπίζονται στο 44% των περιπτώσεων (Coutinho και συν., 2012).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΘΕΦ είναι μια σχετικά σπάνια κλινική οντότητα. Η συχνότητα εμφάνισής της είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επακριβώς, διότι δεν υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες υψηλής ποιότητας. Αρχικές αναφορές, σχετικά με την επίπτωση, ανέφεραν ότι η νόσος εμφανίζεται σε 0,1-0,2 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού (Stam, 2003). Πλέον, αναγνωρίζεται ότι αφορά, περίπου, 5 άτομα ανά εκατομμύριο πληθυσμού ετησίως και πρόκειται για ένα ασύνηθες αίτιο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αντιπροσωπεύοντας μόλις το 0,5-1% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων (Boussier & Ferro, 2007). Στα νεογνά και στα παιδιά υπολογίζεται ότι αφορά 7 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού (Stam, 2005), (de Veber και συν., 2001). Η επίπτωση της ΘΕΦ αυξάνεται ακόμα περισσότερο στις εγκύους, αφού υπολογίζεται ότι αφορά 12 περιπτώσεις ανά 100.000 τοκετούς (Lanska & Kryscio, 2000). Φαίνεται ότι τα τελευταία έτη, η ευρεία χρήση της νευροαπεικόνισης βοήθησε στην πιο έγκαιρη διάγνωση της ΘΕΦ και, επομένως, τροποποίησε τις τρέχουσες πληροφορίες που διαθέτουμε, πλέον, σχετικά με τη νόσο. Έτσι, η αναφερόμενη επίπτωση της ΘΕΦ είναι πιθανόν να φαίνεται ότι έχει αυξηθεί σε σύγκριση με το παρελθόν, καθώς διαγιγνώσκονται, πλέον, ακόμα και λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις ασθενών.

Όσον αφορά το φύλο φαίνεται ότι η ΘΕΦ είναι πιο συχνή στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Υπολογίζεται ότι η σχέση γυναίκα προς άνδρα ασθενή είναι, περίπου, 3:1 (Ameri & Boussier, 1992). Αυτό πιθανότατα αποτελεί αποτέλεσμα συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το φύλο (π.χ.: κύηση-λοχεία, χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης).

Όσον αφορά την ηλικία φαίνεται η ΘΕΦ να αφορά, κυρίως, νεαρές ηλικίες (<50 ετών) (Canhao και συν., 2005) και υπάρχει μια ομοιόμορφη κατανομή στους άνδρες με ΘΕΦ, ενώ το 61% των γυναικών ασθενών είναι νεότερης ηλικίας (20-35 ετών) (Ameri, 1991). Στη Διεθνή Μελέτη Εγκεφαλικής Φλεβικής Θρόμβωσης (International Study of Cerebral Venous Thrombosis, ISCVT), στην οποία μελετήθηκαν συνολικά 624 ασθενείς, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 37 έτη (Ferro και συν., 2004). Υπολογίζεται ότι μόνο <10% των ασθενών με ΘΕΦ είναι υπερήλικες (>65 έτη) (Ferro και συν., 2005). Μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαίωσε ότι

σε υπερήλικες ασθενείς, υπάρχει ομοιόμορφη κατανομή στην αναλογία φύλου, ο καρκίνος είναι πιο συχνός ως υποκείμενο νόσημα και η τελική έκβαση είναι χειρότερη από ό,τι στους νεότερους ασθενείς (Zuurbier και συν., 2018).

Υποτροπή της ΘΕΦ εμφανίζεται στο 2% των ασθενών και, περίπου, 4% των ασθενών έχουν υποτροπή εξωκρανιακής θρομβωτικής εκδήλωσης εντός 1 έτους (Ferro και συν., 2004). Η θνητότητα, πλέον, φαίνεται να κυμαίνεται σε επίπεδα <10% (Bousser & Ferro, 2007). Η μεγάλη πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που τελικά επιβιώνουν, αναρρώνουν πλήρως ή παραμένει ένα ήπιο μόνο λειτουργικό ή γνωστικό έλλειμμα.

1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχει ένας σχετικά μακρύς κατάλογος αιτιολογικών-προδιαθεσικών παραγόντων ΘΕΦ. Αδρά, αυτοί διακρίνονται σε *επίκτητους* (π.χ.: τραύμα, χειρουργική επέμβαση, κύηση-λοχεία, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, κακοήθεια, χρήση φαρμάκων-ορμονών κ.α.) και σε *γενετικούς* (π.χ.: κληρονομική θρομβοφιλία). Με βάση την “κλασική τριάδα του Virchow” οι προδιαθεσικοί-αιτιολογικοί παράγοντες μπορεί, παθοφυσιολογικώς, να ενταχθούν σε τρεις αδρές κατηγορίες: α) διαταραχή φυσιολογικής αιματικής ροής, β) αυξημένη γλοιότητα αίματος, και γ) βλάβη αγγειακού τοιχώματος στα πλαίσια (συστηματικής ή εντοπισμένης) λοίμωξης, φλεγμονής ή ίνωσης. Παρ’ όλα αυτά, στο ένα τέταρτο, περίπου, των περιπτώσεων, παρά την εκτεταμένη διαγνωστική διερεύνηση, η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Σε μερικούς ασθενείς, ωστόσο, που αρχικά η νόσος είχε χαρακτηριστεί ως “ιδιοπαθής”, ένας σαφής αιτιολογικός παράγοντας μπορεί τελικά να αναδειχθεί μέχρι και μερικούς μήνες αργότερα (Ameri & Bousser, 1992) και για αυτό το λόγο απαιτείται τακτική παρακολούθηση των ασθενών μετά το οξύ επεισόδιο.

Ήδη, επισημάνθηκε ότι η ΘΕΦ είναι, συνήθως, μια πολυπαραγοντική νόσος. Αυτό σημαίνει ότι η αναγνώριση ενός συγκεκριμένου παράγοντα κινδύνου, δεν πρέπει να αποτρέπει τον ιατρό από την αναζήτηση και άλλων παραγόντων, και ιδίως κληρονομικής θρομβοφιλίας. Παλαιότερα, είχε προταθεί ο έλεγχος για θρομβοφιλία να διενεργείται συστηματικά, ακόμα και όταν ανευρεθεί συγκεκριμένη αιτία, διότι: α)

η παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας ενισχύει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης που σχετίζεται με άλλους παράγοντες, και β) επειδή είναι σημαντικό να ελεγχθούν για τη συγκεκριμένη μετάλλαξη και τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας του ασθενούς, έτσι ώστε να ληφθούν προληπτικά μέτρα σε καταστάσεις υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (Bousser & Ferro, 2007). Σύμφωνα, όμως, με τις τρέχουσες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες διάγνωσης και διαχείρισης της ΘΕΦ (Ferro και συν., 2017), ορθή κλινική πρακτική αποτελεί ο προληπτικός έλεγχος θρομβοφιλίας να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα να φέρουν σοβαρή θρομβοφιλία (δηλαδή, να διαθέτουν ατομικό ή/και οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης, νεαρή ηλικία, ΘΕΦ χωρίς κάποιον σαφή παροδικό ή μόνιμο παράγοντα κινδύνου) για την πρόληψη υποτροπών φλεβικών θρομβωτικών συμβάντων.

Φαίνεται να υπάρχει μια διαφορά στους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Στη νεογνική ηλικία συχνό αίτιο είναι η αφυδάτωση και οι επιπλοκές κατά την κύηση ή/και περιγεννητικές επιπλοκές. Στην παιδική ηλικία ενοχοποιούνται οι εντοπισμένες λοιμώξεις (π.χ.: ωτίτιδα, αμυγδαλίτιδα, μαστοειδίτιδα κ.α.) και η κληρονομική θρομβοφιλία. Στην ενήλικη ζωή η κληρονομική θρομβοφιλία, τα τραύματα και νεοπλάσματα, οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις και οι εγκεφαλικές ή εντοπισμένες λοιμώξεις αποτελούν τα κυριότερα αίτια και, σε ένα μικρό μόνο ποσοστό, φαίνεται η ΘΕΦ να είναι απότοκη συστηματικών λοιμώξεων. Ειδικά, στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η κύηση-λοχεία, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα (αιθινυλοιστραδιόλη ή δροσπερινόνη) και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου. Στις υπό ανάπτυξη χώρες, η κύηση και η λοχεία αποτελούν τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου για ΘΕΦ και αντιπροσωπεύουν το 31% των περιπτώσεων (Kealani και συν., 2008). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΘΕΦ είναι ιδιαίτερα αυξημένος, ιδίως, κατά το τρίτο τρίμηνο κύησης και κατά τις τρεις πρώτες βδομάδες λοχείας (Acheson & Malik, 2006), (Mc Caulley & Pates, 2011).

Η επίπτωση θρομβοφιλικών αιτιών στην ΘΕΦ έχει μελετηθεί και έχει βρεθεί συσχέτιση με πολλές κληρονομικές, αλλά και επίκτητες θρομβοφιλικές διαταραχές [έλλειψη πρωτεΐνης S, έλλειψη πρωτεΐνης C, έλλειψη αντιθρομβίνης III, υπερομοκυστεϊναιμία, μετάλλαξη παράγοντα V Leiden (FVL), μετάλλαξη γονιδίου προθρομβίνης - G20210A, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), αύξηση παράγοντα VIII]. Από τα δεδομένα μεγάλων μελετών προκύπτει ότι η ήπια έως μέτρια

υπερομοκυστεϊναιμία αυξάνει κατά 4 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΦ, η παρουσία μετάλλαξης FVL κατά 5 φορές και η μετάλλαξη G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης κατά 10 φορές (Mc Bane και συν., 2010). Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να πολλαπλασιάζεται ακόμα περισσότερο σε ταυτόχρονη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, γεγονός που υποδεικνύει τη συνεργική δράση του επίκτητου και κληρονομικού παράγοντα και, ταυτόχρονα, ερμηνεύει την αυξημένη επίπτωση της νόσου, ειδικά στο γυναικείο φύλο. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή κατά τη διερεύνηση ενός περιστατικού ΘΕΦ, διότι τα επίπεδα πρωτεΐνης C, S και αντιθρομβίνης μπορεί να μην είναι φυσιολογικά (επίκτητη έλλειψη) κατά την οξεία φάση της θρόμβωσης, κατά τη διάρκεια λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών, σε ηπατική νόσο, σε ΔΕΠ, κατά τη νεογνική ηλικία και κατά την κύηση.

Επίσης, η ΘΕΦ μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση ενός μυελοϋπερπλαστικού νεοπλάσματος (MYN) με ανίχνευση της σωματικής μετάλλαξης V617F στο γονίδιο Janus Κινάσης 2 (JAK2). Σε ασθενείς με γνωστό MYN έχει αναφερθεί ΘΕΦ σε ποσοστό, περίπου 1% (De Stefano και συν., 2011). Ως εκ τούτου, κατά τη διερεύνηση ασθενών με ΘΕΦ συνιστάται να γίνεται έλεγχος και για τη μετάλλαξη JAK2V617F, ανεξαρτήτως των τιμών του αιμοδιαγράμματος (Passamonti και συν., 2012).

Άλλα σπανιότερα αίτια ΘΕΦ που έχουν αναφερθεί είναι τα ακόλουθα: παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH), παχυσαρκία, σιδηροπενική αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία, αυτόματη ενδοκράνια υπόταση, υψηλό υψόμετρο διαβίωσης (π.χ.: στα Ιμαλία), εγκεφαλικές αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, λευχαιμία (χρήση L-ασπαραγινάσης, all-trans ρετινοϊκού οξέος, ενδορραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης, υψηλές δόσεις στεροειδών), χρήση θαλιδομίδης, χρήση ερυθροποιητίνης, αυτοάνοσα νοσήματα και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (π.χ.: νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα), μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) ή τοποθέτηση σφαγιτιδικού φλεβικού καθετήρα.

Πολύ πρόσφατα, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ΘΕΦ στα πλαίσια COVID-19 από τον ιό SARS-CoV-2, ο οποίος προάγει μια γενικευμένη κατάσταση υπερπηκτικότητας (Dakay και συν., 2021), (Hughes και συν., 2020). Μια πρόσφατη μελέτη βρήκε στη φάση της πανδημίας COVID-19, μια ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση

ΘΕΦ (8,8 ανά 10.000 άτομα πληθυσμού), με επικράτηση του άρρενος φύλου και διάμεση ηλικία 49 έτη (95% CI, 36–62 έτη) (Al-Mufti και συν., 2021).

Στην ISCVT βρέθηκε ότι 85% των ασθενών με ΘΕΦ διέθεταν, τουλάχιστον, έναν συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου, περίπου το 50% των ασθενών είχαν περισσότερους από έναν παράγοντα κινδύνου και κληρονομική θρομβοφιλία ανευρέθηκε στο 22% των ασθενών (Ferro και συν., 2004). Σε μια άλλη μελέτη 145 ασθενών με ΘΕΦ, ο συνδυασμός από του στόματος αντισυλληπτικών και κληρονομικής θρομβοφιλίας εντοπίστηκε στο 37% των γυναικών (Martinelli και συν., 2010). Η κληρονομική θρομβοφιλία είναι πιο πιθανό να ανιχνευθεί σε ασθενείς νεότερης ηλικίας (<45 ετών) ή με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΘΕΦ ή και τα δύο (Iorio και συν., 2008).

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της ΘΕΦ παρουσιάζει ένα εξαιρετικά ευρύ φάσμα και για αυτό το λόγο η διάγνωση μπορεί να καταστεί έως και εξαιρετικά δύσκολη. Κατά την αρχική φάση τα κλινικά σημεία μπορεί να χωριστούν αδρά σε τέσσερις ομάδες: α) μεμονωμένη ενδοκράνια υπέρταση, β) εστιακή νευρολογική σημειολογία, γ) εγκεφαλοπάθεια, και δ) σύνδρομο σηραγγώδους κόλπου. Μπορεί, ωστόσο, να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ αυτών των τεσσάρων ομάδων (Boussier & Ferro, 2007). Τα συμπτώματα και σημεία είναι, συνήθως, μη ειδικά. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: κεφαλαλγία, (εστιακοί ή γενικευμένοι) σπασμοί, νευρολογικά ελλείμματα, διαταραχές επιπέδου συνείδησης ή κόμα. Η κεφαλαλγία εμφανίζεται στην πλειονότητα (90%) των ασθενών και είναι, συνήθως, μεγάλης έντασης (Bentley και συν., 2009), (Stam, 2005), (Maali και συν., 2017). Ενδέχεται να είναι γενικευμένη ή εντοπισμένη και μπορεί να επιδεινωθεί με αλλαγή θέσης ή με χειρισμούς Valsalva (Agostoni, 2004). Η κεφαλαλγία κατηγοριοποιείται βάσει της σοβαρότητάς της σε: α) κεραυνοβόλο (thunderclap): εμφανίζεται αιφνίδια και μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από μία ώρα (μιμείται υπαραχνοειδή αιμορραγία) (de Bruijn και συν., 1996), β) οξεία: διάρκειας < 24 ώρες, γ) προοδευτική: διάρκειας >24 ώρες (Cumurciuc και συν., 2005) και δ) ημικρανικού τύπου (migraine-like):

υποτροπιάζουσα και μονόπλευρης εντόπισης (Tan και συν., 2015). Η πλήρης απουσία κεφαλαλγίας παρατηρείται, κυρίως, σε άνδρες, ηλικιωμένους, σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια ή σε απομονωμένη θρόμβωση φλοιϊκής εγκεφαλικής φλέβας (Coutinho και συν., 2015). Η εκδήλωση κεφαλαλγίας με συνοδό εστιακή σημειολογία ή σπασμούς, μπορεί να υποδηλώνουν εγκεφαλικό φλεβικό έμφρακτο και αυτός ο συνδυασμός συμπτωμάτων θα πρέπει να εγείρει έντονα την κλινική υποψία για ΘΕΦ. Η εκδήλωση σπασμών (γενικευμένων ή εστιακών) εμφανίζεται σε 30-50% των ασθενών με ΘΕΦ (de Veber και συν., 2001) και μπορεί αυτοί να εξελιχθούν ακόμα και σε status epilepticus, σε ποσοστό 12,5%. Οι σπασμοί εκδηλώνονται πιο συχνά σε ΘΕΦ, παρά σε αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εμφανίζουν ακόμη υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (76%) σε γυναίκες με ΘΕΦ περιγεννητικώς (Ferro και συν., 2004). Η εστιακή νευρολογική σημειολογία οφείλεται, συνήθως, σε συνυπάρχουσες δευτεροπαθείς παρεγχυματικές βλάβες. Τα συμπτώματα, γενικώς, μπορεί να μοιάζουν με εκείνα του αρτηριακού αγγειακού εγκεφαλικού, αλλά έχουν συνήθως μια πιο βραδεία εγκατάσταση. Παρουσία δυσαρθρίας ή αφασίας είναι ασυνήθης σε ΘΕΦ. Λόγω της μειωμένης απορρόφησης του ENY παρατηρείται αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, οπότε ενδοκράνια υπέρταση μπορεί να παρατηρηθεί στο 15-40% των ασθενών και μπορεί να προκαλέσει οίδημα οπτικής θηλής (30%) και, σπάνια, διαταραχές όρασης. Η απόφραξη της φλεβικής παροχέτευσης ενδέχεται να προκαλέσει, τοπικά, εγκεφαλικό οίδημα και φλεβικά έμφρακτα, τα οποία εμφανίζονται, περίπου, στο ήμισυ των ασθενών. Ελλοχεύει ο κίνδυνος τα φλεβικά έμφρακτα να είναι εξαρχής αιμορραγικά και ενδέχεται αυτά να εξελιχθούν σε εκτεταμένη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία με δυνητικώς θανατηφόρο έκβαση. Η αιμορραγική μετατροπή εμφράκτου έχει αναφερθεί στο 35-39% των ασθενών και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αιμορραγική μετατροπή περιλαμβάνουν το άρρεν φύλο, μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης και οξεία εισβολή των συμπτωμάτων.

Ορισμένα σημεία-συμπτώματα μπορεί να καθοδηγήσουν τον ανατομικό εντοπισμό (Πίνακας 1) ή και να δώσουν ενδείξεις για την έκταση του υπεύθυνου φλεβικού εμφράκτου. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με εν τω βάθει εντόπιση ή εκτεταμένη ΘΕΦ (που περιλαμβάνει τον άνω οβελιαίο και άλλους φλεβώδεις κόλπους), μπορεί να εκδηλωθεί ελάττωση επιπέδου συνείδησης και αμφοτερόπλευρο οίδημα θηλής. Επίσης, η εκδήλωση κεφαλαλγίας με συνοδό εμπύρετο στα πλαίσια

μιας υποκείμενης λοίμωξης έσω ωτός ή ιγμορείων, μπορεί να εγείρει υποψίες για ΘΕΦ εγκαρσίου ή σιγμοειδούς κόλπου.

Θέση εμφράκτου	Σημεία - Συμπτώματα
Σηραγγώδης κόλπος	Οπτικές διαταραχές (οπισθοβολβικό άλγος, πρόπτωση, οφθαλμοκινητική παράλυση)
Φλοϊϊκές εγκεφαλικές φλέβες	Κινητικά και αισθητικά ελλείμματα, σπασμοί
Οβελιαίος κόλπος	Κινητικά ελλείμματα, σπασμοί
Εγκάρσιος κόλπος	Αφασία
Ευθύς κόλπος	Διαταραχές συμπεριφοράς (θαλαμικές βλάβες)

Πίνακας 1. Εντοπισμός φλεβικού εμφράκτου και συνοδά σημεία-συμπτώματα (προσαρμοσμένο από *Boussier & Ferro, 2007*)

Γενικά, δεν αποκλείεται πολλοί ασθενείς να εμφανίσουν μια καλοηθέστερη κλινική πορεία, κυρίως, με σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, αλλά χωρίς συνοδό νευρολογική δυσλειτουργία. Για αυτό το λόγο η καθυστέρηση της διάγνωσης της νόσου είναι συχνή και τις περισσότερες φορές (που υπολογίζεται έως και στα δύο τρίτα των ασθενών) αυτή σχετίζεται με βραδεία εισβολή μιας, σχετικά, ήπιας συμπτωματολογίας.

1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο πλήρης παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΘΕΦ δεν έχει αποδειχθεί πλήρως πειραματικά, λόγω ανεπαρκών δεδομένων πειραματικής έρευνας σε ζωικά μοντέλα, αλλά μέρη του έχουν αποκωδικοποιηθεί και έχουν ήδη αποδειχθεί και πειραματικά (Filippidis και συν., 2009). Η ΘΕΦ μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία στον εγκέφαλο με διττό μηχανισμό: (1) η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών προκαλεί φλεβικό έμφρακτο και εντοπισμένο εγκεφαλικό οίδημα και (2) η θρόμβωση των κύριων εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων οδηγεί σε αυξημένη φλεβική πίεση, μειωμένη απορρόφηση ENY και, τελικά, ενδοκράνια υπέρταση (Stam, 2005). Παρακάτω περιγράφονται οι δύο αυτοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πιο αναλυτικά.

Η θρόμβωση στο εγκεφαλικό φλεβικό δίκτυο προκαλεί διακοπή της ομαλής ροής του φλεβικού αίματος και φλεβική στάση, με επακόλουθη αύξηση της υδροστατικής πίεσης στο εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα. Αυτό αυξάνει την πίεση στα αραχνοειδή (πακχιόνια) σωμάτια, που φυσιολογικά παροχετεύουν το ENY στους φλεβώδεις κόλπους, με αποτέλεσμα αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Επιπλέον, η αύξηση της φλεβικής πίεσης προκαλεί, λόγω αύξησης της υδροστατικής πίεσης στον αυλό των αγγείων, διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) και αγγειοκινητικό οίδημα, δηλαδή, έξοδο υγρού από τα τριχοειδή εγκεφαλικά αγγεία στο διάμεσο χώρο του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η ειδική ανατομία του εγκεφαλικού φλεβικού συστήματος, με το εκτεταμένο δίκτυο αναστομώνσεων, συνήθως, παρέχει επαρκή κυκλοφορία και αντισταθμίζει ικανοποιητικά τέτοιες αλλαγές στην πίεση. Όταν όμως, τα παράπλευρα φλεβικά δίκτυα παροχέτευσης δεν επαρκούν πλέον, τότε η περαιτέρω αύξηση της πίεσης εντός των φλεβών οδηγεί σε ελάττωση της αρτηριακής παροχής. Δημιουργούνται συνθήκες τοπικής ισχαιμίας, διαταράσσοντας το φυσιολογικό ενεργειακό μεταβολισμό. Προκαλείται τότε κυτταροτοξικό οίδημα από μετακίνηση μορίων ύδατος από τον εξωκυττάριο χώρο στον ενδοκυττάριο και συνεπακόλουθο κυτταρικό θάνατο και ανάπτυξη εμφράκτου. Η αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών φλεβικών εμφράκτων σε αυτούς τους ασθενείς εξηγείται από την αυξημένη φλεβική και τριχοειδική πίεση, που προκαλεί καταστροφή του ΑΕΦ με συνακόλουθη έξοδο υγρού και διαπίδηση ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα τριχοειδή στο διάμεσο χώρο. Αντίθετα, στην περίπτωση των αρτηριακών εγκεφαλικών εμφράκτων, η πίεση στα τριχοειδή είναι μειωμένη και η αιμορραγία εκδηλώνεται κατά την επαναιμάτωση του ιστού, που έχει υποστεί βλάβη από την προηγούμενη

τοπική ισχαιμία. Συνεπώς, οι παρεγχυματικές βλάβες σε ασθενείς με εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση οφείλονται στο αγγειοκινητικό και κυτταροτοξικό οίδημα, τα οποία μπορεί να συνυπάρχουν, ενώ η αιμορραγία θεωρείται το τελικό αποτέλεσμα της παθοφυσιολογικής διαδικασίας της εγκεφαλικής φλεβοθρόμβωσης.

1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική εικόνα από μόνη της είναι συχνά ανεπαρκής για τη διάγνωση της ΘΕΦ, καθώς τα κλινικά συμπτώματα-σημεία μπορεί να υποδυθούν ποικίλες λοιπές κλινικές οντότητες. Κλινική υποψία θα πρέπει να εγείρεται: σε περιπτώσεις νέων και μεσήλικων ασθενών, με πρόσφατη και ασυνήθη κεφαλαλγία ή με συμπτώματα τύπου εγκεφαλικού επεισοδίου χωρίς, όμως, να συνυπάρχουν οι συνήθεις αγγειακοί παράγοντες κινδύνου και σε ασθενείς με απεικονιστικά ευρήματα αιμορραγικών εμφράκτων, ειδικά εάν αυτά είναι πολλαπλά και δεν περιορίζονται στην ανατομική κατανομή κάποιας γνωστής αρτηρίας. Η διάγνωση της ΘΕΦ βασίζεται, κυρίως, στη νευροαπεικόνιση, αλλά σε αντίθεση με τα αρτηριακά εγκεφαλικά έμφρακτα, η απεικόνιση του εγκεφάλου, από μόνη της, έχει μικρή θετική προγνωστική αξία, επειδή, συνήθως, εμφανίζει μη ειδικές αλλοιώσεις και μπορεί να είναι φυσιολογική έως και στο 25% των ασθενών. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association-AHA) και την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (European Federation of Neurological Societies - EFNS), η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΘΕΦ είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η μαγνητική φλεβογραφία (MRV) εγκεφάλου, και μόνο όταν αυτές οι εξετάσεις δεν είναι διαθέσιμες ή υπάρχει αντένδειξη για τη διενέργειά τους, η απλή αξονική εγκεφάλου (CT) και η αξονική φλεβογραφία (CTV) εγκεφάλου μπορεί να αποτελέσουν αποδεκτές εναλλακτικές επιλογές (Saposnik και συν., 2011), (Einhauptl και συν., 2006), (Einhauptl και συν., 2010).

Σε CT εγκεφάλου το κλασικό απεικονιστικό εύρημα οξείας ΘΕΦ σε χωρίς εμπλουτισμό (non-enhanced) CT εικόνες, είναι μια υπέρπυκνη εστία των αποφραγμένων φλεβών-κόλπων. Ανάλογα με τη θέση, αυτό το εύρημα ονομάζεται «σημείο πυκνού τριγώνου» (dense triangle sign) (που αντιπροσωπεύει θρόμβο στον

άνω οβελιαίο κόλπο) ή «σημείο πυκνού κορδονιού» (dense cord sign) (που αντιπροσωπεύει θρόμβωση των φλοιωδών ή εν τω βάθει φλεβών), αλλά ανευρίσκεται μόνο στο 5% των ασθενών (Leach και συν., 2006) και για αυτό το λόγο η διαγνωστική του αξία παραμένει υπό συζήτηση. Η έγχυση σκιαγραφικού μπορεί να αναδείξει, σπανίως (σε ποσοστό 10-20%) (Bousser και συν., 1985), το «σημείο κενού δέλτα» (empty delta sign), που αντιπροσωπεύει θρόμβωση του οπίσθιου τμήματος του άνω οβελιαίου κόλπου ή του εγκάρσιου κόλπου (υπόπυκνος θρόμβος, ο οποίος μετά από έγχυση σκιαγραφικού φαίνεται να περιβάλλεται από παράπλευρο φλεβικό κύκλωμα). Ωστόσο, όλα αυτά τα απεικονιστικά ευρήματα εντοπίζονται μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (25%) και η απουσία τους δεν είναι αρκετή, ώστε να αποκλειστεί τελείως η διάγνωση. Επιπλέον, τα ευρήματα αυτά θεωρούνται μη ειδικά, καθώς, μπορεί να απουσιάζουν στην υποξεία-χρόνια φάση της νόσου. Η παρουσία ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών άμφω, αιμορραγικού εμφράκτου ή εμφράκτου έξω από τα γνωστά ανατομικά όρια μιας αρτηρίας, θέτουν την υποψία θρόμβωσης εγκεφαλικού φλεβώδους κόλπου. Η CT φλεβογραφία (CTV) μπορεί, επίσης, να αναδείξει θρόμβωση των μεγάλων κόλπων έως την σφαγίτιδα φλέβα. Η χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού αντίθεσης και ιονίζουσας ακτινοβολίας παραμένει ένα μείζον μειονέκτημα που καθιστά την συγκεκριμένη εξέταση ακατάλληλη για την τακτική παρακολούθηση (follow-up) των ασθενών.

Τα πιο συνηθισμένα απεικονιστικά ευρήματα με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) εγκεφάλου περιλαμβάνουν την οπτικοποίηση του θρόμβου με τη χρήση της T1 ακολουθίας ή απώλεια σήματος του φλεβικού συστήματος σε MRV. Τα απεικονιστικά ευρήματα της θρόμβωσης στη MRI εξαρτώνται από την υπολειπόμενη αιματική ροή και από το χρόνο εγκατάστασης του εμφράκτου. Στην οξεία φάση (“φάση δεοξυαιμοσφαιρίνης”, πρώτες 3-5 ημέρες) η αποφραγμένη φλέβα έχει ίσης έντασης σήμα με τον υποκείμενο εγκεφαλικό ιστό στις T1 ακολουθίες και χαμηλό σήμα στις T2 ακολουθίες. Επομένως, σε αυτή τη χρονική φάση είναι σχετικά δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση από φυσιολογικές φλέβες. Ο θρομβωμένος φλεβώδης κόλπος εμφανίζεται διογκωμένος και διαθέτει τα όρια του κυρτά, ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες είναι κοίλα ή ευθεία. Το χαμηλό σήμα στις T2 ακολουθίες μπορεί να μιμηθεί το φυσιολογικό κενό ροής, ενώ το θρομβωμένο αγγείο υπάρχει κίνδυνος να διαλάθει της προσοχής, εξαιτίας παρόμοιου σήματος με το φλοιό στις T1 ακολουθίες. Προσεκτική ανάλυση των τομών σε πολλαπλά επίπεδα, η αξιολόγηση

της ακολουθίας T1 μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας με το χαρακτηριστικό σημείο του «κενού δέλτα», και η χρήση άλλων ακολουθιών, όπως η T2* και η MRV θα οδηγήσουν στη σωστή διάγνωση. Συγκεκριμένα, η T2* ακολουθία μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανάδειξη μικρής μεμονωμένης φλεβικής θρόμβωσης στην οξεία φάση, όταν η T1 και η T2 δεν έχουν ευαισθησία (Idbaih και συν., 2006). Η MRV αναδεικνύει την απουσία ροής, όμως, πρέπει πάντα να αξιολογείται σε συνάρτηση με λοιπές ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας, αν λάβουμε υπόψιν ποικίλες άλλες καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν εγκεφαλική φλεβοθρόμβωση (π.χ.: περιπτώσεις υποπλαστικών ή απλαστικών φλεβωδών κόλπων, γιγαντιαίων αραχνοειδών σωματίων, παρουσία ινωδών διαφραγματίων εντός των φλεβωδών κόλπων κ.τ.λ.).

Στην επόμενη, υποξεία φάση (“φάση μεθαιμοσφαιρίνης”, μετά 5-15 ημέρες,), ο θρόμβος καθίσταται υπέρπυκνος και παρατηρείται αύξηση του σήματος στις T1 και T2 ακολουθίες, ενώ παραμένει το σημείο του «κενού δέλτα» μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας στις T1 ακολουθίες.

Οι αλλαγές που εμφανίζονται, πλέον στη χρόνια φάση (2-4 εβδομάδες μετά την οξεία φάση) εξαρτώνται από το βαθμό επανασηραγγοποίησης στο πάσχον αγγείο. Η πλήρης επανασηραγγοποίηση και η αποκατάσταση της αιματικής ροής μπορεί να αποκατασταθεί σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Ωστόσο, ο θρόμβος ενδέχεται να παραμείνει στο 15% των ασθενών και τότε εμφανίζει ίσης έντασης σήμα στις T1 ακολουθίες, ενώ έχει ήπια ή μέτρια αυξημένο σήμα στις T2 ακολουθίες.

Τα αιμορραγικά στοιχεία κοντά στα φλεβικά έμφρακτα είναι συχνά (35-40%), είτε εξαιτίας της αυξημένης φλεβικής και τριχοειδικής πίεσης, είτε εξαιτίας της συνεχιζόμενης αρτηριακής παροχής σε περιοχή που έχει προκληθεί κυτταρική νέκρωση. Η παρουσία αιματώματος “έκτοπα” (στη λευκή ουσία ή στα όρια λευκής-φαιάς ουσίας) είναι χαρακτηριστική, όπως και τα μικρο-αιμορραγικά στοιχεία, ευρήματα που εντοπίζονται πολύ πιο συχνά στα φλεβικά, παρά στα αρτηριακά έμφρακτα.

Ένα ιδιαίτερο γνώρισμα των φλεβικών εμφράκτων είναι ότι, ακόμη και μεγάλου μεγέθους βλάβες μπορεί να υποστραφούν πλήρως, ίσως, διότι ένα μεγάλο τμήμα της βλάβης οφείλεται στο αναστρέψιμο αγγειοκινητικό οίδημα, ενώ το μέγεθος του φλεβικού εμφράκτου και η εγκατάσταση μη αναστρέψιμων βλαβών επηρεάζεται

από το υπάρχον παράπλευρο φλεβικό δίκτυο. Επαναληπτικός απεικονιστικός έλεγχος (follow-up) συνιστάται να διενεργείται 3-6 μήνες μετά την αρχική διάγνωση (Saposnik και συν., 2011).

Η συμβατική εγκεφαλική ενδοαρτηριακή αγγειογραφία, αν και θεωρείται η μέθοδος εκλογής (“gold-standard”), χρησιμοποιείται, πλέον, όλο και λιγότερο για τη διάγνωση της ΘΕΦ και, συνήθως, περιορίζεται μόνο σε επιλεγμένες καταστάσεις ασθενών, όταν η διάγνωση είναι αβέβαιη, αλλά υπάρχει έντονη κλινική υποψία, όταν προγραμματίζεται ενδοαγγειακή θεραπευτική παρέμβαση ή όταν οι άλλες συνήθειες απεικονιστικές μέθοδοι δεν είναι διαθέσιμες.

Το διακρανιακό υπερηχογράφημα θα πρέπει να θεωρηθεί ως η αρχική εξέταση εκλογής σε νεογνά και βρέφη με υποψία ΘΕΦ, όπου οι κρανιακές πηγές διατηρούνται ακόμα ανοικτές. Πρόκειται για μια χρήσιμη τεχνική, η οποία μπορεί να αναδειξει θρόμβο, εγκεφαλικό οίδημα, ενδοκράνιο αιμορραγία και υδροκέφαλο. Αν αυτά τα ευρήματα εντοπιστούν, στη συνέχεια, συνήθως, επιβεβαιώνονται με τη διενέργεια MRI και MRV.

Ο αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας (αιμοδιάγραμμα, βιοχημικός έλεγχος, ΤΚΕ, χρόνος προθρομβίνης, aPTT, INR, ινωδογόνο, D-dimer) πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με υποψία ΘΕΦ. Αυτές οι εξετάσεις δεν είναι χρήσιμες για να διαγνώσουν τη ΘΕΦ, αλλά μπορούν να συνεισφέρουν αναδεικνύοντας σχετικές συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως: αναιμία, ηπατικά ή νεφρικά νοσήματα, λοίμωξη - φλεγμονή.

Τα D-dimer αυξάνονται στους περισσότερους ασθενείς με ΘΕΦ. Συνήθως, οι ασθενείς με οξεία και εκτεταμένη νόσο έχουν επίπεδα D-dimer >500μg/L. Ωστόσο, τα φυσιολογικά επίπεδα D-dimer δεν αποκλείουν τελείως τη ΘΕΦ, ιδιαίτερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν ως μοναδικό σύμπτωμα την κεφαλαλγία (Talbot και συν., 2002), όπως και στην υποξεία-χρόνια φάση της νόσου (δεδομένου ότι τα επίπεδα D-dimer ελαττώνονται με την πάροδο του χρόνου, δηλαδή >1 βδομάδα από την έναρξη των συμπτωμάτων) (Saposnik και συν., 2011), (Dentali και συν., 2012). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ (Ferro και συν., 2017) και σύμφωνα με αυτές προτείνεται η μέτρηση των D-dimer πριν από τη διενέργεια νευροαπεικόνισης σε ασθενείς με υποψία ΘΕΦ, εκτός αν υπάρχει ως

μοναδικό σύμπτωμα η μεμονωμένη κεφαλαλγία και σε περίπτωση μακροχρόνιας διάρκειας συμπτωμάτων (δηλαδή >1 εβδομάδα), διότι σε αυτές τις περιπτώσεις αυξάνεται η πιθανότητα για ψευδώς αρνητικές τιμές (*Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: “Χαμηλή”. Ισχύς της σύστασης: “Ασθενής”*). Επιπλέον, οι ασθενείς με μικρής έκτασης έμφρακτο μπορεί να εμφανίζουν ψευδώς αρνητικά επίπεδα D-dimer. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υπολόγισε για τα D-dimer στη διάγνωση ΘΕΦ, μια μέση ευαισθησία 94% (Dentali και συν., 2012). Άρα, επί ισχυρής κλινικής υποψίας για ΘΕΦ, η ανεύρεση φυσιολογικών επιπέδων D-dimer, δεν πρέπει να αποτρέπει τον ιατρό από περαιτέρω διερεύνηση (Thorell και συν., 2015).

1.7 ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Η θεραπεία της ΘΕΦ πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις τίθεται η διάγνωση και ιδανικά ο ασθενής θα πρέπει να εισάγεται και να αντιμετωπίζεται σε ειδική Μονάδα Εγκεφαλικών (Stroke Unit) (Saposnik και συν., 2011). Προτείνεται συνδυασμός αιτιολογικής θεραπείας (θεραπεία αρχικού αιτιολογικού παράγοντα, διακοπή προθρομβωτικών φαρμάκων), αντιθρομβωτική αγωγή και συμπτωματική θεραπεία (θεραπεία ενδοκράνιας υπέρτασης, σπασμών, κεφαλαλγίας). Η θεραπεία στην οξεία φάση περιλαμβάνει την αναγνώριση και θεραπεία των παραγόντων κινδύνου και τη σταθεροποίηση των αιμοδυναμικών και μεταβολικών παραμέτρων του ασθενούς. Η άμεση έναρξη αγωγής με αντιπηκτικά (συνηθέστερα με ηπαρίνη), συστήνεται ακόμη και εάν στον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο αναδεικνύονται αιμορραγικά στοιχεία περίξ του φλεβικού εμφράκτου. (*Σημείωση: Στο σημείο αυτό της εργασίας θα αναφερθούν επιγραμματικά οι διάφορες άλλες παράμετροι συνδυαστικής θεραπείας, πλην την αντιθρομβωτικής. Η αντιθρομβωτική αγωγή θα αναπτυχθεί στο παρόν κεφάλαιο ελάχιστα και ακροθιγώς, καθώς αποτελεί τον κύριο άξονα του υπόλοιπου μέρους της εργασίας και θα αναλυθεί εκτενέστερα και σε βάθος στα επόμενα κεφάλαια της εργασίας*).

Μετά από ΘΕΦ εγκεφαλικό οίδημα αναπτύσσεται, περίπου, στο 50% των ασθενών και το οίδημα αυτό, συνήθως, δεν απαιτεί ειδική αγωγή, πέραν από την αντιπηκτική, η οποία βελτιώνει τη φλεβική ροή και μειώνει με τον τρόπο αυτό και

την ενδοκράνια πίεση (Einhaupl & Masuhr, 1994). Εάν όμως, η ενδοκράνια πίεση αυξάνεται σοβαρά (ενδοκράνιος υπέρταση), γενικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να ακολουθούνται, όπως: εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με καταστολή, χρήση διουρητικών (π.χ.: ακεταζολαμίδη), αγωγή με μαννιτόλη, άρση της κεφαλής από το οριζόντιο ύψος του κρεβατιού κατά 30°. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, ίσως, χρειαστεί η διενέργεια οσφουονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ) για αφαίρεση του πλεονάζοντος ΕΝΥ.

Γενικά, στη ΘΕΦ δεν υπάρχει ένδειξη για χρήση στεροειδών, ακόμη και σε ασθενείς με εκτεταμένες παρεγχυματικές αλλοιώσεις στον απεικονιστικό έλεγχο. Έχει αποδειχθεί ότι όταν χρησιμοποιούνται στεροειδή στη θεραπεία ΘΕΦ, μπορεί αυτά να αποβούν ακόμα και επιβλαβή, διότι μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω θρόμβωση, λοιμώξεις ή αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος (Caphao και συν., 2004) και για αυτό το λόγο γενικά αντενδείκνυνται. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Εγκεφαλικών και την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας (Ferro και συν., 2017) δεν συνιστάται η χρήση στεροειδών στη ΘΕΦ, καθώς δεν φαίνεται να μειώνεται ο κίνδυνος θανάτου ή εξάρτησης με τη χρήση τους.

Παραμένει επί του παρόντος αμφιλεγόμενο, κατά πόσο όλοι οι ασθενείς με ΘΕΦ πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιεπιληπτική αγωγή και αυτό, διότι δεν υπάρχουν σχετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Η χαμηλή συχνότητα μελλοντικής εμφάνισης σπασμών (10–15% των ασθενών), σπανίως επιτάσσει την προφυλακτική χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής. Ωστόσο, όψιμοι σπασμοί, ίσως, επανεμφανιστούν σε ασθενείς με πρώιμο επεισόδιο σπασμών σε νεαρότερη ηλικία ή μπορεί να εκδηλωθούν, εάν υπάρχουν αρκετά αιμορραγικά στοιχεία κατά την αρχική εισβολή της ΘΕΦ. Άρα, η χρήση αντιεπιληπτικής αγωγής θα πρέπει, ενδεχομένως, να εξατομικεύεται και να περιορίζεται σε ασθενείς που ήδη εκδήλωσαν σπασμούς ή αν συνυπάρχουν αιμορραγικές παρεγχυματικές αλλοιώσεις κατά την οξεία φάση. Όσον αφορά τη βέλτιστη διάρκεια της αντιεπιληπτικής θεραπείας, αυτή παραμένει, επί του παρόντος, άγνωστη.

Η ενδοαγγειακή θεραπεία αναφέρθηκε πρώτη φορά ως θεραπεία για ΘΕΦ στις αρχές της δεκαετίας του 1970 από τους Vines και συν. (Vines και συν., 1971), οι οποίοι ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν τη χρήση ουροκινάσης στη θεραπεία ΘΕΦ. Λίγα

χρόνια αργότερα ο Di Rocco και συν. (Di Rocco και συν. 1981), αντιμετώπισαν επιτυχώς 5 ασθενείς με ΘΕΦ με ενδοφλέβια χρήση ουροκινάσης και ηπαρίνη. Το 1988, οι Scott και συν. (Scott και συν., 1998) ανέφεραν για πρώτη φορά, περίπτωση τοπικής θρομβόλυσης (τοπική έγχυση ουροκινάσης) σε νεαρό ασθενή με εκτεταμένη θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου με θεαματικά αποτελέσματα και καλή τελική έκβαση, παρά την αρχική εμφάνιση αιμορραγικού εμφράκτου. Ακολούθως, ανακοινώθηκαν αρκετές περιπτώσεις με τοπική έγχυση ουροκινάσης μέσω της έσω σφαγίτιδας ή μηριαίας φλέβας (σε δόσεις που κυμαίνονται από 470.000-13,79x10⁶ U). Δημοσιεύθηκαν πάρα πολλές μεμονωμένες παρουσιάσεις περιστατικών και μελέτες σειράς-ασθενών (Canhao και συν., 2003), (Ciccione και συν., 2004). Μια σχετικά μεγάλη μελέτη σειράς-ασθενών είναι αυτή των Horowitz και συν. (Horowitz και συν., 1995), οι οποίοι αντιμετώπισαν 13 ασθενείς με εκτεταμένη θρόμβωση διαφόρων φλεβωδών κόλπων και τελικά καλή βατότητα των κόλπων (με ευνοϊκή τελική έκβαση) εμφανίστηκε σε 12 από τους 13 ασθενείς. Σε 4 ασθενείς, μάλιστα, υπήρξε παρουσία αρχικού αιμορραγικού εμφράκτου, ωστόσο, δεν σημειώθηκε κλινική επιδείνωση σε κανέναν από αυτούς.

Γενικώς, η ενδοαγγειακή θεραπεία στη ΘΕΦ πραγματοποιείται με δύο τρόπους: α) απευθείας χορήγηση ενός θρομβολυτικού παράγοντα (ουροκινάση ή ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου - recombinant tissue Plasminogen Activator – rtPA, π.χ.: αλτεπλάση) στο θρόμβο μέσω τοπικού καθετηριασμού και β) μηχανική θρομβεκτομή. Καμιά φορά προτείνεται και ο συνδυασμός των δύο παραπάνω μεθόδων (Silvis και συν., 2017). Αντιθέτως, η συστηματική ενδοφλέβια θρομβόλυση δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ΘΕΦ (Weimar και συν., 2012) και το θεωρητικό πλεονέκτημα της τοπικής θρομβόλυσης, έναντι της συστηματικής ενδοφλέβιας, είναι ότι το φάρμακο χορηγείται μόνο, όπου αυτό απαιτείται και δεν μεταφέρεται σε περιοχές έντονης αγγείωσης, οι οποίες είναι δυνητικά επικίνδυνο να αιμορραγήσουν. Για την ενδοαγγειακή θρομβόλυση εισάγεται καθετήρας, συνήθως μέσω της μηριαίας ή σφαγίτιδας φλέβας, και σταδιακά μετακινείται προς μια πιο απομακρυσμένη θέση, ενώ ο θρόμβος διαλύεται. Συχνά, ο μικροκαθετήρας παραμένει επί τόπου και ο θρομβολυτικός παράγοντας εγχύεται τοπικά για ποικίλες χρονικές περιόδους (για 24-72 ώρες) (Rahman και συν., 2009), (Canhao και συν., 2003). Ορισμένες μελέτες παρατήρησης αναφέρουν υψηλότερο ποσοστό επανασηραγγοποίησης (70-90%) σε σύγκριση με την αποκλειστική

αντιπηκτική αγωγή (εύρος: 47-100%) (Stolz και συν., 2004), (Baumgartner και συν., 2003), (Strupp και συν., 2002). Παρ' όλα αυτά, επειδή δεν υπάρχει επί του παρόντος, ομοφωνία για το πώς ορίζεται η επανασηραγοποίηση στη ΘΕΦ, αυτά τα ποσοστά έχουν περιορισμένη αξία. Επιπλέον, οι επεμβατικές διαδικασίες ενέχουν κίνδυνο επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της επικίνδυνης ενδοκράνιας αιμορραγίας. Μια συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιλάμβανε 169 ασθενείς με ΘΕΦ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπική θρομβόλυση κατέληξε ότι πιθανό όφελος φαίνεται να έχουν μόνο οι ασθενείς με σοβαρή ΘΕΦ, δηλαδή σε υψηλού κινδύνου ασθενείς (Canhao και συν., 2003).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (τοπικής ή συστηματικής) θρομβολυτικής αγωγής σε ΘΕΦ. Η ενδοαγγειακή θρομβόλυση ενδείκνυται για ασθενείς με ΘΕΦ που έχουν προοδευτική θρόμβωση και πολλαπλά φλεβικά έμφρακτα ή για ασθενείς των οποίων η κατάσταση δεν ανταποκρίνεται στην αρχική θεραπεία με αντιπηκτικά. Έχουν δημοσιευθεί μελέτες, οι οποίες, όμως, είναι χαμηλής ποιότητας (παρουσιάσεις περιστατικών και μη ελεγχόμενες μελέτες σειράς-ασθενών) που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία (ηπαρίνη με ουροκινάση, ηπαρίνη με rtPA). Πιο πρόσφατα, (Kim & Suh, 1997), (Frey και συν., 1999) έχει μελετηθεί η χρήση για θρομβόλυση του rtPA σε συνδυασμό με τη χορήγηση ενδοφλέβιας ηπαρίνης, επιδιώκοντας μεγαλύτερη ασφάλεια μιας και ο rtPA διαθέτει πολύ σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (μόλις 7-8 λεπτά). Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκε μικροκαθετήρας για έγχυση rtPA κατευθείαν στο σημείο της θρόμβωσης, με αρχική bolus έγχυση και ακολούθως με συνεχόμενη έγχυση.

Οι Kim & Suh (Kim & Suh, 1997) από την Κορέα στην προοπτική, μη ελεγχόμενη μελέτη τους, μελέτησαν εννέα ασθενείς με ΘΕΦ (διάμεση ηλικία: 33 έτη) στους οποίους χορηγήθηκε δόση rtPA (αλτεπλάση) 135mg (εύρος: 50-300mg). Η θρομβόλυση ξεκίνησε με ταχεία bolus έγχυση 10 mg αλτεπλάσης για 10 λεπτά, ακολουθούμενη από 3ωρη συνεχή έγχυση 50 mg, και στη συνέχεια συνεχή έγχυση στα 5 mg/h, έως ότου επιτευχθεί πλήρης θρομβόλυση ή συνολική δόση αλτεπλάσης 100 mg/d. Επαναληπτική θρομβόλυση χορηγήθηκε και την επόμενη ημέρα, εάν δεν είχε επιτευχθεί πλήρης επανασηραγοποίηση. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης έλαβαν ηπαρίνη με συνεχή έγχυση, μέσω καθετήρα εισαγωγής για την αποτροπή του σχηματισμού θρόμβου κατά τη διάρκεια της θρομβόλυσης (στόχος aPTT: 1,5 φορές

του μάρτυρα). Μετά τη θρομβόλυση, οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικό (βαρφαρίνη). Επτά ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη για 3 μήνες. Επιτυχής επανασηραγγοποίηση επιτεύχθηκε και στους εννέα ασθενείς (μέσος χρόνος: 20 ώρες). Ελάχιστονες, εξωκρανιακές αιμορραγικές επιπλοκές (όπως: περιορισμένη ενδοπυελική αιμορραγία, οozing σε σημείο παρακέντησης μηριαίου οστού) εμφανίστηκαν σε ελάχιστες περιπτώσεις, αλλά δεν φάνηκε αυτές να συσχετίζονται με τη δοσολογία έγχυσης της αλτεπλάσης. Επαναληπτικές MRV, οι οποίες έγιναν 1-4 εβδομάδες μετά τη διαδικασία θρομβόλυσης, δεν ανέδειξαν στοιχεία υποτροπής θρόμβωσης. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν ότι η τοπική θρομβολυτική θεραπεία με αλτεπλάση είναι ασφαλής, γρήγορη και αποτελεσματική για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Ωστόσο, για την πρόληψη αιμορραγικών επιπλοκών, απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δόσης, αλλά και του κατάλληλου ρυθμού χορήγησης.

Ο Frey και συν. (Frey και συν., 1999) σε μια αμερικάνικη μελέτη μελέτησαν 12 ασθενείς με ΘΕΦ. Η MRI πριν από τη θεραπεία αποκάλυψε μικρά αιμορραγικά φλεβικά έμφρακτα σε τέσσερις ασθενείς, εκτεταμένο αιμορραγικό έμφρακτο σε δύο, μικρή παρεγχυματική αιμορραγία σε έναν και απουσία εστιακής βλάβης σε πέντε, στους οποίους, όμως, αναδείχθηκε έμφρακτο σε έλεγχο με MRV/αγγειογραφία. Μια δόση φόρτισης με rtPA χορηγήθηκε εντοπισμένα στο θρόμβο στα 1 mg/cm, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση εντός του θρόμβου στα 1-2 mg/h. Παράλληλα, χορηγήθηκε στους ασθενείς ενδοφλέβια UFH (στόχος aPTT: x2 του μάρτυρα). Η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη διατηρήθηκε και μετά την ολοκλήρωση της θρομβόλυσης και οι ασθενείς, ακολούθως, συνέχισαν αντιπηκτική θεραπεία με βαρφαρίνη. Η αιματική φλεβική ροή αποκαταστάθηκε πλήρως σε έξι ασθενείς και μερικώς σε τρεις, με μέση δόση rtPA στα 46 mg (εύρος: 23-128mg) και σε σχετικά ταχύ χρόνο (μέσος χρόνος: 29 ωρών, εύρος: 13-77 ώρες). Ταυτόχρονα με την αποκατάσταση ροής και τα κλινικά συμπτώματα βελτιώθηκαν σε αυτούς τους εννέα ασθενείς. Σε έναν ασθενή, η θεραπεία διεκόπη, όταν είχε μεν σημειωθεί μικρή πρόοδος, αλλά το επίπεδο του ινωδογόνου μειώθηκε (στα 118 mg/dl). Σε τρεις ασθενείς, δεν κατέστη δυνατή η αποκατάσταση ροής καθόλου. Σε άλλους δύο ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία προ της έναρξης θεραπείας, εμφανίστηκε σαφής αιμορραγική επιδείνωση (επέκταση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας) και η θεραπεία συντομεύτηκε μετά την αρχική δόση θρομβολυτικού παράγοντα. Μάλιστα, σε έναν

ασθενή το αιμάτωμα χρειάστηκε να παροχετευθεί χειρουργικά. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν ότι η τοπική θρομβόλυση με ενδο-θρομβική έγχυση rtPA, σε συνδυασμό με την ενδοφλέβια ηπαρίνη, σε ασθενείς με ΘΕΦ μοιάζει να είναι ενθαρρυντική. Ωστόσο, αυτή η θεραπεία θα πρέπει, πιθανώς, να θεωρηθεί ως μη ασφαλής θεραπευτική επιλογή για να χορηγηθεί σε ασθενείς με έκδηλη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ο χρόνος επαναφοράς αιματικής ροής μπορεί να είναι ταχύτερος από ό,τι με την ουροκινάση (έχει αναφερθεί κατά μέσο όρο: 71 ώρες). Συμπερασματικά, απαιτείται περαιτέρω ερευνητική αξιολόγηση του rtPA σε συνδυασμό με την ηπαρίνη για τη θεραπεία ΘΕΦ. Έτσι, αν και η επανασηραγοποίηση με τη θρομβόλυση φαίνεται να επιτυγχάνεται ταχέως, η τοπική θρομβόλυση, ενδέχεται να ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε σύγκριση με την αντιπηκτική αγωγή, ιδιαίτερα, εάν η ενδοκράνιος αιμορραγία πριν από την χορήγηση θεραπείας είναι έκδηλα παρούσα.

Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν ενδοαγγειακή θεραπεία είχαν υψηλότερη θνητότητα (OR 1,96) μετά την προσαρμογή για την ηλικία και τις επιπλοκές ΘΕΦ (Siddiqui και συν., 2019). Συμπερασματικώς, τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την ενδοαγγειακή θρομβόλυση προέρχονται μόνο από παρουσιάσεις περιστατικών και σειρές-ασθενών, αλλά όχι από επαρκή αριθμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών (Υπάρχει μόνο μια σχετική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη και θα αναπτυχθεί αναλυτικά στα επόμενο κεφάλαιο). Επιπλέον, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι δύσκολο να ερμηνευτούν, λόγω των διαφορετικών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού ασθενών και του τύπου παρέμβασης. Ορισμένες μελέτες μάλιστα, δεν παρέχουν ούτε καν δεδομένα σχετικά με την αρχική κλινική κατάσταση του ασθενούς πριν από την ενδοαγγειακή θεραπεία ή το κλινικό αποτέλεσμα μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης. Μια συστηματική ανασκόπηση όλων των σχετικών δημοσιευμένων μελετών αναγνώρισε 72 σχετικές μελέτες και περιγράφει συνολικά 169 ασθενείς (όλες όμως αφορούν μεμονωμένες παρουσιάσεις περιπτώσεων ή μη ελεγχόμενες σειρές-ασθενών) (Canhao και συν., 2003). Η έγχυση στο εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα του θρομβολυτικού παράγοντα ήταν τοπική στο 88% των περιπτώσεων και συστηματική μόνο στο 10% (σε 2% εφαρμόστηκε συνδυασμός τους). Η ουροκινάση ήταν η πιο συχνά χορηγούμενη θρομβολυτική ουσία (76%). Μεγάλη διακύμανση υπήρξε, όσον αφορά στη δοσολογία και στη συνολική διάρκεια της αγωγής, η οποία

κυμάνθηκε από λιγότερο από μία ώρα έως περισσότερες από 10 ημέρες. Η θνητότητα στο τέλος της παρακολούθησης ήταν 9% και το 4% των ασθενών εμφάνιζαν λειτουργική εξάρτηση (mRS: 3–5). Δεδομένου, όμως, ότι όλες οι συγκεκριμένες μελέτες ήταν μη-ελεγχόμενες (level of evidence 5), δεν επιτρέπουν στα αποτελέσματά τους να είναι αξιόπιστα, σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ενδοαγγειακής θρομβόλυσης για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης κατέληξαν στο συμπέρασμα, λοιπόν, ότι η θρομβόλυση είναι ασφαλής για τη θεραπεία της ΘΕΦ, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν μπορεί να τεκμηριωθεί από τα δημοσιευμένα δεδομένα. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η ΘΕΦ έχει σχετικά χαμηλή επίπτωση, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της θρομβόλυσης σε περιπτώσεις ασθενών ΘΕΦ με κακή πρόγνωση είναι δύσκολο, αλλά όχι και αδύνατο, να πραγματοποιηθεί, σε μια πολυκεντρική, διεθνή συνεργατική μελέτη.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση (Dentali και συν., 2010), ελέγχοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θρομβόλυσης στη ΘΕΦ, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η θρομβόλυση σχετίζεται με μια μη αμελητέα συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της επιζήμιας ενδοκράνιας αιμορραγίας, που ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς την τελική έκβαση των ασθενών και προτείνει ότι μελλοντικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της θρομβόλυσης σε σύγκριση με πιο συντηρητικές στρατηγικές είναι απαραίτητο να διεξαχθούν. Συνοψίζοντας, λοιπόν, παρά τις πολλές δημοσιευμένες περιγραφές περιστατικών και την περιγραφή σχετικά μικρών σειρών-ασθενών, οι συστηματικές ανασκοπήσεις δεν υποστηρίζουν ως αρχική θεραπεία την τοπική ή συστηματική θρομβόλυση σε οξεία ΘΕΦ.

Ωστόσο, επί αποτυχίας της αντιθρομβωτικής ή φαρμακευτικής θρομβολυτικής αγωγής (μη λύση του θρόμβου ή προοδευτική κλινική επιδείνωση) συνιστάται ακόμα και η μηχανική θρομβεκτομή σε εξειδικευμένα κέντρα με σχετική εμπειρία και εξοικείωση. Δυστυχώς, τα υπάρχοντα δεδομένα και για αυτές τις ενδοαγγειακές τεχνικές είναι περιορισμένα και προέρχονται πάλι από μη-τυχαιοποιημένες μελέτες και μελέτες με μικρό μέγεθος δείγματος (Saposnik και συν., 2011). Επίσης, επί αντενδείξεων ενδοαγγειακής θρομβόλυσης, η μηχανική θρομβεκτομή είναι η επόμενη θεραπευτική επιλογή. Σύμφωνα με μια μικρή μελέτη, στην οποία συμμετείχαν μόνο

οκτώ ασθενείς με ΘΕΦ που έλαβαν μηχανική θρομβεκτομή φάνηκε ότι επτά ασθενείς (88%) παρουσίασαν ευνοϊκή έκβαση (Soleau και συν., 2003).

Συνεπώς, η ενδοαγγειακή θεραπεία της ΘΕΦ παραμένει θέμα περαιτέρω έρευνας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από τις ΗΠΑ αναφέρουν ότι η ενδοαγγειακή θεραπεία, μπορεί να εξεταστεί για υψηλού κινδύνου ασθενείς, οι οποίοι κατά την αρχική εμφάνιση είναι σε κόμα ή που επιδεινώνονται παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και δεν έχουν παρεγχυματική βλάβη με σημαντική πίεση μάζας (Saprosnik και συν., 2011). Σε συμφωνία με τις αμερικάνικες οδηγίες, λόγω της πολύ χαμηλής ποιότητας των διαθέσιμων δεδομένων, και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δεν κάνουν καμία σχετική σύσταση και προτείνουν να μην διενεργείται η ενδοαγγειακή θεραπεία σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με ΘΕΦ κατά την οξεία φάση (Ferro και συν., 2017).

Για τη μηχανική θρομβεκτομή η συσκευή που χρησιμοποιείται, συνήθως, είναι το AngioJet (46,9%), ακολουθούμενη από φλεβοπλαστική με μπαλόνι χωρίς τοποθέτηση stent (18,7%). Αν αναλογιστεί κανείς τον αυξανόμενο αριθμό δημοσιεύσεων σχετικών με τη μηχανική θρομβεκτομή τα τελευταία έτη, κατανοεί ότι οι επεμβατικοί ιατροί τείνουν να την εφαρμόζουν τακτικότερα, προφανώς έχοντας αντλήσει σχετική εμπειρία από τα ισχαιμικά αρτηριακά αγγειακά εγκεφαλικά (Stam και συν., 2008), (Li και συν., 2013), (Caso και συν., 2008), (Borhani Haghghi και συν., 2014). Κρίνεται σκόπιμο στο μέλλον, να διεξαχθεί μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, ώστε να εξαχθούν τελικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των επεμβατικών τεχνικών και στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Η αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή μπορεί, σπανίως, να χρειαστεί ως ένα σωτήριο μέτρο για τον ασθενή, εάν ένα μεγάλο φλεβικό έμφρακτο οδηγεί σε σημαντική αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Επί του παρόντος, υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα σχετικά με το ρόλο της αποσυμπιεστικής ημικρανιεκτομής. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, ειδικά σχεδιασμένες για ΘΕΦ, αλλά μια τέτοια μελέτη είναι μάλλον απίθανο να γίνει, για λόγους ηθικής, αν αναλογιστεί κανείς τους δυνητικούς κινδύνους ασφάλειας. Όποια δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή, προέρχονται μόνο από αναδρομικές μελέτες σειράς-ασθενών και φαίνεται ότι η κρανιεκτομή στη ΘΕΦ είναι πολύ καλύτερη από

ό,τι σε ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Goedemans και συν., 2017). Σε μια μικρή σειρά-ασθενών (n=10) που υποβλήθηκαν σε αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή μετά από ΘΕΦ, πέντε ασθενείς ανέκαμψαν πλήρως χωρίς αναπηρία, μέσα σε ένα έτος (mRS: 0-1) και δύο ασθενείς κατέληξαν από επέκταση των αιμορραγικών εμφράκτων και προοδευτικό εγκεφαλικό οίδημα (Zurbier και συν., 2012). Ο χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά την αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Φαίνεται ότι υπάρχει ασφάλεια επανέναρξής της εντός 24-48 ωρών μετεγχειρητικά (Salottolo και συν., 2020).

Ομοίως, μεγάλες αιμορραγικές εξαλλαγές μπορεί να απαιτήσουν άμεση χειρουργική παροχέτευση, σε περίπτωση που συνδέονται με μια προοδευτική εγκατάσταση σοβαρού νευρολογικού ελλείμματος. Η αντιμετώπιση δευτερογενών επιπλοκών (π.χ.: υδροκεφάλου) μπορεί να απαιτήσει, επίσης, χειρουργική αντιμετώπιση. Νευρολογική επιδείνωση μπορεί να συμβεί στο 23% των ασθενών, ακόμη και αρκετές ημέρες μετά την αρχική διάγνωση. Η νευρολογική επιδείνωση μπορεί να αφορά διαταραχή επιπέδου συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, επιδείνωση υπάρχοντος (ή εμφάνιση ενός νέου) εστιακού ελλείμματος, αύξηση στην ένταση της κεφαλαλγίας, ή/και απώλεια όρασης.

1.8 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Υπολογίζεται ότι η θνητότητα της ΘΕΦ κυμαίνεται μεταξύ 5-10% (Coutinho και συν., 2014). Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν ότι η θνητότητα που σχετίζεται με τη ΘΕΦ είναι, περίπου, 6% στην οξεία φάση και, περίπου, 8% μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση (Dentali και συν., 2006). Ο θάνατος προκαλείται, κυρίως, στην οξεία φάση από διασκηνιδιακό εγκολεασμό, status epilepticus ή από τις υποκείμενες ασθένειες (π.χ.: κακοήθεια) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (Canhao και συν., 2005). Περίπου, 80% των ασθενών αναρρώνουν πλήρως, χωρίς να παραμένει μόνιμη λειτουργική αναπηρία, αν και πολλοί ασθενείς αναφέρουν ότι πάσχουν από υπολειπόμενα χρόνια συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, κατάθλιψη και διαταραχές συγκέντρωσης, τα οποία επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Υπολογίζεται, ότι, περίπου, 20-40% των ασθενών

αδυνατούν να επιστρέψουν πλήρως στην προηγούμενη φυσιολογική καθημερινότητα. Προγνωστικός παράγοντας δυσμενούς έκβασης αποτελούν η μεγαλύτερη ηλικία, το άρρεν φύλο, η εν τω βάθει εντόπιση της θρόμβωσης, το κώμα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, ενδοκράνιος αιμορραγία, λοίμωξη ΚΝΣ, υποκείμενη κακοήθεια και υπεργλυκαιμία κατά την οξεία φάση (Silvis και συν., 2017). Από όλα τα κλινικά σημεία που μπορεί να εκδηλωθούν σε ΘΕΦ, το κώμα κατά την οξεία φάση αποτελεί τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα κακής τελικής έκβασης (Ferro και συν., 2004). Τέλος, η ΘΕΦ που σχετίζεται με τη λοχεία φαίνεται να έχει ευμενέστερη πρόγνωση με επιβίωση έως και 90%.

Η παρουσία ταυτόχρονης λοίμωξης COVID-19 και ΘΕΦ φαίνεται να προμηνύει μια πολύ χειρότερη πρόγνωση από ό,τι η κάθε κατάσταση ξεχωριστά. Σε μια σχετική συστηματική ανασκόπηση (Tu και συν., 2020) βρέθηκε ένα ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό θνητότητας (45,5%) σε ασθενείς με COVID-19 που είχαν διαγνωστεί με ΘΕΦ. Μία πιθανή ερμηνεία για τη χειρότερη έκβαση σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να είναι ότι σε αυτές τις περιπτώσεις η εντόπιση της θρόμβωσης εδράζεται συνήθως στο εν τω βάθει εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα.

Ο Barboza και συν. (Barboza και συν., 2018) προτείνουν τη χρήση ενός προγνωστικού σκορ (μέγεθος βλάβης > 6εκ., σημείο Babinski άμφω, άρρεν φύλο, ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, επηρεασμός επιπέδου συνείδησης) για την πρόβλεψη θνησιμότητας εντός 30 ημερών. Ωστόσο, αυτό το σκορ δεν έχει σταθμιστεί (validated) προς το παρόν, οπότε δεν μπορεί και να συστήνεται η ευρεία χρήση του.

Συμπερασματικώς, αν και η έκβαση της ΘΕΦ φαίνεται να είναι σχετικά καλύτερη σε σύγκριση με εκείνη του αρτηριακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παραμένει σε μεγάλο βαθμό γενικά απρόβλεπτη (Bousser, 1997).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ - 2

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση (ΘΕΦ) είναι μια σπάνια, αλλά σημαντική αιτία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδίως στους νέους. Η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή (είδος - διάρκεια) αυτής της κλινικής οντότητας, παραμένει, επί του παρόντος, αντικείμενο υπό συζήτηση. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων, έως τώρα, δημοσιευμένων μελετών, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με διάγνωση ΘΕΦ.

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη μας ήταν τα εξής: 1) Η διάγνωση της ΘΕΦ επιβεβαιωμένη με κλινικές εξετάσεις και απεικονιστικές εξετάσεις [(αγγειογραφία, Αξονική Τομογραφία (CT), Μαγνητική τομογραφία (MRI) ή/και Μαγνητική Τομογραφία Φλεβογραφία (MRV)], 2) ασθενείς που έλαβαν αγωγή με οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής (UFH, HMMB, ανταγωνιστές βιταμίνης K, DOAC), 3) μέγεθος δείγματος > 5 ασθενείς και 4) ηλικία > 16 ετών. Όλες οι μελέτες, με ή χωρίς ομάδα σύγκρισης (μαρτύρων), κρίθηκαν επιλέξιμες για τη συστηματική ανασκόπηση, συμπεριλαμβανομένων των προοπτικών ή αναδρομικών μελετών, κοόρτης και σειρών-ασθενών. Αποκλείστηκαν ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και κεφάλαια από βιβλία. Επίσης, μελέτες, οι οποίες δεν είχαν διαθέσιμη περίληψη ή ήταν αποκλειστικά σε μορφή περίληψης (χωρίς πλήρες κείμενο) αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση.

2.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πραγματοποιήθηκε μια αναζήτηση βιβλιογραφίας, χρησιμοποιώντας την ηλεκτρονική μηχανή αναζήτησης PubMed, δημιουργώντας συνδυασμό των όρων: 1. “θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών”, 2. “θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων”. Οι όροι “1” και “2” συνδυάστηκαν με τους όρους: 3. “αντιθρομβωτική αγωγή”, 4. “αντιπηκτική αγωγή”, 5. “ηπαρίνη”, 6. “βαρφαρίνη”, 7. “ανταγωνιστές βιταμίνης Κ”, 8. “DOAC”. Στις πιθανές επιλέξιμες μελέτες ελέγχθηκαν και οι βιβλιογραφικές αναφορές τους, ώστε να αντληθούν και, επιπλέον, σχετικές μελέτες και πραγματοποιήθηκε η αναζήτησή τους χρησιμοποιώντας τους τίτλους ή/και τα ονόματα των συγγραφέων των μελετών. Η αναζήτηση περιέλαβε μόνο μελέτες: α) σχετικές με τον άνθρωπο, β) στην αγγλική γλώσσα και γ) της χρονικής περιόδου 1991-2021.

Εξήχθησαν τα ακόλουθα δεδομένα για εκάστη μελέτη που εντάχθηκε (εφόσον ήταν διαθέσιμα από τους συγγραφείς): χαρακτηριστικά μελέτης (έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης, τύπος μελέτης, αριθμός δείγματος ασθενών), βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (διάμεση ηλικία, φύλο), τύπος και δόση αντιθρομβωτικής αγωγής, διάρκεια παρακολούθησης, θάνατος, μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές και λοιπές επιπλοκές.

2.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Μετά την αναζήτηση βιβλιογραφίας με τη χρήση της μηχανής αναζήτησης Pubmed, συνδυάζοντας τους όρους/λέξεις-κλειδιά, αναγνωρίστηκαν συνολικά 1230 άρθρα. Αποκλείστηκαν 830 άρθρα, μετά την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψής τους, με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού που είχαν καθοριστεί, καθώς, επίσης, αποκλείστηκαν και 350 άρθρα ως διπλότυπα. Ανακτήθηκαν σε μορφή πλήρους κειμένου 57 μελέτες για λεπτομερή αξιολόγηση. Δευτερογενώς, 7 πρόσθετες μελέτες αναδείχθηκαν από ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών των ήδη ανακτημένων μελετών πλήρους κειμένου. Αποκλείστηκαν 32 μελέτες πλήρους κειμένου από την εργασία, μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους (ανεπαρκή

δεδομένα ασθενών, μικρό μέγεθος δείγματος κ.τ.λ.). Τελικά συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση 25 μελέτες με ένα συνολικό αριθμό 2320 ασθενών. Ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης ακολουθεί τις οδηγίες PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), (Liberati και συν., 2009) και τα αποτελέσματα της αναζήτησης φαίνονται αναλυτικά με τη χρήση του διαγράμματος ροής PRISMA (Διάγραμμα 1).

2.5 ΟΡΙΣΜΟΙ

- Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών (ΘΕΦ):

Υπό τον όρο αυτό ορίζεται η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων της σκληράς μήνιγγας ή/και των φλοιϊκών εγκεφαλικών φλεβών. Διακρίνονται 3 υποκατηγορίες: α) οξεία: διάρκεια ≤ 48 ώρες, β) υποξεία: > 48 ώρες έως ≤ 30 ημέρες και γ) χρόνια: > 1 μήνα (Alvis-Miranda και συν., 2013).

- Μείζονα αιμορραγία:

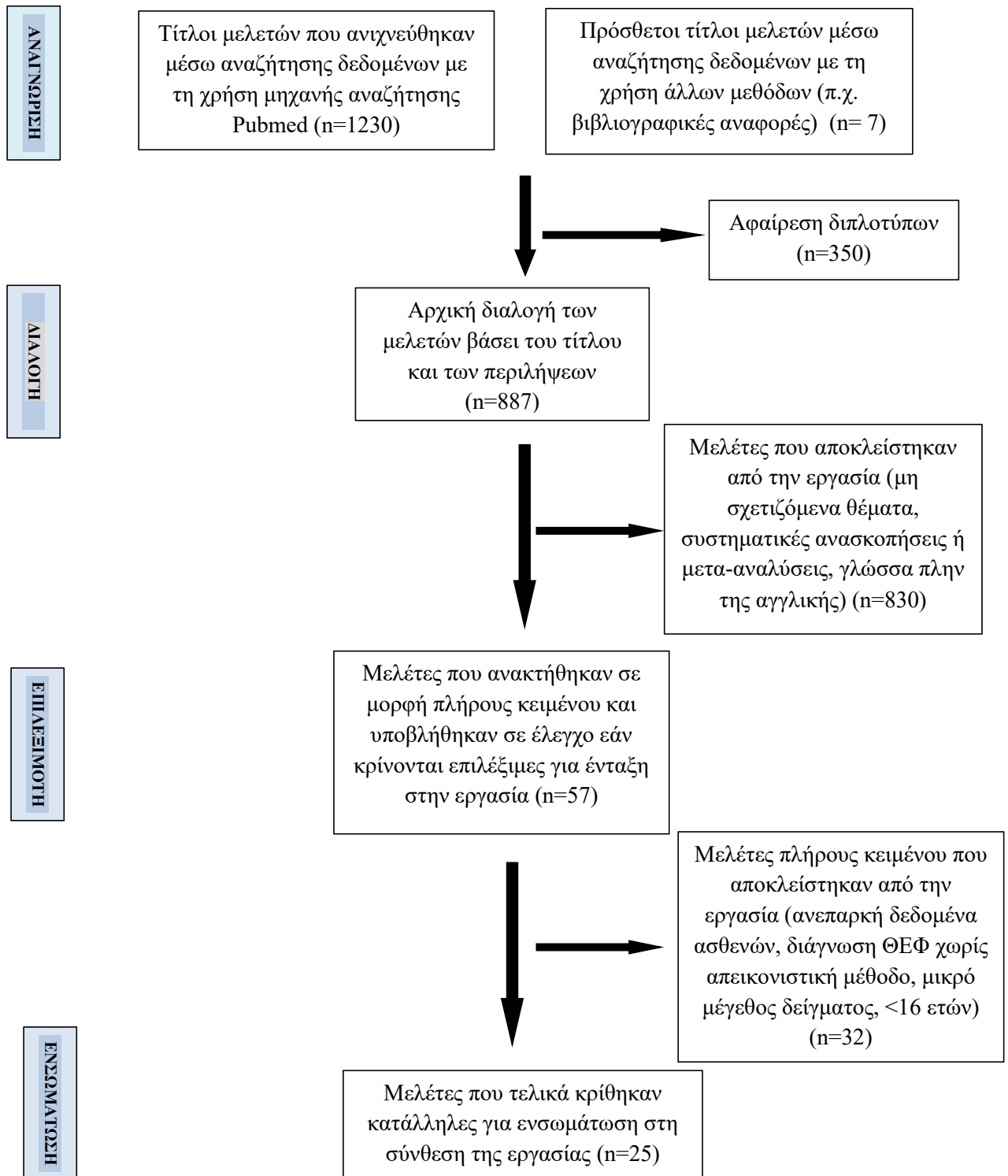
Θανατηφόρα αιμορραγία ή/και συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή όπως: ενδοκράνιος, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, ενδομυϊκή (με σύνδρομο διαμερίσματος) ή/και αιμορραγία προκαλώντας πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, τουλάχιστον, κατά 2 g/dl ($1,24 \text{ mmol/L}$) ή οδηγώντας σε μετάγγιση ≥ 2 μονάδων ολικού αίματος ή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (κριτήρια Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και Αιμόστασης- *International Society of Thrombosis and Hemostasis- ISTH*) (Schulman και συν., 2005).

- Κλινικώς σημαντική μη-μείζονα αιμορραγία:

Αιμορραγικό συμβάν, το οποίο δεν είναι ούτε μείζονα αιμορραγία (όπως ορίζεται από τη Διεθνή Εταιρεία Θρόμβωσης και Αιμόστασης-ISTH), αλλά ούτε μια συνεπακόλουθη μη-κλινικά σημαντική ελάσσονα αιμορραγία (Kaatz και συν., 2015). Ισχύουν, λοιπόν, τα ακόλουθα κριτήρια για τον ορισμό της κλινικώς σημαντικής, μη-μείζονος αιμορραγίας σε κολπική μαρμαρυγή και μη χειρουργικές μελέτες ΦΘΝ:

- Οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα αιμορραγίας (π.χ.: περισσότερη αιμορραγία σε σχέση με το αναμενόμενο για μια κλινική περίπτωση, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας που αναδείχθηκε αποκλειστικά με απεικόνιση) που δεν πληροί τα κριτήρια για τον ορισμό του ISTH της μείζονος αιμορραγία, αλλά συναντά τουλάχιστον, ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: α) απαιτεί ιατρική παρέμβαση από επαγγελματία υγείας, β) οδηγεί σε νοσηλεία ή αυξημένο επίπεδο φροντίδας, γ) οδηγεί σε διαζώσης αξιολόγηση (δηλαδή, όχι μόνο τηλεφωνική ή ηλεκτρονική επικοινωνία).

- **Τροποποιημένη Κλίμακα Rankin (Modified Rankin Score, mRS):**
Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ασθενών μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Χρησιμοποιείται, πρακτικά, για την κατηγοριοποίηση του επιπέδου της λειτουργικής ανεξαρτησίας, με αναφορά σε δραστηριότητες πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο και όχι στην παρατηρούμενη απόδοση μιας συγκεκριμένης εργασίας. Η αξιολόγηση πραγματοποιείται ρωτώντας τον ασθενή για τις καθημερινές του δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένων των υπαίθριων δραστηριοτήτων. Πρέπει να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με τα νευρολογικά ελλείμματα του ασθενούς κατά την εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της αφασίας και των νοητικών ελλειμμάτων. Όλες οι πτυχές της σωματικής, πνευματικής απόδοσης και του λόγου του ασθενούς θα πρέπει να συνδυάζονται στην επιλογή ενός βαθμού mRS (0=απουσία συμπτωμάτων, 1=Δεν υπάρχει σημαντική αναπηρία, παρά τα όποια συμπτώματα. Ικανός ο ασθενής να εκτελεί όλα τα συνήθη καθήκοντα και δραστηριότητες, 2= Ελαφριά αναπηρία: ανίκανος ο ασθενής να πραγματοποιήσει όλες τις προηγούμενες δραστηριότητες, αλλά ικανός να φροντίσει τις προσωπικές του υποθέσεις χωρίς βοήθεια, 3= Μέτρια αναπηρία: απαιτείται κάποια βοήθεια, αλλά μπορεί ο ασθενής να περπατήσει χωρίς βοήθεια, 4= Μετρίως σοβαρή αναπηρία: αδυναμία να περπατήσει ο ασθενής χωρίς βοήθεια και ανικανότητα να φροντίσει τις σωματικές του ανάγκες χωρίς βοήθεια, 5= Σοβαρή αναπηρία: κλινήρης ασθενής, ακράτεια και απαιτείται συνεχής νοσηλευτική φροντίδα και προσοχή, 6= θάνατος).



Διαγρ.1: Διάγραμμα ροής PRISMA για τις μελέτες που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Μεθοδολογία

Είδος μελετών

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι μελέτες παρατήρησης, οι μελέτες σειράς-ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αντιθρομβωτική θεραπεία και συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο ή ανοιχτό έλεγχο σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΘΕΦ. Επίσης, συμπεριλήφθηκαν και μελέτες που συνέκριναν διάφορα αντιπηκτικά σχήματα μεταξύ τους (π.χ.: ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους με κουμαρινικό, κουμαρινικό με DOAC κ.τ.λ). Τέλος, συμπεριλήφθηκαν και μελέτες που αναφέρουν χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, χωρίς όμως, να χρησιμοποιείται συγκριτική ομάδα μαρτύρων.

Είδος ασθενών

Επιλέχθηκαν μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με επιπολής ή εν τω βάθει θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, με μονήρη ή πολλαπλή εντόπιση, η οποία, όμως, τεκμηριώθηκε, οπωσδήποτε, με βάση απεικονιστικές μεθόδους: μαγνητικό συντονισμό (MRI/MRV), υπολογιστική τομογραφία (CT), ή συμβατική αγγειογραφία, πριν από την έναρξη της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Τύπος παρέμβασης

Συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες που συνέκριναν τα αποτελέσματα της αντιπηκτικής θεραπείας με εικονικό φάρμακο ή ανοιχτό έλεγχο σε ασθενείς με ΘΕΦ ως προς την έκβαση, καθώς και μελέτες αντιπηκτικής αγωγής, χωρίς συγκριτική ομάδα μαρτύρων. Οι μελέτες που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση αφορούν διάφορα αντιπηκτικά σχήματα, όπως παρεντερική θεραπεία με κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (HMMB), από του στόματος ανταγωνιστές βιταμίνης K (κουμαρινικά), νεότερα από του στόματος αμέσως δρώντα αντιπηκτικά (DOAC) ή ποικίλους συνδυασμούς τους. Συμπεριελήφθησαν, επίσης, μελέτες που συνέκριναν διαφορετικούς τύπους ηπαρίνης (π.χ. UFH έναντι HMMB), καθώς, και μελέτες με χαμηλής δόσης (προφυλακτική

δόση) αντιπηκτικά σχήματα. Τέλος, εντάχθηκαν όλες οι μελέτες, ανεξαρτήτως για το εάν ο σκοπός της θεραπείας ήταν: να αποφευχθεί η ΕΒΦΘ και η ΠΕ, η μείωση της αναπηρίας/εξάρτησης ή η μείωση του κινδύνου υποτροπής ενός νέου επεισοδίου ΘΕΦ.

Τύπος έκβασης

Στόχος της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να εξαχθεί από κάθε κλινική μελέτη ο αριθμός των ασθενών που αρχικά εντάχθηκαν σε κάθε είδος θεραπείας και, αντίστοιχα για κάθε είδος θεραπείας, να εξαχθούν τα ακόλουθα αποτελέσματα έκβασης:

- **Εξάρτηση** του ασθενούς (να χρειάζεται βοήθεια στις δραστηριότητες της καθημερινότητας) στο τέλος της προγραμματισμένης παρακολούθησης. Συνήθως, η εξάρτηση μετριέται με την τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS), η οποία είναι μια κλίμακα έξι βαθμών που κυμαίνεται από 0 (χωρίς συμπτώματα) έως 6 (θάνατος), με βαθμολογία 2, να υποδηλώνει ελάχιστο αναπηρία, αλλά ο ασθενής να είναι σε θέση αυτοεξυπηρετηθεί χωρίς βοήθεια.
- **Θάνατος** του ασθενούς από οποιαδήποτε αιτία στο τέλος της προγραμματισμένης περιόδου παρακολούθησης.
- **ΕΒΦΘ ή Πνευμονική εμβολή ή λοιπές επιπλοκές** κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή παρακολούθησης.
- **Μείζονα Αιμορραγία:** Θανατηφόρα αιμορραγία ή συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή όπως: ενδοκράνια, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, ενδομυϊκή (με σύνδρομο διαμερίσματος) ή/και αιμορραγία προκαλώντας πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 2 g/dl ή οδηγώντας σε μετάγγιση ≥ 2 μονάδων ολικού αίματος ή συμπτωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ - 3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν τελικά 25 μελέτες, με συνολικό αριθμό 2320 ασθενών. Το ποσοστό ανδρών ήταν 30% και των γυναικών 70% (Γράφημα 1). Το εύρος ηλικίας των ασθενών κυμάνθηκε: 16-86 έτη. Ανιχνεύθηκαν έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, εννέα προοπτικές μελέτες παρατήρησης, εννέα αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και μία μελέτη παρατήρησης με συνδυασμό προοπτικής και αναδρομικής συλλογής δεδομένων (Πίνακας 3 & 4), (Γράφημα 2). Θα ακολουθήσει περιγραφική ανάλυση των σχετικών μελετών, λόγω της έντονης ετερογένειας στον τρόπο σχεδιασμού και διεξαγωγής τους.

Η αποτελεσματικότητα της ηπαρίνης στη θεραπεία της ΘΕΦ, αρχικώς, επιβεβαιώθηκε με μια γερμανική μελέτη το 1991. Πρόκειται για την πρώτη σχετική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη (RCT), στην οποία οι ερευνητές (Einhaupl και συν., 1991) εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της δοσοπροσαρμοσμένης ενδοφλέβιας μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH), για 10 ασθενείς με ΘΕΦ, σε σύγκριση με μια ομάδα 10 ασθενών εικονικού φαρμάκου (placebo), οι οποίοι ασθενείς στην ομάδα του placebo έλαβαν αποκλειστικά έγχυση φυσιολογικού ορού. Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε σε όλους τους ασθενείς με απεικονιστική μέθοδο ενδοαρτηριακής αγγειογραφίας. Τα δημογραφικά δεδομένα και βασικά χαρακτηριστικά ήταν εξομοιωμένα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες (ηλικία, φύλο, Κλίμακα Γλασκόβης, κλίμακα βαρύτητας ΘΕΦ, αριθμός ενδοκράνιων αιμορραγιών, καθυστέρηση για την έναρξη θεραπείας) (βλ. Πίν. 2). Η συγκεκριμένη μελέτη, αρχικά, σχεδιάστηκε ώστε να ενταχθούν συνολικά 60 ασθενείς με ΘΕΦ, αλλά τερματίστηκε πολύ νωρίτερα, μετά την εισαγωγή μόνο των πρώτων 20 ασθενών, λόγω πρόιμης ανάδειξης υπεροχής της ηπαρίνης σε σχέση με το placebo. Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν οι τρεις μήνες. Η ενδοφλέβια UFH χορηγήθηκε αρχικά ως bolus έγχυση 3.000U και, ακολούθως, με συνεχή έγχυση 25.000-65.000U την ημέρα. Η δόση της ηπαρίνης προσαρμόστηκε έτσι, ώστε το αρχικό aPTT να διπλασιαστεί τουλάχιστον, αλλά να είναι < 120 sec (στόχος: 80-100 sec) και ο έλεγχος του aPTT για κάθε ασθενή πραγματοποιούνταν, τουλάχιστον, δύο φορές ημερησίως.

Πίνακας 2: Βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών (Οι τιμές σε παρένθεση είναι SD)

	Ομάδα ηπαρίνης (n=10)	Ομάδα μαρτύρων (n=10)
Ηλικία (έτη)	36,3 (12,2)	37,2 (18,9)
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	4/6	5/5
Έναρξη θεραπείας (ημέρες μετά τα αρχικά συμπτώματα)	35,5 (60,8)	24,8 (41,8)
Κλίμακα Γλασκόβης (στην έναρξη αγωγής)	12,1 (3,9)	13,9 (2,8)
Σκορ (κεφαλαλγία, εστιακή σημειολογία, σπασμοί, επίπεδο συνείδησης)	4 (2,1)	3,5 (1,5)
Αριθμός ασθενών με ενδοκράνιο αιμορραγία στην έναρξη αγωγής	3	2

Στη συγκεκριμένη μελέτη προτάθηκε η χρήση μιας ειδικά αναπτυγμένης κλίμακας βαρύτητας (σκορ), βάσει συγκεκριμένων συμπτωμάτων [α) κεφαλαλγία, β) εστιακή σημειολογία, γ) σπασμοί, δ) επίπεδο συνείδησης], η οποία και χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της έκβασης των ασθενών. Η συγκεκριμένη κλίμακα σχεδιάστηκε, επειδή οι κλίμακες, οι οποίες χρησιμοποιούνται συνήθως για την εκτίμηση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (π.χ.: NIHSS, mRS) θεωρήθηκε ότι δεν καλύπτουν επαρκώς το ευρύ φάσμα των σημείων και συμπτωμάτων της ΘΕΦ. Στην αρχή της μελέτης το σκορ υπολογίστηκε 4 για την ομάδα της ηπαρίνης, έναντι 3,5, που υπολογίστηκε για την ομάδα placebo. Κατά την πορεία της μελέτης, το σκορ μειωνόταν σταθερά για το σκέλος της ηπαρίνης κάθε εβδομάδα και μετά από τρεις εβδομάδες παρακολούθησης ήταν 0,6, ενώ στο σκέλος του placebo αυξήθηκε περαιτέρω στο 3,9 ($p < 0,005$). Κανένας από τους ασθενείς της ομάδας της ηπαρίνης δεν πέθανε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οκτώ από τους δέκα ασθενείς στην ομάδα της ηπαρίνης ανάρρωσαν πλήρως εντός τριμήνου και μόνο δύο ασθενείς είχαν υπολειμματικά νευρολογικά συμπτώματα. Επίσης, κανένας δεν εμφάνισε

ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Αντίθετα, στην ομάδα του placebo μόνο ένας ασθενής παρουσίασε πλήρη ανάρρωση, έξι ασθενείς παρουσίαζαν υπολειμματική νευρολογική σημειολογία και τρεις ασθενείς τελικά πέθαναν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η διαφορά μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων κρίθηκε στατιστικώς σημαντική ($p < 0.001$). Χρησιμοποιώντας, λοιπόν, αυτό το προτεινόμενο από τους συγγραφείς σκορ, υπήρξε μια στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων, ήδη μετά από τις πρώτες τρεις ημέρες παρακολούθησης, υπέρ της θεραπείας με ηπαρίνη, και η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικώς σημαντική ακόμα και μετά από τους τρεις μήνες παρακολούθησης. Επιπλέον, στην ομάδα της ηπαρίνης τρεις ασθενείς με προηγηθείσα ενδοκράνια αιμορραγία ανέκαμψαν πλήρως και δεν εκδήλωσαν νέες αιμορραγίες, ενώ στην ομάδα του placebo δύο ασθενείς με προ της θεραπείας ενδοκράνια αιμορραγία πέθαναν και, επίσης, εκδηλώθηκαν και άλλες δύο νέες ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (χωρίς να προσδιορίζεται από τους συγγραφείς, ωστόσο, εάν αυτές ήταν συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές, δηλαδή με απεικονιστικά ευρήματα αποκλειστικά). Για την αξιολόγηση ύπαρξης, τυχόν, ενδοκράνιας αιμορραγίας, διενεργήθηκαν τουλάχιστον δύο απεικονίσεις με CT σε κάθε ασθενή. Επίσης, δεν υπήρξαν άλλες μείζονες εξωκράνιες αιμορραγίες στην ομάδα ηπαρίνης και τέλος, στην ομάδα placebo αναφέρεται μόνο μία περίπτωση πιθανής θανατηφόρου ΠΕ. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντιπηκτική αγωγή με δοσο-προσαρμοσμένη ενδοφλέβια ηπαρίνη (UFH) είναι αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με ΘΕΦ και ότι η ύπαρξη ενδοκράνιου αιμορραγίας δεν είναι αποτελεί αντένδειξη για έναρξη θεραπείας

Το 1998 δημοσιεύθηκε μια αυστριακή, αναδρομική μελέτη παρατήρησης, σειράς-ασθενών (Brucker και συν., 1998), η οποία αξιολόγησε την επίδραση της ηπαρίνης σε ασθενείς με ΘΕΦ, ελέγχοντας τα κλινικά χαρακτηριστικά, την παρακολούθηση νευροαπεικόνισης και την έκβαση των ασθενών. Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε με απεικονιστικές μεθόδους (ψηφιακή αγγειογραφία, CT, MRI, MRV). Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 42 ασθενείς: 26 γυναίκες και 16 άνδρες. Η διάμεση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 42,3 έτη (18-74 έτη) και η διάμεση ηλικία των γυναικών ήταν χαμηλότερη (38,6 έτη) από εκείνη των ανδρών (48,2 έτη). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 3 εβδομάδες ηπαρίνη (UFH) ενδοφλεβίως, διπλασιάζοντας το aPTT και ακολούθως, έλαβαν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ανταγωνιστές βιταμίνης K). Για την αλλαγή από ηπαρίνη σε θεραπεία με κουμαρινικά, ήταν απαραίτητο να έχει επιτευχθεί μια σημαντική κλινική βελτίωση και σταθεροποίηση (για τουλάχιστον επτά ημέρες) της κλινικής κατάστασης των ασθενών. Για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης, κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης, χρησιμοποιήθηκε και πάλι η κλίμακα βαρύτητας (σκορ), που αναπτύχθηκε από τους Einhäupl και συν. (Einhäupl και συν., 1991), η οποία και περιεγράφηκε αναλυτικά προηγουμένως. Η κλινική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε, τουλάχιστον, μία φορά την ημέρα σε όλους τους ασθενείς και οποιαδήποτε στιγμή η κλινική κατάσταση ενός ασθενούς παρουσίαζε μεταβολή. Τελική αξιολόγηση έγινε και τη στιγμή του εξιτηρίου, με βάση το mRS. Από την καταγραφή δεδομένων της συγκεκριμένης μελέτης παρατηρήθηκε μια ευρεία διαφορά: 1–50 ημέρες (μέσος όρος: 9,8 ημερών) του χρονικού διαστήματος, μεταξύ των πρώτων συμπτωμάτων από την έναρξη της ΘΕΦ και την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Σαράντα ασθενείς βελτιώθηκαν κλινικά, 26 εκ των οποίων εμφάνισαν πλήρη ανάρρωση. Είκοσι δύο ασθενείς διέθεταν αιμορραγικά στοιχεία, ορατά από τον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου. Μερική ή πλήρης επανασηραγοποίηση παρατηρήθηκε σε 36 περιπτώσεις ασθενών. Σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε απεικονιστικώς αιμορραγική μετατροπή του εγκεφαλικού εμφράκτου, αλλά χωρίς συνοδό κλινική επιδείνωση (ασυμπτωματική). Σε 13 ασθενείς, παρέμειναν ελάχιστα νευρολογικά ελλείμματα (π.χ.: ελαφρά ημιπάρεση, ήπια εξασθένηση ικανότητα συγκέντρωσης) μέχρι και την έξοδο από το νοσοκομείο. Ένας ασθενής επιδεινώθηκε κλινικά (apallie syndrome) και ένας άλλος ασθενής πέθανε από σηπτική πολυοργανική ανεπάρκεια. Με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι συγγραφείς συστήνουν την ηπαρίνη ως

θεραπεία στη ΘΕΦ, η οποία έχει αποδειχθεί χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, ακόμα και σε περιπτώσεις συνυπαρχουσών αιμορραγικών εγκεφαλικών αλλοιώσεων.

Το ίδιο έτος, επίσης, δημοσιεύθηκε μια αμερικάνικη, αναδρομική μελέτη παρατήρησης (Wingerchuk και συν., 1998), ελέγχοντας, εάν η αντιπηκτική αγωγή (ηπαρίνη ή βαρφαρίνη) μπορεί να βελτιώσει την κλινική έκβαση της ΘΕΦ, ακόμη και όταν εκείνη περιπλέκεται με προϋπάρχον αιμορραγικό έμφρακτο. Συνολικά εντάχθηκαν 12 ασθενείς. Συγκρίθηκαν δύο ομάδες ασθενών: εκείνοι που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (n=6) και εκείνοι που δεν έλαβαν (n=6). Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε με εγκεφαλική αγγειογραφία, απεικόνιση με MRI/MRV ή αυτοψία. Το ενδοπαρεγχυματικό αιμορραγικό έμφρακτο διεγνώσθη με CT και ο βαθμός έκτασης της ενδοκράνιου αιμορραγίας κυμαινόταν από ελάχιστες ενδοπαρεγχυματικές στικτές βλάβες, έως εκτεταμένο αιμάτωμα με συνοδό φαινόμενο πίεσης μάζας. Τα κλινικά δεδομένα που καταγράφηκαν για κάθε ασθενή της μελέτης περιλάμβαναν: φύλο, ηλικία, αιτιολογικοί παράγοντες, συμπτώματα κατά την αρχική εισβολή της νόσου, θέση εντόπισης εμφράκτου, χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως: α) τη διενέργεια της πρώτης CT, β) τη διάγνωση και γ) τη θεραπεία και, τέλος, το είδος και διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Η νευρολογική έκβαση βαθμολογήθηκε ως: “εξαιρετική” (χωρίς υπολειπόμενο έλλειμμα), “καλή” (ελάσσονα σημεία-συμπτώματα), “μέτρια” (σημεία-συμπτώματα, τα οποία οδηγούν σε σημαντική τροποποίηση της λειτουργικής κατάστασης, επαγγελματικής ικανότητας ή τρόπου ζωής) ή “κακή” (αναπηρία που απαιτεί βοήθεια συνοδού για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων). Δέκα ασθενείς ήταν γυναίκες και δύο άνδρες, με διάμεση ηλικία: 44,8 έτη. Οι ασθενείς με αντιπηκτική αγωγή έλαβαν θεραπεία κατά μέσο όρο: 11,3 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (εύρος: 2-21 ημέρες). Ο κάθε ασθενής που έλαβε ηπαρίνη διέθετε aPTT σε θεραπευτικά επίπεδα (δηλαδή, x1,5-2 φορές του μάρτυρα), εντός 24 ωρών από την έναρξη της αγωγής. Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε ένας ασθενής που έλαβε μόνο βαρφαρίνη και είχε INR 1,8 (δηλαδή, εκτός θεραπευτικών ορίων) στις 36 ώρες. Η ηπαρίνη δεν χορηγήθηκε με τυποποιημένο σχήμα προσαρμογής της δόσης και τα επίπεδα aPTT στην ομάδα αυτή κυμαίνονταν 28-183,3sec κατά τη διάρκεια της θεραπείας για περιόδους 1-8 ωρών. Η βαρφαρίνη ξεκίνησε μετά την επίτευξη σταθερών θεραπευτικών επιπέδων aPTT και προσαρμόστηκε, έτσι ώστε να κυμαίνεται το PT: 15,9-21,2 sec ή το INR: 1,8-3,5. Ο κάθε ασθενής της συγκεκριμένης μελέτης είχε αποκλειστικά εξωκροταφικής

εντόπισης αιμορραγικό έμφρακτο, χωρίς παρεκτόπιση μέσης γραμμής και διέθετε σταθερό μέγεθος αιμορραγίας και σταθερή κλινική εικόνα για, τουλάχιστον, 24 ώρες πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Η αντιπηκτική αγωγή δεν φάνηκε να αύξησε την έκταση του αιμορραγικού εμφράκτου και, επίσης, δεν φάνηκε να επιδείνωσε την κλινική έκβαση. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 17,3 μήνες (εύρος: 3 εβδομάδες-24 μήνες). Στην πρώτη ομάδα της αντιπηκτικής αγωγής, πέντε ασθενείς είχαν “εξαιρετική” ή “καλή” έκβαση και ένας είχε μια “μέτρια” ανάκαμψη. Αντίθετα, στη δεύτερη ομάδα που δεν έλαβε αντιπηκτική αγωγή: τρεις ασθενείς είχαν μια “εξαιρετική” ή “καλή” έκβαση και τρεις είχαν μια “μέτρια” ανάκαμψη. Πέντε από τους έξι ασθενείς με αντιπηκτική αγωγή έλαβαν, κατόπιν, θεραπεία με βαρφαρίνη και η παρακολούθησή τους κυμαινόταν: 7 - 24μήνες. Ένας ασθενής έλαβε ασπιρίνη μετά από πέντε μήνες αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη. Από τους δύο ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση, ο ένας έλαβε επ’ αόριστον βαρφαρίνη και ο άλλος μετέβη σε ασπιρίνη, μετά από τρεις μήνες θεραπείας. Ένας ασθενής εκδήλωσε υποτροπή ΘΕΦ, 15 μήνες μετά το αρχικό συμβάν, αλλά χωρίς εμφάνιση νέων αιμορραγικών βλαβών, κατά τη διάρκεια θεραπείας, όμως με υποθεραπευτική δόση αντιπηκτικού. Το σύνολο των έξι ασθενών χωρίς λήψη αντιπηκτικής αγωγής εκδήλωσε επέκταση των αιματομάτων, δύο εκ των οποίων χρειάστηκαν χειρουργική παροχέτευση του αιματώματος. Συμπερασματικώς, όταν η αντιπηκτική αγωγή αποφεύχθηκε στους ασθενείς με ΘΕΦ με αιμορραγικό έμφρακτο, αυτό προκάλεσε επέκταση του αιματώματος. Αντίθετα, η αντιπηκτική αγωγή ξεκίνησε με ασφάλεια σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αιμορραγικό έμφρακτο αμετάβλητου όγκου και εξωκροταφικής εντόπισης. Προτείνεται από τους συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης, λοιπόν, ότι η εντόπιση και ο αμετάβλητος όγκος αιματώματος μπορεί να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ασφάλεια της αντιπηκτικής θεραπείας ασθενών με ΘΕΦ με αιμορραγικό έμφρακτο.

Ακολούθησε το 1999 μια μεγαλύτερη, προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT), από τη συνεργασία Ολλανδίας και Ηνωμένου Βασιλείου (de Bruijn & Stam, 1999), ελέγχοντας την υποδόρια ΗΜΜΒ ως θεραπεία της ΘΕΦ, με το σκεπτικό ότι η ΗΜΜΒ μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλέστερη στη χρήση για τη θεραπεία της ΘΕΦ σε σχέση με την ενδοφλέβια UFH. Η ΘΕΦ επιβεβαιώθηκε με απεικονιστικό έλεγχο (με MRI/MRV ή εγκεφαλική αγγειογραφία). Κριτήρια

αποκλεισμού της μελέτης ήταν: ηλικία <18 ετών, κύηση, σχετικές ή απόλυτες αντενδείξεις για λήψη ηπαρίνης, συνυπάρχουσες υποκείμενες παθήσεις με κακή πρόγνωση (π.χ.: υποκείμενη κακοήθεια), οίδημα οπτικής θηλής που απαιτούσε ΟΝΠ και, τέλος, πρόσφατη χειρουργική παρέμβαση ή ΟΝΠ. Αξίζει να τονισθεί ότι η εγκεφαλική αιμορραγία που προκλήθηκε από την ίδια τη ΘΕΦ δεν αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού του ασθενούς από τη μελέτη. Συνολικά 60 ασθενείς με ΘΕΦ αρχικά εντάχθηκαν στη μελέτη, ωστόσο, ένας ασθενής, τελικά, αποκλείστηκε λόγω λαθεμένης αρχικής διάγνωσης (αποδείχθηκε τελικά ότι επρόκειτο για αρτηριακό ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο). Οι εναπομείναντες 59 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ υποδόριας ηπαρίνης (HMMB) (ναδροπαρίνη, 90U anti-Xa/kg δύο φορές ημερησίως) και αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου (placebo) για τρεις εβδομάδες. Μετά από αυτό το διπλό τυφλό μέρος της μελέτης, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ναδροπαρίνη, έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικά (στόχος INR: 2,5-3,5) για τις 10 επόμενες εβδομάδες. Αντιθέτως, οι ασθενείς, οι οποίοι αρχικά έλαβαν εικονικό φάρμακο, δεν έλαβαν στη συνέχεια οποιαδήποτε άλλη αντιθρομβωτική θεραπεία. Κλινικές αξιολογήσεις των ασθενών πραγματοποιήθηκαν στις τρεις εβδομάδες (blinded) και στις 12 εβδομάδες (non-blinded). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 36,9 έτη (εύρος: 18-80) και το ποσοστό γυναικών ήταν 85%. Στη συγκεκριμένη μελέτη ως δυσμενής έκβαση (πρωτογενές καταληκτικό σημείο) ορίστηκε ο θάνατος ή ο δείκτης Barthel ≤ 15 (1=πλήρης εξάρτηση έως 20=πλήρης ανεξαρτησία) και εμφανίστηκε, εντός τριών εβδομάδων, σε έξι από τους 30 ασθενείς που έλαβαν HMMB (20%), σε σύγκριση με επτά από τους 29 μάρτυρες (24%), (risk difference, -4%; 95% CI, -25 έως 17%; μη στατιστικώς σημαντική διαφορά). Συνολικά έξι ασθενείς πέθαναν, δύο (7%) στην ομάδα ναδροπαρίνης και τέσσερις (14%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Όλοι οι θάνατοι συνέβησαν εντός δύο εβδομάδων, μετά την ένταξη στη μελέτη (εύρος: 1-14 ημέρες). Μετά από διάρκεια παρακολούθησης τριών μηνών: τέσσερις στους 30 ασθενείς (13%) στην ομάδα της ηπαρίνης και έξι στους 29 ασθενείς (21%) στην ομάδα του placebo εκδήλωσαν δυσμενή έκβαση (θάνατος ή Κλίμακα Αναπηρίας Oxford ≤ 3), (risk difference, -7%; 95% CI, -26% έως 12%; μη στατιστικώς σημαντική διαφορά). Σε αυτή τη φάση παρακολούθησης, χρησιμοποιώντας τον ίδιο ορισμό με τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία (θάνατος ή βαθμολογία BI ≤ 15) τρεις ασθενείς με ναδροπαρίνη (10%) είχαν κακή έκβαση έναντι έξι μαρτύρων (21%) (risk difference, -11%; 95% CI, -29 έως 7%). Η ασφάλεια ελέγχθηκε με καταγραφή: νέας επιβεβαιωμένης με CT ενδοκράνιας

αιμορραγίας, λοιπών (εξωκρανιακών) αιμορραγιών και ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Συμπτωματική ενδοκράνια αιμορραγία δεν εμφανίστηκε σε κανέναν ασθενή από τις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Γενικά, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά την ένταξη στη μελέτη, καθώς τα δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά ήταν εξομοιωμένα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες (ηλικία, φύλο, καθυστέρηση στην έναρξη θεραπείας, αριθμός ασθενών με Κλίμακα Γλασκόβης <8, επιληπτικές κρίσεις, εστιακά ελλείμματα, αριθμός ασθενών με ενδοκράνιο αιμορραγία), εκτός από την ύπαρξη μεμονωμένης ενδοκράνιας υπέρτασης (καθώς υπήρχαν περισσότερα περιστατικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), και αριθμού εμφράκτων σε CT/MRI (περισσότερα στην ομάδα ηπαρίνης). Παρ' όλα αυτά, κανένας από τους δύο αυτούς παράγοντες δεν συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με την έκβαση, μετά από διεξαγωγή μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής ανάλυσης (de Bruijn και συν., 2001). Επίσης, ένας ασθενής στην ομάδα της ναδροπαρίνης εκδήλωσε μείζονα αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα και ένας ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου πέθανε και τέθηκε σε αυτήν την περίπτωση η υποψία πιθανής ΠΕ. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν ότι: α) οι ασθενείς με ΘΕΦ που έλαβαν αντιπηκτική αγωγή (HMMB-ναδροπαρίνη ακολουθούμενης από αντιπηκτικά από του στόματος) είχαν ευνοϊκότερο αποτέλεσμα από τους συγκρινόμενους μάρτυρες, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική και β) ότι το αντιπηκτικό αποδείχθηκε ασφαλές, ακόμη και σε ασθενείς με εγκεφαλική αιμορραγία, η οποία αρχικώς προκλήθηκε από ΘΕΦ.

Το 2001 δημοσιεύθηκαν από τους Ferro και συν. (Ferro και συν., 2001) τα δεδομένα από το VENOPORT registry (σειρά-ασθενών) (*Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group*), το οποίο άντλησε δεδομένα από τον πορτογαλικό πληθυσμό και συμπεριέλαβε ασθενείς με ΘΕΦ κατά τη χρονική περίοδο 1980-1998 (αναδρομική και προοπτική καταγραφή δεδομένων). Συνολικά 20 διαφορετικά κέντρα συνεργάστηκαν για την καταγραφή (πολυκεντρική μελέτη). Κριτήρια αποκλεισμού για την ένταξη στην καταγραφή ήταν: (1) ηλικία < 15 ετών, (2) διάγνωση ΘΕΦ μόνο με CT και (3) ασυμπτωματική θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου, η οποία αναδείχθηκε σε τυχαίο έλεγχο με MRI. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 142 ασθενείς (51 ασθενείς από αναδρομική καταγραφή και 91 από προοπτική καταγραφή), εκ των οποίων 41 άνδρες και 101 γυναίκες (διάμεση ηλικία: 35 έτη, εύρος: 17-70). Συνολικά, 112 ασθενείς (79%) έλαβαν αντιπηκτική αγωγή. Η μέση

καθυστέρηση από την έναρξη των συμπτωμάτων, έως την εισαγωγή ήταν 5 ημέρες (διάμεση τιμή: 24 ημέρες). Εννενήντα τέσσερις ασθενείς (66%) έλαβαν ενδοφλέβια ηπαρίνη (UFH), 6 (4%) HMMB και 12 (8,5%) από του στόματος αντιπηκτικά. Η μέση καθυστέρηση από την έναρξη συμπτωμάτων έως την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής ήταν 11 ημέρες (διάμεση τιμή: 35 ημέρες). Η μέση καθυστέρηση από την εισαγωγή έως την έναρξη αντιπηκτικού ήταν τρεις ημέρες (διάμεση τιμή: 9 ημέρες). Τριάντα ένας από τους 49 (63%) ασθενείς με ενδοκράνιο αιμορραγία έλαβαν αντιπηκτικό, έναντι 81 από τους 93 (87%) χωρίς αιμορραγία ($\chi^2 = 10,9$, $p = 0.0009$). Τα αντιπηκτικά χρησιμοποιήθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς με stupor/κόμα κατά την εισαγωγή (7/30 έναντι 11/112, $\chi^2 = 3,90$, $p = 0.048$). Εκδηλώθηκαν μόλις έξι νέες ενδοκράνιες αιμορραγίες, εκ των οποίων οι τέσσερις (8%) σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή και οι άλλες δύο (20%) σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή (4/51 έναντι 2/10, $\chi^2 = 0.36$, $p = 0.55$). Επίσης, εκδηλώθηκαν μόνο δύο (1,8%) συστηματικές αιμορραγίες σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Κατά το εξιτήριο: 96 ασθενείς (68%) είχαν πλήρη ανάρρωση (mRS: 0-1) και μόνο έξι (4%) παρουσίαζαν εξάρτηση (mRS: ≥ 3). Συνολικά εννέα ασθενείς (6%) κατέληξαν (mRS: 6). Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες θανάτου/εξάρτησης ήταν: λοίμωξη ΚΝΣ (OR = 15,4; 95% CI = 111-1,1), εγκεφαλοπάθεια κατά την εισαγωγή (OR = 5,2; 95% CI = 18,7-1,5) και αιμορραγία κατά την εισαγωγή επιβεβαιωμένη με CT/MR (OR = 3,6; 95% CI = 12,9-1). Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες πλήρους ανάρρωσης ήταν: η απουσία εγκεφαλοπάθειας κατά την εισαγωγή (OR = 5; 95% CI = 12,5-2,1), η ηλικία < 45 ετών (OR = 3,8; 95% CI = 9,2-1,6) και η λήψη οποιουδήποτε τύπου αντιπηκτικής αγωγής (UFH, HMMB, OAC) (OR = 3,8; 95% CI = 9,6-1,5). Οι ερευνητές της μελέτης καταλήγουν ότι η αντιπηκτική αγωγή είναι μια ασφαλής θεραπευτική επιλογή και προγνωστικός παράγοντας για πλήρη ανάρρωση σε οξεία ΘΕΦ.

Το 2004 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της ISCVT (*International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis*), (Ferro και συν., 2004). Πρόκειται για μια διεθνή, πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 6 μήνες και μετά ετησίως. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος ή η εξάρτηση (mRS: >2) στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος ή εξάρτηση στους 6 μήνες. Η μελέτη διήρκησε συνολικά για 4 έτη. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 16

μήνες (μέσος όρος: 18,6 μήνες, SD: 11,1 μήνες). Συνολικά καταγράφηκαν 624 ασθενείς με ΘΕΦ. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, 356 ασθενείς (57,1%) δεν είχαν απολύτως κανένα σύμπτωμα ή σημείο (mRS: 0), 137 (22%) είχαν ελάσσονα υπολειμματικά συμπτώματα (mRS: 1) και 47 (7,5%) είχαν ήπια δυσλειτουργία, με μερική ανάρρωση, αλλά ανεξαρτησία (mRS: 2). Δεκαοκτώ ασθενείς (2,9%) παρουσίαζαν μέτρια δυσλειτουργία με εξάρτηση (mRS: 3), 14 (2,2%) παρουσίαζαν βαριά αναπηρία με εξάρτηση (mRS: 4 ή 5) και 52 (8,3%) πέθαναν. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση ως προγνωστικοί παράγοντες θανάτου ή εξάρτησης ορίστηκαν: η ηλικία >37 έτη (HR:2), η θρόμβωση εν τω βάθει εγκεφαλικού φλεβικού συστήματος (HR: 2.9), το κώμα κατά την εισαγωγή (HR: 2,7), η διαταραχή επιπέδου συνείδησης (HR: 2), η υποκείμενη κακοήθεια (HR: 2.9), το άρρεν φύλο (HR: 1.6), η αιμορραγία κατά την εισαγωγή σε απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου με CT (HR: 1,9) και η λοίμωξη ΚΝΣ (HR: 3.3). Δεκατέσσερις ασθενείς (2,2%) παρουσίασαν υποτροπή ΘΕΦ, 27 (4,3%) εκδήλωσαν άλλα θρομβωτικά συμβάντα και 66 (10,6%) εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις. Η επιλογή της θεραπείας αφέθηκε αποκλειστικά στην κρίση του εκάστοτε θεράποντα ιατρού. Κατά την οξεία φάση, οι περισσότεροι (520 ασθενείς, 83,3%) έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με ενδοφλέβια ηπαρίνη (UFH) (401 ασθενείς, 64%) ή έλαβαν ΗΜΜΒ υποδορίως (218 ασθενείς (34,9%) σε θεραπευτικές δόσεις. Μερικοί ασθενείς έλαβαν μόνο υποδόρια ΗΜΜΒ σε προφυλακτική δόση (9 ασθενείς [1,4%]) ή αντιαμοπεταλιακά φάρμακα (37 ασθενείς [5,9%]). Δεκατρείς ασθενείς (2,1%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπική ενδοαγγειακή θρομβόλυση. Σε έξι μήνες, 437 ασθενείς (79,6%) είχαν τεθεί σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Ο διάμεσος χρόνος για την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ήταν 231 ημέρες (7,7 μήνες) μετά από το ξιτήριο. Βρέθηκε μια μη στατιστικώς σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα, υπέρ των ασθενών που ήταν σε αντιπηκτική αγωγή σε θεραπευτικές δόσεις κατά την οξεία φάση (66/520[12,7%] θάνατος/εξάρτηση έναντι 19/104 [18,3%] HR 0,73;95% CI, 0,44 έως 1,21). Shunts πραγματοποιήθηκαν σε δέκα ασθενείς (1,6%) και εννέα ασθενείς (1,4%) υποβλήθηκαν σε αποσυμπιεστική κρανιοτομή ή παροχέτευση αιματώματος. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η πρόγνωση της ΘΕΦ είναι καλύτερη από ό,τι αναφέρθηκε παλαιότερα και ότι μια υποομάδα (13%) ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κακής έκβασης. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς “υψηλού κινδύνου”, μπορεί να ωφεληθούν από μια περισσότερο “επιθετική” θεραπευτική αγωγή (π.χ.: τοπική

θρομβόλυση, αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή), πράγμα το οποίο αξίζει να μελετηθεί μελλοντικά σε μεγάλες, διεθνείς, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Το 2004 δημοσιεύθηκε μια γερμανική μελέτη (Masuhr και συν., 2004) που αξιολογούσε την κλινική πορεία των ασθενών με ΘΕΦ που τελικά πέθαναν, παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας. Στόχος της μελέτης ήταν να αναζητήσει κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα οποία θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη θανατηφόρα πορεία τους. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη μιας σειράς 79 ασθενών, που έλαβαν θεραπεία με προσαρμοσμένη δόσης ενδοφλέβιας ηπαρίνης (UFH). Συνολικά, εντοπίστηκαν οκτώ ασθενείς με θανατηφόρο έκβαση, εκ των οποίων ήταν έξι άνδρες και δύο γυναίκες (διάμεση ηλικία: 51 έτη, εύρος: 27-60 έτη). Η διάγνωση της ΘΕΦ και στις οκτώ αυτές περιπτώσεις τέθηκε με συμβατική αρτηριακή αγγειογραφία. Η CT εγκεφάλου διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας και, τουλάχιστον, μία φορά κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε κάθε ασθενή. Όλοι οι ασθενείς που πέθαναν ήταν σε stupor ή κώμα στην αρχή της θεραπείας. Επίσης, τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά καθυστερημένους χρόνους ενδοκρανιακής κυκλοφορίας, υποδεικνύοντας, έτσι, μια εκτεταμένης έκτασης εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση. Βελτίωση παρουσίασαν δύο ασθενείς, οι οποίοι, όμως, μετά τη μείωση ή διακοπή του αντιπηκτικού, επιδεινώθηκαν. Η θεραπεία με ηπαρίνη ξεκίνησε για όλους τους ασθενείς με ΘΕΦ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ενδοκράνιας αιμορραγίας προ-θεραπείας, εκτός εάν υπήρχαν, επιπλέον, (εξωκρανιακής εντόπισης) αντενδείξεις. Η αντιπηκτική αγωγή παρακολούθηθηκε μέσω του aPTT (στόχος: 80-90 δευτερόλεπτα). Ο συγκεκριμένος στόχος επιτεύχθηκε μετά από καθυστέρηση σε τρεις ασθενείς και σημειώθηκε σημαντική επιδείνωση σε δύο από αυτούς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι συγγραφείς της μελέτης συμπεραίνουν ότι αν και η ανεπαρκής αντιπηκτική αγωγή (υποθεραπευτική δόση), μπορεί να συνέβαλε στη θανατηφόρο έκβαση, ορισμένοι ασθενείς με εκτεταμένη φλεβική θρόμβωση που είναι σε stupor ή κώμα στην οξεία φάση, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη. Συνεπώς, για τη συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με ΘΕΦ υψηλού κινδύνου, μπορεί να απαιτηθούν πιο επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις θεραπείας, όπως ενδοαγγειακή θρομβόλυση.

Το 2005 δημοσιεύθηκε μια κορεάτικη μελέτη (Kim και συν., 2005), η οποία μελετούσε την ασφάλεια και ευκολία χρήσης της υποδόριας HMMB για τη θεραπεία

της ΘΕΦ. Πιο συγκεκριμένα, σε 12 συνολικά ασθενείς (5 άνδρες, 7 γυναίκες) με ΘΕΦ, χορηγήθηκε για 2 εβδομάδες ΗΜΜΒ (ναδροπαρίνη 7.500U, δύο φορές ημερησίως). Το εύρος ηλικίας των ασθενών ήταν: 21-76 έτη. Για δευτερογενή πρόληψη, μετά τον τερματισμό της ηπαρίνης, χορηγήθηκε από του στόματος αντιπηκτικό (βαρφαρίνη) ή αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας (ασπιρίνη), ανάλογα με τον υποκείμενο ανευρισκόμενο παράγοντα κινδύνου. Η διάγνωση της νόσου τέθηκε σε όλους τους ασθενείς με απεικονιστικό έλεγχο. Καταγράφηκαν οι αρχικές κλινικές εκδηλώσεις, πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες, καθώς και η κλινική πορεία του κάθε ασθενούς μετά τη θεραπεία με ΗΜΜΒ. Πιθανές αιμορραγικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης της αρχικής αιμορραγίας ή/και εμφάνιση νέας αιμορραγικής μετατροπής ελέγχθηκαν με απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου. Η κεφαλαλγία και οι σπασμοί ανευρέθηκαν ως τα συχνότερα παρουσιαζόμενα αρχικά συμπτώματα. Κλινική βελτίωση παρατηρήθηκε, συνήθως, εντός 2-8 ημερών μετά την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με ναδροπαρίνη. Σταθεροποίηση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε εντός 4-60 ημερών μετά την έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε κλινική επιδείνωση, ούτε νέες παρεγχυματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με ΗΜΜΒ. Στον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο, ωστόσο, παρατηρήθηκαν παρεγχυματικές βλάβες σε εννέα από τους 12 ασθενείς, πέντε εκ των οποίων εκδηλώθηκαν με αιμορραγική μετατροπή του εμφράκτου. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινική και απεικονιστική επιδείνωση σε αυτούς τους πέντε ασθενείς κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΗΜΜΒ μπορεί να είναι μια ασφαλής και εύκολη στη χρήση θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση της ΘΕΦ.

Το 2012 δημοσιεύθηκε μια ιταλική μελέτη (Sartori και συν., 2012) για να εκτιμηθεί το βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο όφελος της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΘΕΦ. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών. Αφορά ασθενείς, στους οποίους η ΘΕΦ διεγνώσθη με απεικονιστική μέθοδο. Συνολικά, εντάχθηκαν 44 ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι αρχικά έλαβαν αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη, ακολουθούμενη από ανταγωνιστή βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη) για τουλάχιστον τρεις μήνες. Τριάντα (68,2%) ασθενείς ήταν γυναίκες και 14 (31,8%) άνδρες, με διάμεση ηλικία: $44 \pm 10,6$ έτη (εύρος: 20–73). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) (στόχος aPTT: $x1,5-2,5$ του μάρτυρα) ή υποδόρια ΗΜΜΒ (ναδροπαρίνη) σε δοσολογία προσαρμοσμένη στο

σωματικό βάρος. Η UFH προτιμήθηκε ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς που βρίσκονταν σε κρίσιμη κατάσταση, ειδικά, σε εκείνους που κινδύνευαν να υποβληθούν άμεσα σε κάποια χειρουργική παρέμβαση, ενώ η HMMB προτιμήθηκε να χορηγηθεί στους πιο κλινικά σταθεροποιημένους ασθενείς. Μετά τη σταθεροποίηση της οξείας φάσης, αλλά όχι νωρίτερα από 7 ± 2 ημέρες, η ηπαρίνη άλλαξε σε από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία (βαρφαρίνη, με στόχο INR: 2-3) για τουλάχιστον τρεις μήνες. Η διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας αποφασίσθηκε σύμφωνα με την ύπαρξη τυχόν υποκείμενων θρομβωτικών παραγόντων κινδύνου του κάθε ασθενούς. Η αντιπηκτική θεραπεία διήρκησε για 3-6 μήνες σε ασθενείς με παροδικό και αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου (π.χ.: λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών), τουλάχιστον για 12 μήνες σε ασθενείς με ήπια θρομβοφιλία (π.χ.: ετεροζυγωτία FVLeiden ή μετάλλαξης προθρομβίνης - G20210A), ενώ επ' αόριστον αντιπηκτική αγωγή χορηγήθηκε σε ιδιοπαθή ΘΕΦ, ιστορικό προηγούμενου επεισοδίου φλεβικής θρομβοεμβολής, σοβαρής θρομβοφιλίας (π.χ.: ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S) και παρουσία μόνιμων επίκτητων παραγόντων κινδύνου θρόμβωσης (π.χ.: υποκείμενη κακοήθεια). Για το λόγο αυτό, οι επίκτητοι ή κληρονομικοί παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση διερευνήθηκαν ενδελεχώς σε όλους τους ασθενείς της συγκεκριμένης μελέτης. Ορισμένοι ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν συμπτώματα, ύποπτα για ΠΕ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, υποβλήθηκαν άμεσα σε επιβεβαιωτικές απεικονιστικές εξετάσεις. Επίσης, θρομβωτικά και αιμορραγικά επεισόδια, που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η μακροπρόθεσμη έκβαση, χρησιμοποιώντας το mRS, καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς. Η κλινική έκβαση εκτιμήθηκε κατά τη φάση του εξιτηρίου, καθώς, και 6–12 μήνες αργότερα, η οποία θεωρήθηκε ευνοϊκή σε mRS: ≤ 2 και δυσμενής σε mRS: ≥ 3 . Εικοσιτέσσερις ασθενείς (54,5%) έλαβαν αρχικά θεραπεία με UFH. Από αυτούς τους 24 ασθενείς, έξι έλαβαν, ακολούθως, υποδόρια ναδροπαρίνη μόλις η κλινική τους κατάσταση είχε σχετικά σταθεροποιηθεί. Σε έναν ασθενή με ΠΕ προ της χορήγησης ηπαρίνης είχε προηγηθεί θρομβόλυση με rt-PA. Είκοσι ασθενείς (45,5%) αντιμετωπίστηκαν εξαρχής με HMMB (ναδροπαρίνη). Ακολούθησε θεραπεία γεφύρωσης με τη χρήση βαρφαρίνης σε όλους τους ασθενείς, εκτός από τρεις, οι οποίοι και συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή με ναδροπαρίνη. Κληρονομικοί ή επίκτητοι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, εντοπίστηκαν σε 37 ασθενείς (84,1%). Κυρίως, ανιχνεύθηκε αυξημένη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών (66,7% των γυναικών) και κληρονομική θρομβοφιλία (31,8%).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι περισσότεροι από ένας παράγοντες κινδύνου παρατηρήθηκαν σε 31,8% των περιπτώσεων. Επίσης, εντοπίστηκαν έξι ασθενείς (13,6%) με ύποπτα συμπτώματα ΠΕ, η οποία και επιβεβαιώθηκε, τελικά, και στους έξι. Κατά την αρχική περίοδο θεραπείας, δύο ασθενείς (4,5%) εκδήλωσαν συμπτωματική επιδείνωση της ΘΕΦ, η οποία ήταν τελικά θανατηφόρα σε έναν ασθενή και δύο ασθενείς (4,5%) εκδήλωσαν επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας. Ευνοϊκή έκβαση (mRS: 0-2) στους 6-12 μήνες καταγράφηκε σε 37 από τους 43 ασθενείς, οι οποίοι επέζησαν της οξείας φάσης (86%). Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι η τελική έκβαση των ασθενών με ΘΕΦ (οι οποίοι έλαβαν την κλασική αντιπηκτική και που επιβίωσαν στην οξεία φάση) είναι ευνοϊκή στη συντριπτική πλειοψηφία τους. Η ταυτόχρονη εμφάνιση ΠΕ στους ασθενείς με ΘΕΦ, είναι σημαντικά υψηλή, υποσημαίνοντας, με τον τρόπο αυτό, την επιτακτική ανάγκη αντιπηκτικής θεραπείας.

Σε μια άλλη μη-τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών του 2010 (Coutinho και συν., 2010) ελέγχθηκε εάν η ΗΜΜΒ, που χορηγείται υποδορίως, είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλέστερη στη χρήση, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια UFH για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Πρόκειται για την πρώτη μελέτη, η οποία συγκρίνει τους δύο τύπους ηπαρίνης (ΗΜΜΒ έναντι UFH), στη θεραπεία της ΘΕΦ. Πρακτικά, αντλήθηκαν τα δεδομένα από το δείγμα των 624 ασθενών της μελέτης ISCVT, εκ των οποίων 302 ασθενείς έλαβαν UFH και 119 έλαβαν ΗΜΜΒ. Οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη (n=107) και αυτοί, οι οποίοι έλαβαν διαδοχικά και τους δύο τύπους ηπαρίνης (n=99) αποκλείστηκαν από την πρωτογενή ανάλυση της μελέτης. Οι τελευταίοι συμπεριλήφθηκαν σε μια δευτερογενή ανάλυση, σύμφωνα με τον τύπο της ηπαρίνης που χορηγήθηκε πρώτα. Η απόφαση για την επιλογή του τύπου ηπαρίνης που δόθηκε ως αγωγή, αφέθηκε στον εκάστοτε θεράποντα ιατρό και η έναρξη της αγωγής, στην πλειοψηφία των ασθενών, ξεκίνησε από την ημέρα της διάγνωσης. Οι επανέλεγχοι παρακολούθησης πραγματοποιήθηκαν μετά από 6 και 12 μήνες και, κατόπιν, μία φορά ετησίως. Η αναπηρία και η εξάρτηση ταξινομήθηκε σύμφωνα με το mRS. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν λειτουργική ανεξαρτησία στους 6 μήνες (mRS: 0-2). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η πλήρης αποκατάσταση (mRS: 0-1), θνησιμότητα όλων των αιτίων στους 6 μήνες και εμφάνιση νέων ενδοκράνιων αιμορραγιών. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι στους 6 μήνες θεραπείας, το 92% των ασθενών με ΘΕΦ που

λάμβαναν υποδορίως ΗΜΜΒ ήταν λειτουργικά ανεξάρτητοι (mRS: 0-2), σε σύγκριση με 84% των ασθενών, που λάμβαναν UFH (OR, 2,1; 95% CI, 1,0-4.2) με στατιστικώς σημαντική διαφορά. Μη στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών πέθανε με UFH (8%), σε σύγκριση με την ομάδα ΗΜΜΒ (6%) (p= 0,7). Τα ποσοστά εξωκράνιας αιμορραγίας δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων σημαντικά, αλλά η ομάδα UFH εκδήλωσε περισσότερα επεισόδια ενδοκράνιας αιμορραγίας. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στην πλήρη ανάρρωση και στη θνητότητα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Τέλος, τα ποσοστά πλήρους ανάρρωσης και θνητότητας στους 6 μήνες, δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ελεγχόμενων ομάδων. Άρα, βάσει των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης, η ΗΜΜΒ φαίνεται να είναι η προτιμότερη αντιπηκτική θεραπεία, όσον αφορά αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, σε σχέση με την UFH.

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) του 2012, προερχόμενη από την Ινδία (Misra και συν., 2012), αξιολογήθηκε, επίσης, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ΗΜΜΒ σε σύγκριση με την UFH, σε ασθενείς με ΘΕΦ. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΘΕΦ (με τη χρήση MRI/MRV), οι οποίοι δεν παρουσίαζαν καμία αιμορραγική διάθεση, κακοήθεια, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια και δεν λάμβαναν, ήδη, κάποια αντιπηκτική αγωγή. Καταγράφηκαν δεδομένα του ιστορικού, κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, καθώς και, τυχόν, υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου για ΘΕΦ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: στην πρώτη έλαβαν ΗΜΜΒ (δαλτεπαρίνη) και στη δεύτερη UFH, για δύο εβδομάδες, ακολουθούμενες από του στόματος αντιπηκτικό (ασενοκουμαρόλη) για να διατηρήσουν το INR: 2-3, για 6 μήνες ή περισσότερο, ανάλογα με την υποκείμενη αιτία που είχε ανευρεθεί στον κάθε ασθενή. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική έκβαση εντός 3μήνου, με βάση το δείκτη Barthel: “καλή” (BI: 20), “μερική” (BI: 12-19) και “κακή” (BI: <12). Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 66 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 34,5 (± 15,3) έτη και 41 ασθενείς ήταν γυναίκες. ΗΜΜΒ (δαλτεπαρίνη) χορηγήθηκε σε 34 ασθενείς, ενώ UFH χορηγήθηκε σε 32 ασθενείς. Η δόση της δαλτεπαρίνης ήταν 100U/kg δύο φορές την ημέρα, ενώ η δόση της UFH ήταν 80 U/kg ενδοφλεβίως και κατόπιν 18 U/kg/h, με στόχο aPTT: x1,5-2,5 του μάρτυρα. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι κλινικές και απεικονιστικές παράμετροι ήταν παρόμοια και στις

δύο ελεγχόμενες ομάδες. Οι έξι ασθενείς που πέθαναν ενδονοσοκομειακά, προέρχονταν όλοι από την ομάδα της UFH (πέντε ασθενείς κατέληξαν λόγω διασκηνιδιακού εγκλοεασμού και ένας λόγω σηψαιμίας). Σημειώνεται, πως και οι έξι αυτοί ασθενείς παρουσίαζαν αιμορραγικό έμφρακτο στον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο κατά τη διάγνωση. Επανάληψη απεικόνισης, ωστόσο, δεν ήταν δυνατόν να διενεργηθεί σε όλους τους ασθενείς που κατέληξαν, ώστε να τεκμηριωθεί, τυχόν, επέκταση του αρχικού αιμορραγικού εμφράκτου ή/και ανάπτυξη νέου αιματώματος. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θνητότητας στην ομάδα HMMB (0%) σε σύγκριση με την ομάδα UFH (18,8%) ($p=0,01$). Εντός 3 μηνών παρακολούθησης, μη-στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών με HMMB ανέρρωσαν πλήρως, σε σύγκριση με την ομάδα UFH (30 έναντι 20, $p=0,07$). Δεν υπήρξε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία να επέβαλε τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου, πλην μίας περίπτωσης στην ομάδα UFH (λόγω εμφάνισης HIT). Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η HMMB παρουσιάζει ανωτερότητα ως προς την UFH στη θεραπεία της ΘΕΦ, με δεδομένο ότι είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε σύγκριση με την UFH.

Το 2013 δημοσιεύθηκε μια μελέτη προερχόμενη από το Ιράν (Ghandehari και συν., 2013). Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ΘΕΦ (με συνυπάρχον αιμορραγικό φλεβικό έμφρακτο ή υπαραχνοειδή αιμορραγία). Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε με MRI/MRV ή/και CT αγγειογραφία. Καταγράφηκαν τα βασικά δημογραφικά στοιχεία, οι κλινικές εκδηλώσεις, η εντόπιση της ΘΕΦ, καθώς και το μέγεθος του εμφράκτου. Η επιλογή της θεραπείας αφέθηκε αποκλειστικά στην υποκειμενική γνώμη του θεράποντος ιατρού. Η κλινική πορεία, μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας, αξιολογήθηκε με βάση την NIHSS. Τρεις ή περισσότερες μονάδες αύξησης ή μείωσης της NIHSS, θεωρήθηκε ως επιδείνωση ή βελτίωση της κλινικής κατάστασης, αντίστοιχα. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά, 102 ασθενείς με ΘΕΦ (80 γυναίκες, 22 άνδρες) με διάμεση ηλικία $38,6 \pm 8$ έτη. Στην οξεία φάση, 52 ασθενείς (50,9%) έλαβαν προσαρμοσμένη δόση ενδοφλέβιας ηπαρίνης (UFH) και 50 περιπτώσεις (49,1%) έλαβαν υποδόρια HMMB (ενοξαπαρίνη 1 mg/Kg, δύο φορές την ημέρα). Επιδείνωση της κλινικής πορείας σημειώθηκε στο 11% των ασθενών που έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία. Το ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης στην οξεία φάση φάνηκε

πως ήταν σημαντικά αρνητικός προγνωστικός παράγοντας με επίδραση στην κλινική πορεία των ασθενών ($\chi^2= 9,493$, $p= 0,009$). Η παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας φάνηκε πως δεν είχε σημαντική επίδραση στην κλινική πορεία των ασθενών ($\chi^2= 0,304$, $p= 0,914$). Η εκτεταμένη επέκταση του εμφράκτου (σε περισσότερα από τα δύο τρίτα του εγκεφαλικού ημισφαιρίου) είχε, επίσης, σημαντική επίδραση στην κλινική έκβαση των ασθενών ($\chi^2= 5,867$, $p= 0,044$). Δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην κλινική πορεία μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων ομάδες των ασθενών ($\chi^2= 8,14$, $p= 0,87$). Οι ερευνητές της μελέτης με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με ΘΕΦ με συνυπάρχοντα αιμορραγικά στοιχεία, χωρίς άλλη σαφή αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς αντιπηκτική αγωγή, είτε με προσαρμοσμένη δόση ενδοφλέβιας ηπαρίνης (UFH), είτε με HMMB.

Σε μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη του 2015 από το Ιράν (Afshari και συν., 2015), συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της HMMB και της UFH στη θεραπεία ασθενών με ΘΕΦ. Πενήντα δύο ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η διάμεση ηλικία του δείγματος ήταν $37,3 \pm 15,3$ έτη. Σε 26 ασθενείς χορηγήθηκε HMMB (ενοξαπαρίνη 1 mg/kg υποδορίως, δύο φορές την ημέρα) και οι υπόλοιποι 26 έλαβαν UFH (αρχική δόση φόρτισης 80 units/kg ακολουθούμενη από 18 units/kg/ώρα έως συνεχής έγχυση με προσαρμογή της δόσης με στόχο aPTT: 60-85 sec). Το aPTT μετρήθηκε κατά την έναρξη και 6 ώρες μετά την έναρξη του φαρμάκου. Οι ασθενείς έλαβαν τις δόσεις αρχικής αντιπηκτικής αγωγής για 7-10 ημέρες, ακολουθούμενη από του στόματος αντιπηκτικό για τουλάχιστον 6 μήνες, ανάλογα με την υποκείμενη αιτία (με στόχο INR: 2,5-3,5). Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας και τα νευρολογικά ελλείμματα (με βάση το NIHSS) κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και ακολούθως, ένα μήνα μετά. Ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η αναπηρία σε παρακολούθηση 1 μήνα (όπως αξιολογήθηκε με βάση το mRS) και οι αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Οι αιμορραγικές επιπλοκές ταξινομήθηκαν σε: συμπτωματική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και μείζονα εξωκράνια αιμορραγία. Δύο ασθενείς πέθαναν κατά την περίοδο νοσηλείας, ένας από τους ασθενείς ήταν στην ομάδα ενοξαπαρίνης και ένας από την ομάδα UFH (λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και επακόλουθου εγκεφαλικού εγχολεασμού). Συμπτωματική ενδοεγκεφαλική

αιμορραγία δεν ανιχνεύθηκε σε κανέναν ασθενή. Μείζονα εξωκράνιος αιμορραγία εμφανίστηκε σε τρεις ασθενείς. Δύο από αυτούς ήταν στην ομάδα HMMB και ένας ήταν σε UFH ($p = 0,99$). Ένας ασθενής με UFH και εμφάνισε ΕΒΦΘ στο κάτω άκρο, ενώ καμία από τις περιπτώσεις στην ομάδα HMMB δεν εμφάνισε παρόμοιο θρομβωτικό επεισόδιο ($p=0,40$). Σε αυτή τη μελέτη οι ερευνητές καταλήγουν ότι οι δύο ελεγχόμενες ομάδες δεν διαφέρουν, όσον αφορά τα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία και συμπεραίνουν ότι η αποτελεσματικότητα της HMMB και της UFH σε ασθενείς με ΘΕΦ είναι παρόμοια. Επίσης, οι δύο ομάδες δεν έδειξαν καμία σημαντική διαφορά στα αιμορραγικά και θρομβωτικά επεισόδια.

Για τα τελευταία 50 σχεδόν έτη, η αντιπηκτική θεραπεία εκλογής για την ΘΕΦ είναι η ηπαρίνη. Πρόσφατα, ωστόσο, τα από του στόματος αμέσως δρώντα αντιπηκτικά (DOAC) εμφανίζονται ως μια ελκυστική επιλογή αντιπηκτικής αγωγής στη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης και αυτό, διότι η θεραπεία με ηπαρίνη ακολουθούμενη από ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (π.χ.: βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη), αν και αποτελεσματική, εξακολουθεί να έχει κάποιες πρακτικές δυσκολίες και να ενέχει ορισμένους κινδύνους για τον ασθενή (π.χ.: μείζονα αιμορραγία, θρομβοπενία σχετιζόμενη με ηπαρίνη-HIT κ.α.). Στη συνέχεια θα αναφερθούν αναλυτικά οι δημοσιευμένες, έως σήμερα, μελέτες για τα DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Το 2015 ερευνητές από την Πορτογαλία (Mendonca και συν., 2015) περιέγραψαν μια αναδρομική μελέτη, σειράς-ασθενών με ΘΕΦ, οι οποίοι έλαβαν θεραπευτικώς dabigatran. Χρησιμοποιήθηκε το mRS για την αξιολόγηση της κλινικής έκβασης και άριστη έκβαση ορίστηκε ως mRS: 0-1 στους 6 μήνες, ενώ η επανασηραγοποίηση αξιολογήθηκε με κάποια απεικονιστική μέθοδο (CT, MRI, αγγειογραφία). Αρχικά, συνολικά 18 ασθενείς με ΘΕΦ εντάχθηκαν στη μελέτη. Μετά την αρχική θεραπεία (κατά την οξεία φάση) με UFH, HMMB ή και τα δύο, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ/βαρφαρίνη ή DOAC/dabigatran) προτάθηκε στους ασθενείς, οι οποίοι και τελικά επέλεξαν με ατομική επιλογή το είδος της αντιπηκτικής αγωγής που θα λάβουν. Το dabigatran χορηγήθηκε σε 11 ασθενείς, μετά από αρχική αγωγή με ηπαρίνη, μέσης διάρκειας 13 (4-30) ημερών. Η βαρφαρίνη χορηγήθηκε σε επτά ασθενείς, μετά από αρχική αγωγή με ηπαρίνη, μέσης διάρκειας 10 (6-12) ημερών. Στην πορεία, όμως, τέσσερις ασθενείς με βαρφαρίνη άλλαξαν στο dabigatran, λόγω των διάφορων ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Συνολικά, λοιπόν,

15 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με dabigatran, με διάμεση ηλικία τα 38 (εύρος: 19-65) έτη, με διάμεσο χρόνο θεραπείας 6 (εύρος: 2–32) μηνών και με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 19 μηνών. Στους 6 μήνες παρακολούθησης, άριστη έκβαση παρατηρήθηκε στο 87% των ασθενών (χωρίς θάνατο ή υποτροπή ΘΕΦ) και (μερική ή πλήρη) επανασηραγγοποίηση στο 80%. Καμία (μείζονα ή ελάσσονα) αιμορραγική επιπλοκή δεν εκδηλώθηκε σε κάποιον ασθενή. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν ότι πρόκειται για τη μεγαλύτερη (έως τη στιγμή της δημοσίευσης της μελέτης), σειρά-ασθενών με ΘΕΦ που έλαβαν θεραπεία με dabigatran. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 19 μηνών, οι ασθενείς με το dabigatran παρουσίασαν άριστη κλινική έκβαση, το συγκεκριμένο φάρμακο δεν συσχετίστηκε με, τυχόν, υποτροπή θρομβωτικών ή αιμορραγικών συμβάντων, με αποτελέσματα, πρακτικώς, συγκρίσιμα με προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν τη βαρφαρίνη. Συνεπώς, το dabigatran θα μπορούσε, ενδεχομένως, να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική λύση, έναντι της βαρφαρίνης, στη μετά-οξεία θεραπεία της ΘΕΦ. Ωστόσο, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι σαφώς και απαιτείται περαιτέρω προοπτική αξιολόγηση με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Το 2019 στη μελέτη RE-SPECT CVT (Ferro και συν., 2019) έγινε σύγκριση του dabigatran με την προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΘΕΦ, για την πρόληψη υποτροπής νέων φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με τυφλή εκτίμηση τελικού σημείου (σχεδιασμός PROBE). Συμμετείχαν συνολικά 51 κέντρα (τριτοβάθμια νοσοκομεία) από 9 διαφορετικές χώρες (Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ινδία, Πορτογαλία, Πολωνία, Ολλανδία, Ισπανία, Ρωσία). Κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν: ενήλικες ασθενείς (ηλικίας: 18-79 ετών) με διάγνωση ΘΕΦ με ή χωρίς ενδοκράνιο αιμορραγία. Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε απεικονιστικώς (MRI/MRV, CT/CTV, αγγειογραφία). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η αδυναμία κατάποσης, ΘΕΦ σχετιζόμενη με λοίμωξη ΚΝΣ ή σοβαρό τραύμα κεφαλής, προγραμματισμός για χειρουργική επέμβαση (π.χ.: αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή), καταστάσεις που αύξαναν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ.: υποκείμενη κακοήθεια) το τελευταίο εξάμηνο, απειλητική για τη ζωή ή μείζονα αιμορραγία, κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και ασθενείς που διέθεταν ιστορικό μη τραυματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 120 ασθενείς με οξεία ΘΕΦ και μετά από 5-15 ημέρες αρχικής θεραπείας με ηπαρίνη (UFH ή HMMB), αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε

δύο ομάδες: είτε σε dabigatran 150 mg (n=60) δύο φορές ημερησίως, είτε σε προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης (n=60), με στόχο INR: 2-3, για 24 εβδομάδες και, ακολούθως, μετά τη λήξη της αγωγής υπήρξε για όλους τους ασθενείς μια follow-up περίοδος μιας εβδομάδας. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν ένα νέο φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο (υποτροπή ΘΕΦ, ΕΒΦΘ, ΠΕ, σπλαγχνική θρόμβωση) και η μείζονα αιμορραγία κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν η υποτροπή θρόμβωσης και όσον, αφορά την ασφάλεια η μείζονα αιμορραγία και τα μη μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, νέα ενδοκράνια αιμορραγία ή επιδείνωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας αιμορραγίας. Η διάμεση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 45,2±13,8 έτη και οι 66 (55%) ήταν γυναίκες. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 22,3±6,16 εβδομάδες για την πρώτη ομάδα του dabigatran και 23±5,2 εβδομάδες για τη δεύτερη ομάδα της βαρφαρίνης. Κανένας ασθενής δεν πέθανε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Επίσης, δεν εμφανίστηκε νέα ενδοκράνια αιμορραγία στην ομάδα που έλαβε dabigatran, ενώ δύο ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης εμφάνισαν. Επτά ασθενείς (11,7%) διέκοψαν τη θεραπεία με dabigatran λόγω διαφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν (ένας ασθενής για επιδείνωση ενδοκράνιας αιμορραγίας που σχετίζεται με ΘΕΦ, ένας ασθενής για αιμάτωμα εντέρου και πέντε ασθενείς για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, πλην της αιμορραγίας). Πέντε από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν άλλα αντιπηκτικά φάρμακα (4 ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και 1 ΗΜΜΒ) μετά τη διακοπή του dabigatran. Κανένας από τους 4 (6,7%) ασθενείς που διέκοψαν τη βαρφαρίνη δεν το έκανε, λόγω εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Συνολικά, 109 (90,8%) ασθενείς ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας: 53 (88,3%) στην ομάδα dabigatran και 56 (93,3%) στην ομάδα βαρφαρίνης. Από την τακτική παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dabigatran, τα δεδομένα έδειξαν: καμία απεικονιστική βελτίωση της ΘΕΦ στο 40%, σε σύγκριση με 33% των υπό αγωγή με βαρφαρίνη ασθενών (RR 1,22, 95% CI 0,74-2.03, p=0.44). Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές ΦΘΝ σε καμία από τις δύο ελεγχόμενες ομάδες θεραπείας. Από τις τρεις μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις, μία ήταν εντερική αιμορραγία στην ομάδα του dabigatran (1 [1,7%]; 95% CI, 0,0-8,9), και δύο ήταν ενδοκράνιες (υποσκληρίδιες) αιμορραγίες στην ομάδα βαρφαρίνης (2 [3,3%]; 95% CI, 0,4-11,5). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές μη-μείζονες αιμορραγίες μεταξύ ασθενών της ομάδας του dabigatran και μόνο ένας ασθενής στην ομάδα της βαρφαρίνης εκδήλωσε αιμορραγία ουροποιητικού συστήματος (1 [1,7%]; 95% CI,

0,0-8,9). Οποιαδήποτε αιμορραγία, ανεξάρτητα από τη βαρύτητά της, εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών, με την ίδια συχνότητα και στις δύο ελεγχόμενες ομάδες θεραπείας (dabigatran: 12[20,0%]; 95% CI, 10,8-32,3 και βαρφαρίνη: 12 [20,0%]; 95% CI,10.8-32.3). Η επανασηραγγοποίηση αξιολογήθηκε σε 55 ασθενείς στην ομάδα dabigatran και σε 52 ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης. Κανένας ασθενής δεν φάνηκε να επιδεινώθηκε, ενώ 33 ασθενείς (60,0%; 95% CI, 45,9-73,0) στην ομάδα του dabigatran και 35 (67,3%; 95% CI, 52,9-79,7) στην ομάδα βαρφαρίνης παρουσίασαν βελτίωση. Είκοσι ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν αιμορραγικό έμφρακτο από την αρχική διάγνωση, αλλά μεταξύ αυτών καμία νέα μείζονα αιμορραγία δεν εμφανίστηκε για το dabigatran, ενώ μόνο μία μείζονα αιμορραγία (νέα ενδοκράνια αιμορραγία) καταγράφηκε για την ομάδα της βαρφαρίνης (1 [5.3%]; 95% CI, 0,1-26,0). Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης, με βάση τα αποτελέσματά της, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΘΕΦ που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή είτε με dabigatran, είτε με βαρφαρίνη είχαν τον ίδιο χαμηλό κίνδυνο υποτροπής ΦΘΝ και, επίσης, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν παρόμοιος και με τα δύο φάρμακα, υποδηλώνοντας έτσι ότι τόσο το dabigatran, όσο και η βαρφαρίνη μπορεί να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές επιλογές για την πρόληψη υποτροπής ΦΘΝ σε ασθενείς με ΘΕΦ.

Το 2014 η Geisbusch και συν. από τη Γερμανία (Geisbusch και συν., 2014) μελέτησαν σε μια αναδρομική, μη-τυχαιοποιημένη μελέτη 16 ασθενείς με ΘΕΦ με διάμεση ηλικία τα 36 έτη, χορηγώντας rivaroxaban σε 7 ασθενείς και σε 9 ασθενείς έναν ανταγωνιστή βιταμίνης Κ (phenprocoumon). Δεκατρείς ασθενείς (81,25%) ήταν γυναίκες. Ασθενείς με σηπτική ή τραυματική ΘΕΦ, καθώς και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποια θεραπεία ενδοαγγειακής επανασηραγγοποίησης αποκλείστηκαν εξαρχής από ένταξη στη μελέτη. Το mRS χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της κλινικής έκβασης και ως άριστη έκβαση ορίστηκε το mRS: 0-1. Η επανασηραγγοποίηση αξιολογήθηκε κατά την παρακολούθηση με διενέργεια MR-αγγειογραφίας. Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν rivaroxaban παρουσίασαν ένα πολύ ικανοποιητικό ποσοστό άριστης κλινικής έκβασης (93,8%) και όλοι εμφάνισαν, έστω, και μερική επανασηραγγοποίηση. Δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, εκτός από τη χρήση ηπαρίνης πριν από την έναρξη του από του στόματος αντιπηκτικού (p=0,03). Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του rivaroxaban υποβλήθηκαν σε θεραπεία με HMMB μέχρι την έναρξη της από του

στόματος αντιπηκτικής αγωγής και κανένας ασθενής στην ομάδα ανταγωνιστή βιταμίνης K δεν άλλαξε από UFH σε HMMB ή αντίστροφα. Η αρχική δόση του rivaroxaban κυμαινόταν μεταξύ 2×15 mg (για 21 ημέρες και μετά 20 mg, σε 4 από 7) και 20 mg (σε 3 από 7), ημερησίως. Δεν εκδηλώθηκε υποτροπή θρομβωτικού επεισοδίου σε κανέναν ασθενή. Ένας ασθενής στην ομάδα ανταγωνιστών βιταμίνης K και δύο ασθενείς στην ομάδα του rivaroxaban εκδήλωσαν ελάσσονα αιμορραγία ($p=0,55$) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 8 μηνών, εύρος: 5–26 μηνών). Ωστόσο, κανένας ασθενής δεν εκδήλωσε ενδοκρανιακή ή άλλη μείζονα αιμορραγική επιπλοκή. Οι ερευνητές της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το rivaroxaban μπορεί να εξεταστεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΘΕΦ, καθώς έδειξε παρόμοιο κλινικό όφελος με τον ανταγωνιστή βιταμίνης K. Ωστόσο, οι συγγραφείς συμπληρώνουν ότι απαιτείται περαιτέρω συστηματική προοπτική αξιολόγηση.

Το 2016 από την Ιταλία (Anticoli και συν., 2016) δημοσιεύθηκε μια αναδρομική μελέτη σειράς-ασθενών, σχετικά με τη θεραπεία της ΘΕΦ με τη χρήση rivaroxaban. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν έξι ασθενείς που εισήχθησαν στη Μονάδα Εγκεφαλικών ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου και όλοι οι ασθενείς ήταν γυναίκες, με διάμεση ηλικία τα 36,5 έτη (εύρος: 16-46 έτη). Η διάγνωση της ΘΕΦ, σε όλες τις περιπτώσεις, τεκμηριώθηκε με τη διενέργεια MRV. Υπήρξε παρακολούθηση των ασθενών με κλινική επανεκτίμηση στους 3 και στους 12 μήνες από το αρχικό, οξύ επεισόδιο. Κατά τις επανεκτιμήσεις γινόταν και απεικονιστικός επανέλεγχος με μαγνητική, ώστε να ελεγχθεί ο βαθμός επανασηραγγοποίησης. Άριστη έκβαση ορίστηκε ως mRS: 0-1. Δύο ασθενείς έλαβαν rivaroxaban εξαρχής σε δόση 15 mg, δύο φορές την ημέρα για 21 ημέρες και, ακολούθως, 20 mg, μία φορά την ημέρα. Τέσσερις ασθενείς (67%) έλαβαν αρχικά HMMB (σε θεραπευτική ή ενδιάμεση δόση), για τέσσερις έως επτά ημέρες. Ακολούθως, σε δύο από αυτούς τους ασθενείς το rivaroxaban χορηγήθηκε, σε δόση 20 mg, μία φορά ημερησίως, μετά από ένα μέσο διάστημα επτά ημερών χορήγησης ηπαρίνης, ενώ στους δύο άλλους ασθενείς χορηγήθηκε, ακολούθως, ανταγωνιστής βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη) (για 15 ημέρες και τρεις μήνες, αντίστοιχα) και στη συνέχεια το rivaroxaban 20 mg, μία φορά την ημέρα. Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας της θεραπείας με rivaroxaban ήταν 48 εβδομάδες (32-52 εβδομάδες). Στους τρεις μήνες, άριστη έκβαση είχαν όλοι οι ασθενείς (100%) και πλήρη ή μερική επανασηραγγοποίηση 83%. Στους 12 μήνες

παρακολούθησης, άριστη έκβαση είχαν πάλι όλοι οι ασθενείς (100%), πλήρη επανασηραγγοποίηση 33% και μερική 67%. Καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν εκδηλώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές (μείζονες ή ελάσσονες) ή υποτροπή ΘΕΦ και κανένας ασθενής δεν κατέληξε. Συμπερασματικώς, με τη συγκεκριμένη μελέτη, παρά το μικρό αριθμό των ασθενών που περιέλαβε, τα δεδομένα της υποσημαίνουν έναν πολλά υποσχόμενο ρόλο του rivaroxaban στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Δύο έτη αργότερα, το 2018 από τη Ινδία (Shankar Iyer και συν., 2018), δημοσιεύθηκε μια προοπτική μελέτη σειράς-ασθενών, ελέγχοντας, εάν είναι ασφαλές να θεραπεύεται η ΘΕΦ με rivaroxaban, χωρίς την αρχική χρήση ηπαρίνης, με δεδομένο ότι υπάρχουν πολύ λίγες πληροφορίες, σχετικά με τη χρήση του rivaroxaban στη ΘΕΦ και ότι το rivaroxaban σε όλες τις προηγούμενες, δημοσιευμένες διαθέσιμες μελέτες χρησιμοποιήθηκε, μόνο μετά την αρχική θεραπεία με ηπαρίνη. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη, όμως, όλοι οι ασθενείς που βρίσκονταν σε κρίσιμη κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων και όλων εκείνων που χρειάζονταν ενδεχομένως χειρουργική παρέμβαση. Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε με τη διενέργεια MRI/MRV. Οι ασθενείς επαναξιολογήθηκαν στο 3μηνο με τη διενέργεια MRV για να ελεγχθεί ο βαθμός επανασηραγγοποίησης. Προκειμένου να γίνει η αξιολόγηση της κλινικής βαρύτητας χρησιμοποιήθηκε το mRS και ως άριστη έκβαση ορίστηκε mRS: 0-1. Καταγράφηκαν τυχόν επιπλοκές από τη χρήση του rivaroxaban, οι οποίες εκδηλώθηκαν, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 20 ασθενείς και η παρακολούθησή τους είχε διάμεση διάρκεια 6 μηνών. 80% (16/20) ήταν άνδρες και η διάμεση ηλικία ήταν 34,1 έτη. Εννέα ασθενείς (45%) είχαν αποκλειστικά έμφρακτο φλοιϊκών εγκεφαλικών φλεβών, ενώ παρεγχυματική διήθηση (με τη μορφή αιμορραγικών εμφράκτων) παρατηρήθηκε σε 11 (55%) ασθενείς. Άριστη έκβαση είχαν 19 (95%) ασθενείς. Σε 12 (60%) ασθενείς σημειώθηκε πλήρης επανασηραγγοποίηση και μερική σε 8 (40%) ασθενείς. Δεν προέκυψαν, τυχόν, επιπλοκές από τη χρήση του rivaroxaban και, κυρίως, δεν εκδηλώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές. Σε μια γυναίκα ασθενή διακόπηκε η χρήση του φαρμάκου μετά από συνολικά 6 μήνες θεραπείας, λόγω σαφούς συσχέτισης της ΘΕΦ με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (προδιαθεσικός παράγοντας). Στους υπόλοιπους ασθενείς συνεχίστηκε κανονικά η χορήγηση του φαρμάκου, είτε λόγω αδυναμίας ανεύρεσης

σαφούς αιτιολογικού παράγοντα και, συνεπώς, η ΘΕΦ χαρακτηρίστηκε ως “ιδιοπαθής”, είτε διότι η πιθανή διακοπή του φαρμάκου κρίθηκε να ενέχει αρκετούς κινδύνους για τον ασθενή. Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν ότι σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΘΕΦ, το rivaroxaban είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην οξεία φάση και χωρίς προηγούμενη, αρχική, αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη. Αυτό, σαφώς, μπορεί να συντομεύσει κατά πολύ τη συνολική διάρκεια νοσηλείας του ασθενούς, μειώνοντας έτσι ευρύτερα και το συνολικό κόστος της θεραπείας.

Το 2019 οι Lurkin και συν. (Lurkin και συν., 2019) από τη Γαλλία δημοσίευσαν μια αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, η οποία προσπάθησε να διερευνήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΘΕΦ που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη αρχικά και μετά DOAC, έναντι θεραπείας με ηπαρίνη αρχικά και κατόπιν, “κλασική” θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε σύγκριση των κλινικών αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο θεραπειών. Για το λόγο αυτό καταγράφηκαν: η αντιθρομβωτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε, η απεικονιστική εξέλιξη του εμφράκτου (επανασηραγγοποίηση), πιθανή ΦΘΝ και αιμορραγικά συμβάντα. Η αρχική διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε απεικονιστικώς με τη διενέργεια MRI. Όλοι οι ασθενείς τέθηκαν σε παρακολούθηση με διαδοχικές απεικονίσεις με MRI 3-6 μήνες μετά την αρχική διάγνωση της ΘΕΦ. Η αξιολόγηση της λειτουργικής έκβασης έγινε με βάση το mRS. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η ανάρρωση (βάσει του mRS της τελευταίας επανεκτίμησης). Ευνοϊκό αποτέλεσμα ορίστηκε ως βαθμολογία mRS: 0-1. Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η υποτροπή ΦΘΝ, η μείζονα αιμορραγία και φλεβική επανασηραγγοποίηση. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 41 ασθενείς, εκ των οποίων 25 (61%) έλαβαν ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, έναντι 16 (39%) που έλαβαν DOAC. Από τους 16 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOAC, 13 έλαβαν rivaroxaban (87%), δύο dabigatran και ένας apixaban. Η διάμεση διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής ήταν 8 και 6 μήνες στην ομάδα ανταγωνιστή βιταμίνης Κ και DOAC, αντίστοιχα. Η ηλικία του ασθενούς, η αρχική κλινική εικόνα, η απεικονιστική βαρύτητα της θρόμβωσης και οι ατομικοί παράγοντες κινδύνου, δεν φαίνεται να καθοδήγησαν την επιλογή του αντιπηκτικού φαρμάκου, καθώς, δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες, αλλά η επιλογή, μάλλον, φαίνεται να έγινε βάσει των προσωπικών προτιμήσεων του

εκάστοτε θεράποντος ιατρού. Κανένας ασθενής που έλαβε DOAC δεν παρουσίασε (κλινική ή απεικονιστική) επιδείνωση της θρόμβωσης και η θρόμβωση εξαφανίστηκε εντελώς σε έξι (40%) ασθενείς. Δύο από τους ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστή βιταμίνης K (28,6%) εκδήλωσαν πλήρη επανασηραγοποίηση, ενώ τρεις άλλοι παρουσίασαν κλινική ή απεικονιστική επιδείνωση. Δηλαδή, περίπου τα 2/3 των ασθενών που έλαβαν DOAC και το 1/3 των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ανταγωνιστή βιταμίνης K, είχαν θετική κλινική έκβαση (με βάση το mRS) στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Δεν φαίνεται να εκδηλώθηκε μείζονα αιμορραγία, η οποία να οδήγησε σε νοσηλεία σε καμία από τις δύο συγκρινόμενες ομάδες. Συμπερασματικώς, με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης οι ερευνητές κατέληξαν ότι τα δεδομένα, τα οποία συλλέχθηκαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOAC στη διαχείριση της ΘΕΦ φαίνονται ενθαρρυντικά. Ωστόσο, τονίζουν ότι πρέπει μελλοντικά αυτά να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Οι Russin και συν. (Russin και συν., 2019) από την Πολωνία δημοσίευσαν μια μελέτη το 2019, ελέγχοντας την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των DOAC ως θεραπεία της ΘΕΦ. Πρόκειται για μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη σειράς-ασθενών. Συνολικά εντάχθηκαν 36 ασθενείς με ΘΕΦ (ηλικίας $40,3 \pm 9,2$ ετών, 58,3% γυναίκες) που έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία με DOAC. Μετά την αρχική αντιπηκτική θεραπεία με HMMB ή UFH συνεχίστηκε η θεραπεία με κάποιο DOAC. Στην αρχική επίσκεψη, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν dabigatran, rivaroxaban ή apixaban. Η ένταξη στη μελέτη έγινε 3-6 μήνες από την αρχική διάγνωση της ΘΕΦ. Η λειτουργική έκβαση του κάθε ασθενούς αξιολογήθηκε με βάση το mRS πριν από την έναρξη της θεραπείας με DOAC και, ακολούθως, μετά από 6-12 μήνες παρακολούθησης. Ένα ευνοϊκό λειτουργικό αποτέλεσμα ορίστηκε ως mRS: 0-1. Η διάγνωση της ΘΕΦ έγινε με απεικόνιση εγκεφάλου (CT/CTV). Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για διάμεσο διάστημα 30 μηνών. Η απόφαση για διακοπή του DOAC αφέθηκε στη διακριτική ευχέρεια του εκάστοτε θεράποντος ιατρού, σε συνεννόηση με τις προτιμήσεις του κάθε ασθενούς. Ο κάθε ασθενής αξιολογήθηκε απεικονιστικώς σε 3-6 μήνες, μετά το αρχικό συμβάν. Μετά τη χρήση ηπαρίνης (διάμεσος χρόνος: 6 ημέρες), 18 ασθενείς έλαβαν dabigatran (150 mg bid, n= 16 ή 110 mg bid, n= 2), δέκα rivaroxaban (20 mg) ή οκτώ apixaban (5 mg bid) για διάμεσο διάστημα 8,5 μηνών. Πλήρης ή μερική επανασηραγοποίηση παρατηρήθηκε σε 34 περιπτώσεις (94,4%). Τρεις ασθενείς

(8,3%) εκδήλωσαν μείζονα αιμορραγία: μηνορραγία σε δύο ασθενείς με rivaroxaban και αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος σε έναν ασθενή με dabigatran. Ευνοϊκό λειτουργικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε 24 (66,7%) ασθενείς, χωρίς να σημειώνεται κανένας θάνατος. Η ΘΕΦ υποτροπίασε σε δύο ασθενείς (5,6%) και θρομβωτικά επεισόδια αναπτύχθηκαν σε δύο άλλους ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία, μετά από διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι ερευνητές καταλήγουν ότι τα DOAC θα μπορούσαν να είναι μια εναλλακτική λύση αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΘΕΦ.

Το 2019, επίσης, δημοσιεύθηκε μια πολυκεντρική, προοπτική, μελέτη παρατήρησης (Wasay και συν., 2019) από διάφορες χώρες της Μέσης Ανατολής (Πακιστάν, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, Αίγυπτο, Σαουδική Αραβία). Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν τα DOAC με τη βαρφαρίνη ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στη θεραπεία της ΘΕΦ. Τα DOAC έχουν, ήδη, αποδειχθεί πιο αποτελεσματικά από τους ανταγωνιστές βιταμίνης K για εκδήλωση υποτροπής φλεβικής θρομβοεμβολής και για την πρόληψη ΠΕ στην κοιλιακή μαρμαρυγή, με εμφάνιση λιγότερων ενδοκράνιων και εξωκράνιων αιμορραγιών (Chai-Adisaksopha και συν., 2014). Με βάση αυτά τα δεδομένα, υπάρχει, πλέον, ένα μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη θέση των DOAC και στη θεραπεία της ΘΕΦ. Στη μελέτη εντάχθηκαν αποκλειστικά ενήλικες ασθενείς και η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε με απεικονιστική μέθοδο. Περιπτώσεις σηπτικής ή τραυματικής ΘΕΦ, αποκλείστηκαν από ένταξη στη μελέτη. Καταγράφηκαν βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η κλίμακα Γλασκόβης, τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, η αντιπηκτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς κατά το εξιτήριο και το mRS κατά το εξιτήριο και, ακολούθως, 6 μήνες μετά. Η επιλογή για την αντιπηκτική αγωγή αφήθηκε αποκλειστικά στην κρίση του εκάστοτε θεράποντος ιατρού. Η παρακολούθηση των ασθενών κυμαινόταν από τουλάχιστον 6 έως και 13 μήνες (διάμεσος χρόνος: 8 μήνες). Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 111 ασθενείς, με διάμεση ηλικία $39,3 \pm 14,9$ έτη. Εξήντα τέσσερις (57,7%) των ασθενών ήταν γυναίκες. Οι δύο ελεγχόμενες ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που ελέγχθηκαν. Σαράντα πέντε ασθενείς έλαβαν DOAC και 66 βαρφαρίνη. Από τους ασθενείς που έλαβαν DOAC: 36 έλαβαν rivaroxaban (δόση: 15-20mg) και εννέα ασθενείς έλαβαν dabigatran (δόση: 75-150mg bid). Η δόση της βαρφαρίνης προσαρμόστηκε με στόχο INR: 2-3. Ο διάμεσος χρόνος που πέρασε από

την αρχική διάγνωση ως την έναρξη της χορήγησης DOAC ή βαρφαρίνης, ήταν 1 εβδομάδα. Η κακοήθεια ήταν ο πιο συνηθισμένος προδιαθεσικός παράγοντας που ανιχνεύθηκε στην ομάδα της βαρφαρίνης, με 6 στους 66 ασθενείς να πάσχουν από καρκίνο. Αντίθετα, κανένας ασθενής στην ομάδα των DOAC δεν είχε υποκείμενη κακοήθεια. Οι δύο ελεγχόμενες ομάδες, γενικά, δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ως προς τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά, ωστόσο, οι ασθενείς στην ομάδα των DOAC παρουσίασαν συχνότερα ως σύμπτωμα την κεφαλαλγία (93% έναντι 63%). Επίσης, ήταν πιθανότερο οι ασθενείς στην ομάδα των DOAC να παρουσίαζαν αιμορραγικά στοιχεία στην αρχική απεικόνιση εγκεφάλου. Η κλινική έκβαση του ασθενούς ελέγχθηκε με τη χρήση του mRS κατά το εξιτήριο, καθώς και σε 6 μήνες παρακολούθησης και δεν αναγνωρίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Εξωκράνιος αιμορραγία παρουσιάστηκε σε δύο ασθενείς της ομάδας της βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια νοσηλείας. Ένας ασθενής που λάμβανε DOAC και τρεις που λάμβαναν βαρφαρίνη πέθαναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Στους 6 μήνες παρακολούθησης δύο ασθενείς κατέληξαν, ένας από κάθε ελεγχόμενη ομάδα. Στους 6 μήνες παρακολούθησης, μόνο 12 ασθενείς είχαν απεικονιστική επανάληψη με MRI/MRV (πέντε στην ομάδα των DOAC και επτά στην ομάδα βαρφαρίνης), μάλιστα ο ένας ασθενής γιατί παρουσίαζε επίμονη κεφαλαλγία. Από αυτούς τους 12 ασθενείς, τέσσερις υπό DOAC και τέσσερις υπό βαρφαρίνη παρουσίασαν πλήρη επανασηραγγοποίηση, ενώ οι υπόλοιποι τρεις είχαν μερική επανασηραγγοποίηση. Όσον αφορά τις αιμορραγικές εκδηλώσεις: έξι ασθενείς ανέφεραν συστηματική αιμορραγία κατά την παρακολούθηση (δύο υπό DOAC και τέσσερις υπό βαρφαρίνη). Ένας μόνο ασθενής εκδήλωσε μείζονα αιμορραγία, ένας κλινικώς σημαντική μη-μείζονα αιμορραγία, και τέσσερις ασθενείς ελάσσονα, μη-κλινικώς σημαντική. Μετάγγιση αίματος χρειάστηκε να γίνει σε μόνο έναν ασθενή υπό DOAC. Επίσης, ένας μόνο ασθενής της ομάδας της βαρφαρίνης παρουσίασε ενδοκράνιο αιμορραγία, η οποία χρειάστηκε χειρουργική παρέμβαση. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε υποτροπή θρομβωτικού επεισοδίου σε κανέναν ασθενή από τις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν ότι η χρήση των DOAC (rivaroxaban και dabigatran) φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή και εξίσου αποτελεσματική με τη βαρφαρίνη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΘΕΦ.

Πολύ πρόσφατα, το 2020, ερευνητές από τις ΗΠΑ (Hsu και συν., 2020) προσπάθησαν με μία μελέτη να αξιολογήσουν σε ασθενείς με ΘΕΦ τα αποτελέσματα της θεραπείας με DOAC σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Επίσης, προσπάθησαν να διευκρινίσουν, εάν η χρήση των DOAC είναι ασφαλής σε ειδικές υποκατηγορίες ασθενών, όπως σε συνύπαρξη υποκείμενης κακοήθειας ή στους ηλικιωμένους (>80 ετών). Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Η διάγνωση της ΘΕΦ επιβεβαιώθηκε απεικονιστικά με τη διενέργεια MRV ή/και CTV. Ως πρωτογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η ενδονοσοκομειακή θνητότητα και το ποσοστό υποτροπής ΘΕΦ ή/και ΦΘΝ στους 6 μήνες, 6–12 μήνες και >12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η επιβίωση 1 μήνα, 2 μήνες και 6 μήνες μετά το εξιτήριο και τα ποσοστά αιμορραγίας βαθμού 3 ή 4 κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Στη μελέτη συνολικά εντάχθηκαν συνολικά 46 ασθενείς. Τριάντα οκτώ ασθενείς έλαβαν θεραπευτικώς ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (με στόχο INR: 2-3) και οκτώ ασθενείς έλαβαν θεραπευτικώς DOAC (ένας rivaroxaban και επτά apixaban). Η δόση του apixaban ήταν 10 mg bid για 7 ημέρες και, κατόπιν, 5 mg bid. Στους ηλικιωμένους ασθενείς χορηγήθηκε η μειωμένη δόση των 2,5 mg bid. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Όσοι έλαβαν θεραπεία με DOAC δεν εκδήλωσαν σε αυξημένο ποσοστό υποτροπή ΦΘΝ ή/και ΘΕΦ, οξείες επιπλοκές (όπως, αιμορραγία βαθμού 3 ή 4 κατά τον ΠΟΥ) ή διαφορές στην κλινική έκβαση (βάσει του mRS). Σε ασθενείς με υποκείμενο καρκίνο (n=2) ή σε ηλικιωμένους ασθενείς (n=1), που έλαβαν DOAC, δεν υπήρξε ιδιαίτερη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή σημαντικές διαφορές στο αποτέλεσμα σε σύγκριση με τη χρήση βαρφαρίνης. Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης οι ερευνητές καταλήγουν ότι οι ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι έλαβαν ως αντιπηκτική θεραπεία DOAC δεν εμφάνισαν διαφορές στα αποτελέσματα σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη.

Το 2020, επίσης, δημοσιεύθηκε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης από το Πακιστάν (Maqsood και συν., 2020), σχετικά με τη χρήση του rivaroxaban στη θεραπεία της ΘΕΦ. Πρόκειται για μια μονοκεντρική μελέτη, της οποίας ο στόχος ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του rivaroxaban έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (βαρφαρίνης) στη θεραπεία της ΘΕΦ. Υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη ήταν ενήλικες ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι ήταν σταθεροί μετά

από 5-12 ημέρες αρχικής θεραπείας με παρεντερική ηπαρίνη UFH ή HMMB (ενοξαπαρίνη). Η διάγνωση της ΘΕΦ τέθηκε με απεικονιστικό έλεγχο με MRI/MRV εγκεφάλου. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: κακοήθεια, αδυναμία κατάποσης και λήψης φαρμάκων από το στόμα, μείζονα ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία τους τελευταίους 6 μήνες, πριν από το φλεβικό επεισόδιο ΦΘΝ που απαιτούσε αντιπηκτική αγωγή, ΘΕΦ που σχετίζεται με σήψη ή λοίμωξη ΚΝΣ, προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, νεφρική νόσος με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, παρουσία τραύματος και άλλων συνοδών παθήσεων (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της νεφρικής ανεπάρκειας και της ηπατικής κίρρωσης). Οι ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα έλαβε rivaroxaban 15 mg δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg μία φορά την ημέρα, για 3 έως 12 μήνες, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε βαρφαρίνη 1, 3 ή 5 mg ημερησίως (με τη δόση προσαρμοσμένη, ώστε να διατηρείται το INR: 2-3), για 3 έως 12 μήνες. Η επανασηραγγοποίηση και διάφορες επιπλοκές και τα κλινικά αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με χρήση της MRV και της Κλίμακας NIHSS στους 3-6 και 12 μήνες παρακολούθησης. Συνολικά, στη μελέτη εντάχθηκαν 45 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες θεραπείας (21 rivaroxaban και 24 βαρφαρίνη). Η διάμεση ηλικία ήταν 26 έτη στην ομάδα του rivaroxaban και 25,3 έτη στην ομάδα της βαρφαρίνης. Οι γυναίκες ήταν 18 (86%) και 19 (79%) στην πρώτη και στη δεύτερη ομάδα, αντίστοιχα. Επανασηραγγοποίηση επιτεύχθηκε σε 18 (86%) και 20 (83%) περιπτώσεις από την ομάδα rivaroxaban και βαρφαρίνης, αντίστοιχα, στον 6ο μήνα παρακολούθησης και σε όλες τις 45 (100%) περιπτώσεις και από τις δύο ομάδες στον 12ο μήνα παρακολούθησης. Εξαιρετικό αποτέλεσμα (NIHSS: 0) εμφανίστηκε σε 20 (95%) περιπτώσεις από την ομάδα rivaroxaban μεταξύ 3ου και 12ου μήνα παρακολούθησης και σε 23 (96%) περιπτώσεις μεταξύ 6ου και 12ου μήνα παρακολούθησης. Δεν υπήρξαν μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μόνο δύο (10%) ασθενείς με rivaroxaban εμφάνισαν κλινικά σημαντική μη-μείζονα αιμορραγία (επεισόδιο ρινορραγίας). Αντίθετα, δύο ασθενείς από την ομάδα της βαρφαρίνης εκδήλωσαν κλινικά σημαντική μη-μείζονα αιμορραγία (αιμορραγία ουρογεννητικού συστήματος) και τέσσερις άλλοι ασθενείς εμφάνισαν ελάσσονες αιμορραγίες (επίσταξη, ουλορραγία). Συνολικά, λοιπόν, οκτώ (18%) ασθενείς και από τις δύο ελεγχόμενες ομάδες εμφάνισαν αιμορραγικά επεισόδια (ανεξάρτητα από τη βαρύτητά τους), δύο ασθενείς (10%) από την ομάδα του rivaroxaban και έξι (25%)

από την ομάδα της βαρφαρίνης. Κανένας από τους ασθενείς και των δύο ελεγχόμενων ομάδων δεν εμφάνισε υποτροπή θρόμβωσης. Συνεπώς, καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δεν υπήρξε μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων θεραπείας. Οι ερευνητές της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που διαφαίνεται ότι το rivaroxaban είναι μια ασφαλής θεραπευτική επιλογή για τη ΘΕΦ, μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες απαιτούνται, ώστε να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα αυτών των αποτελεσμάτων.

Το Μάρτιο του 2021 οι Powell και συν. (Powell και συν., 2021) δημοσίευσαν μια αμερικάνικη μελέτη για τη χρήση των αναστολέων Xa-DOAC, ως θεραπεία της ΘΕΦ. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν για την οξεία θεραπεία της ΘΕΦ ενδοφλέβια UFH ή HMMB, και κατόπιν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία χρησιμοποιώντας βαρφαρίνη ή HMMB για 3-12 μήνες (Saposnik και συν., 2011), (Ferro και συν., 2017). Η βαρφαρίνη συστήνεται ως “κλασική” θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης στους περισσότερους ασθενείς, εκτός από περίπτωση κύησης/λοχείας και ορισμένους παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους η HMMB είναι η προτιμώμενη εναλλακτική λύση. Ωστόσο, γενικά, για τη θεραπεία της ΘΕΦ, οι αναστολείς Xa μπορεί να αποτελούν μια εναλλακτική επιλογή αντιπηκτικής θεραπείας. Πρωταρχικός στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του rivaroxaban ή apixaban, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ή την HMMB (ενοξαπαρίνη) ως μακροπρόθεσμη αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με διάγνωση ΘΕΦ. Πρόκειται για μια μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη που συγκέντρωσε δεδομένα για ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ΘΕΦ, οι οποίοι έλαβαν οξεία και, κατόπιν, συντηρητική αντιπηκτική θεραπεία. Συγκρίθηκαν ασθενείς που έλαβαν: βαρφαρίνη, ενοξαπαρίνη (HMMB) ή από του στόματος αναστολέα του παράγοντα Xa, ως αντιπηκτική θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης. Συγκεκριμένα, η αντιπηκτική θεραπεία περιλάμβανε είτε ηπαρίνη (UFH), είτε ενοξαπαρίνη (HMMB) για την οξεία θεραπεία, ακολουθούμενη είτε από βαρφαρίνη, ενοξαπαρίνη, ή από του στόματος αναστολέα παράγοντα Xa (rivaroxaban ή apixaban) για μακροχρόνια θεραπεία. Η επιλογή του αντιπηκτικού καθορίστηκε αποκλειστικά από τον εκάστοτε θεράποντα ιατρό. Οι αναστολείς του παράγοντα Xa χορηγήθηκαν σε δοσολογία σύμφωνα με τις γνωστές συστάσεις για τις τυπικές φλεβικές θρομβοεμβολές. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπή θρόμβωσης (ΕΒΦΘ, ΠΕ, OEM, ΑΕΕ, υποτροπή ΘΕΦ) υπό αντιπηκτική αγωγή. Ως

δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα ευνοϊκό mRS κατά το εξιτήριο και κατά τις διαδοχικές κλινικές επανεκτιμήσεις, αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας, η βελτιωμένη βατότητα των εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων, και, τυχόν, λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 119 ασθενείς (47 άρρενες και 72 θήλεις). Ογδόντα εννέα ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη, 11 ενοξαπαρίνη και 19 από του στόματος αναστολέα παράγοντα Χα (επτά με αrixaban και 12 με rivanoxaban) και η διάμεση ηλικία των ασθενών σε κάθε ομάδα ήταν: 44,5 έτη, 37,7 έτη και 48,1 έτη, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος υποτροπής θρόμβωσης ήταν 11,2%, 0% και 10,5%, αντίστοιχα ($p= 0,7635$) και, επίσης, δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων ως προς τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν συμπερασματικώς, ότι υπήρξε τάση για πιο επίμονη συμπτωματολογία στους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη, υποδηλώνοντας έτσι μια πιθανή βελτίωση στην ανάρρωση των ασθενών που έλαβαν από του στόματος αναστολέα του παράγοντα Χα. Συμπερασματικώς, καταλήγουν ότι αν και το μέγεθος του δείγματος της μελέτης ήταν σχετικά περιορισμένο, τα ευρήματα δείχνουν ότι οι από του στόματος αναστολείς του παράγοντα Χα είναι μια, μάλλον, λογική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΘΕΦ.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT), σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (τοπικής ή συστηματικής) θρομβολυτικής αγωγής σε ΘΕΦ. Ωστόσο, έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες, οι οποίες, όμως, είναι μη ελεγχόμενες παρουσιάσεις περιστατικών ή μελέτες σειράς-ασθενών που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία (ηπαρίνη με ουροκινάση, ηπαρίνη με rtPA), (Vines και συν., 1971), (Di Rocco και συν. 1981), (Scott και συν., 1998), (Horowitz και συν., 1995).

Η μοναδική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT), η οποία προσπάθησε να συγκρίνει την ενδοαγγειακή θρομβόλυση, έναντι της κλασικής αντιπηκτικής αγωγής (με ηπαρίνη) τερματίστηκε αρκετά πρόωρα για λόγους στατιστικής ανάλυσης στην ενδιάμεση αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (Μελέτη: Θρομβόλυση ή Αντιπηκτική για Φλεβική Εγκεφαλική Θρόμβωση / TO-ACT Trial). Πρόκειται για μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (PROBE σχεδιασμός) (Coutinho και συν., 2020). Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ενδοαγγειακής θεραπείας στη σοβαρή μορφή ΘΕΦ. Η μελέτη διεξήχθη σε οκτώ νοσοκομεία τριών χωρών

(Ολλανδία, Κίνα, Πορτογαλία). Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν απεικονιστικώς αποδεδειγμένη ΘΕΦ, υψηλή πιθανότητα κακής έκβασης [δηλαδή, με παρουσία ≥ 1 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: διαταραχή επιπέδου συνείδησης, κώμα (Κλίμακα Γλασκόβης < 9), ενδοκρανιακή αιμορραγική βλάβη ή θρόμβωση εντοπισμένη στο εν τω βάθει εγκεφαλικό φλεβικό σύστημα], αλλά και αβεβαιότητα του θεράποντος ιατρού, εάν η ενδοαγγειακή θρομβόλυση ή η αντιπηκτική θεραπεία είναι προτιμότερη θεραπεία. Κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν: α) ηλικία < 18 ετών, β) κλινικά και απεικονιστικά σημεία επικείμενου διασκηνδιακού εγκολεασμού, λόγω εκτεταμένων βλαβών (π.χ.: μεγάλα εγκεφαλικά φλεβικά έμφρακτα ή αιμορραγίες), οι οποίες απαιτούν κρανιοτομή, γ) διάρκεια από τη διάγνωση έως την τυχαιοποίηση > 10 μέρες, δ) υποτροπή ΘΕΦ, ε) λήψη οποιασδήποτε θρομβολυτικής θεραπείας εντός των τελευταίων 7 ημερών, στ) κύηση (Σημ: η λοχεία ήταν αποδεκτή), ζ) μεμονωμένη θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου, η) μεμονωμένη ενδοκρανιακή υπέρταση, θ) παρεγκεφαλιδική φλεβική θρόμβωση με συμπίεση τέταρτης κοιλίας και υδροκεφαλία, η οποία απαιτεί χειρουργική παρέμβαση, ι) μεμονωμένη θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, χωρίς θρόμβωση οποιουδήποτε από τους εγκεφαλικούς κόλπους, ια) αντενδείξεις για αντιπηκτική ή θρομβολυτική θεραπεία (π.χ.: θρομβοπενία), ιβ) πρόσφατη (< 3 μήνες) αιμορραγία ΓΕΣ, ιγ) οποιαδήποτε γνωστή υποκείμενη πάθηση (π.χ.: καρκίνος) με κακή πρόγνωση, ιδ) πρόσφατη (< 2 εβδομάδες) χειρουργική επέμβαση ή σοβαρός κρανιακός τραυματισμός, ιε) αλλεργία στο σκιαγραφικό ή στο θρομβολυτικό φάρμακο. Η αρχική αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη δεν αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού από ένταξη στη μελέτη. Ασθενείς που εκδήλωσαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη μπορούσαν, επίσης, να συμπεριληφθούν και να τυχαιοποιηθούν, εφόσον πληρούσαν τα υπόλοιπα κριτήρια. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ενδοαγγειακή θεραπεία ή «κλασική» αντιπηκτική θεραπεία (δηλαδή, θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης). Η θεραπεία με ηπαρίνη εμπόδιζε, κατά κύριο λόγο, την ανάπτυξη ή την εμβολή του υπάρχοντος θρόμβου, ενώ η ενδοαγγειακή θεραπεία, στόχευε στην επίτευξη ταχείας επανασηραγγοποίησης, μέσω της τοπικής εφαρμογής θρομβολυτικού φαρμάκου, με μηχανική θρομβεκτομή ή συνδυασμού και των δύο μεθόδων. Στην παρούσα μελέτη η ενδοαγγειακή θεραπεία πραγματοποιήθηκε με τοπική εφαρμογή αλτεπλάσης (rt-PA) ή ουροκινάσης εντός του θρόμβου, μηχανική θρομβεκτομή ή ενός συνδυασμού και των δύο μεθόδων. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοαγγειακή θεραπεία θα υποβάλλονταν σε

θεραπεία με ηπαρίνη πριν και μετά την επεμβατική διαδικασία, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές. Το δοσολογικό σχήμα για rt-PA ήταν: α) τοπική έγχυση εντός του θρόμβου κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διαδικασίας (max 30 mg) και β) συνεχής τοπική έγχυση, (max 1,5 mg/h). Δοσολογικό σχήμα για την ουροκινάση: α) τοπική έγχυση στο θρόμβο κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διαδικασίας (max: 600.000 IU), β) συνεχής τοπική έγχυση (max: 100.000 IU/h). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη (μάρτυρες), έλαβαν είτε ενδοφλέβια UFH, είτε υποδόρια HMMB, σε θεραπευτική δόση. Μετά την οξεία φάση, οι ασθενείς και στα δύο ελεγχόμενα σκέλη θεραπείας, έλαβαν από του στόματος αντιπηκτικό (ανταγωνιστές της βιταμίνης K), για τουλάχιστον 3 μήνες, εάν υπήρχε κάποιος σαφής παροδικός παράγοντας κινδύνου και 6-12 μήνες σε άλλες περιπτώσεις, ωστόσο, η ακριβής διάρκεια μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής, εναπόκειται στην υποκειμενική απόφαση του εκάστοτε θεράποντος ιατρού. Η κλινική αξιολόγηση των ασθενών, πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική διάγνωση, το εξιτήριο και 6 και 12 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε η καλή έκβαση (mRS: 0-1) στους 12 μήνες. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν βαθμολογία mRS: 0-2 στους 6 και 12 μήνες, η θνητότητα, ο ρυθμός επανασηραγγοποίησης και η ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση (π.χ.: αποσυμπιεστική ημικρανιεκτομή). Η ασφάλεια ορίστηκε με την παρουσία μείζονων ενδοκρανιακών και εξωκρανιακών αιμορραγικών επιπλοκών εντός 1 εβδομάδας μετά την παρέμβαση, θνητότητα από όλες τις αιτίες στους 6 και 12 μήνες και όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (κύρια καταληκτικά αποτελέσματα ασφάλειας). Επαναληπτική απεικόνιση με MRI/MRV, πραγματοποιήθηκε μετά από 6 έως 12 μήνες παρακολούθησης. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 67 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν, 33 (49%) στην ομάδα ενδαγγειακής παρέμβασης και 34 (51%) στην ομάδα ελέγχου. Τα διαθέσιμα δεδομένα εξαμήνου παρακολούθησης υπήρχαν και για τους 67 ασθενείς (100%) και τα διαθέσιμα δεδομένα 12 μηνών παρακολούθησης για 66 ασθενείς (99%). Οι ασθενείς στην ομάδα της ενδαγγειακής παρέμβασης έναντι εκείνων της ομάδας ελέγχου ήταν ελαφρώς μεγαλύτερης ηλικίας (διάμεση ηλικία: 43 [33-50] έτη, έναντι 38 [23-48] έτη) και περιλάμβανε λιγότερες γυναίκες (23 γυναίκες [70%], έναντι 27 γυναικών [79%]). Η διάμεση κλίμακα NIHSS ήταν 12 (7-20) στην ομάδα ενδαγγειακής παρέμβασης και 12 (5-20) στην ομάδα μαρτύρων. Η μηχανική θρομβεκτομή πραγματοποιήθηκε σε 30 ασθενείς (91%) και θρομβόλυση πραγματοποιήθηκε σε 17 ασθενείς (52%). Από

τους 17 ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία, 11 (33%) έλαβαν ουροκινάση και 6 (18%) έλαβαν αλτεπλάση. Στους 12 μήνες παρακολούθησης, 22 ασθενείς της ομάδας ενδοαγγειακής παρέμβασης (67%) είχαν βαθμολογία mRS: 0-1, σε σύγκριση με 23 ασθενείς μάρτυρες (68%) (σχετικός λόγος κινδύνου: 0,99, 95% CI, 0,71-1,38). Η θνητότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ενδοαγγειακής παρέμβασης (12% [n = 4], έναντι 3% [n = 1], p=0,2) και η συχνότητα της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας δεν ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα ενδοαγγειακής παρέμβασης (3% [n = 1], έναντι 9% [n = 3], p =0,61). Δεν παρατηρήθηκαν, επίσης, στατιστικά σημαντικές διαφορές σε οποιοδήποτε από τα άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Η μελέτη TO-ACT έδειξε ότι με ενδοαγγειακή παρέμβαση δεν φάνηκε να βελτιώνεται η λειτουργική έκβαση των ασθενών με ΘΕΦ, εφόσον στους 67 τυχαιοποιημένους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο κλινικό αποτέλεσμα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες μετά από συνολικά 12 μήνες παρακολούθησης. Ωστόσο, δεδομένου του μικρού μεγέθους δείγματος της μελέτης, υπάρχει η πιθανότητα, μελλοντικές προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες να αποδείξουν καλύτερα ποσοστά αποκατάστασης μετά από σοβαρής μορφής ΘΕΦ.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ σε έτη	ΘΗΛΥ ΦΥΛΟ	ΤΥΠΟΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
Einhaupl et al	1991	Γερμανία	RCT	20	Ασθενείς: 36,3 (12,2) Μάρτυρες: 37,2 (18,9)	11	UFH	3 μήνες
Brucker et al	1998	Αυστρία	OR	42	42,3 (18-74)	26	Αρχικά UFH, κατόπιν VKA	N/A
Wingerchuk et al	1998	ΗΠΑ	OR	12	44,8	10	UFH - VKA (βαρφαρίνη)	17,3 μήνες (3 βδομ. - 24 μήνες)
De Bruijn & Stam	1999	Ολλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο	RCT	59	36,9 (18-80)	50	Αρχικά HMMB (Ναδροπαρίνη), κατόπιν VKA vs placebo	3 μήνες
Ferro et al	2001	Πορτογαλία	OR / P	142	35 (17-70)	101	UFH ή HMMB ή OAC	N/A
Ferro et al	2004	Διεθνής συνεργασία	OP	624	37 (16-86)	465	UFH ή HMMB ή OAC	16 μήνες (M.O.: 18 μήνες, SD:11,1 μήνες)
Masuhr et al	2004	Γερμανία	OR	79	N/A	N/A	UFH	N/A
Kim et al	2005	Κορέα	OP	12	21-76	7	HMMB (Ναδροπαρίνη)	4-222 ημέρες

Πίνακας 3. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών και αντιθρομβωτική στρατηγική των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ σε έτη	ΘΗΛΥ ΦΥΛΟ	ΤΥΠΟΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
Coutinho et al	2010	Ολλανδία - Πορτογαλία-Μεξικό-Γαλλία	OP	421	41 (29-51) (όσοι λάβανε ΗΜΜΒ) 36 (27-48) (όσοι λάβανε UFH)	314	ΗΜΜΒ vs UFH	6 μήνες
Sartori et al	2012	Ιταλία	OP	44	44 ± 10,6 (20-73)	30	Αρχικά UFH ή ΗΜΜΒ (Ναδροπαρίνη) κατόπιν VKA (βαρφαρίνη)	N/A
Misra et al	2012	Ινδία	RCT	66	34,5 (±15,3)	41	Αρχικά ΗΜΜΒ (Δαλτεπαρίνη) ή UFH, κατόπιν VKA (ασενοκουμαρόλη)	3 μήνες
Ghandehari et al	2013	Ιράν	OP	102	38,6 ± 8	80	UFH ή ΗΜΜΒ (Ενοξαπαρίνη)	N/A
Afshari et al	2015	Ιράν	RCT	52	37,3 (±15,3)	35	Αρχικά για 7-10 ημέρες: ΗΜΜΒ (Ενοξαπαρίνη) ή UFH, κατόπιν OAC	1 μήνας
Coutinho et al	2020	Κίνα-Ολλανδία-Πορτογαλία	RCT	67	Ασθενείς με θρομβόλυση: 43 (33-50) Ασθενείς με ηπαρίνη: 38 (23-48)	50	Θρομβόλυση (αλτεπλάση ή ουροκινάση ή μηχανική θρομβεκτομή) vs Ηπαρίνη (UFH ή ΗΜΜΒ)	12 μήνες

Πίνακας 3. (Συνέχεια)

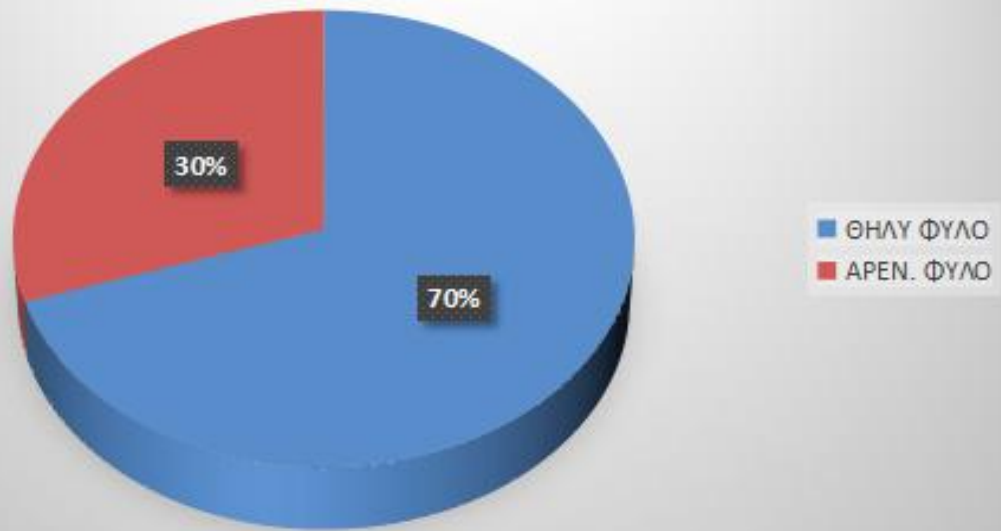
ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ σε έτη	ΘΗΛΥ ΦΥΛΟ	ΤΥΠΟΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
Mendonca et al	2015	Πορτογαλία	OR	18	38 (19-65)	12	Αρχικά ηπαρίνη και μετά Dabigatran ή VKA (βαρφαρίνη)	19 μήνες (7-35)
Ferro et al	2019	Διεθνής συνεργασία	RCT	120	45,2 (± 13,8)	66	Αρχικά για 5-15 ημ. UFH ή HMMB, κατόπιν Dabigatran ή βαρφαρίνη	25 βδομ.
Geisbusch et al	2014	Γερμανία	OR	16	36	13	Rivaroxaban ή VKA (Phenprocoumon)	8 μήνες (5-26 μήνες)
Anticoli et al	2016	Ιταλία	OR	6	36,5 (16-46)	6	Rivaroxaban	48 βδομ. (35-52 βδομ.)
Shankar Iyer et al	2018	Ινδία	OP	20	34,1	4	Rivaroxaban (εξαρχής)	6 μήνες
Lurkin et al	2019	Γαλλία	OR	41	Ασθενείς υπό VKA: 47,68 (16-83) Ασθενείς υπό DOAC: 39,88 (16-74)	25	VKA ή DOAC (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban)	3-11 μήνες

Πίνακας 4. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών και αντιθρομβωτική στρατηγική των μελετών με χρήση DOAC που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

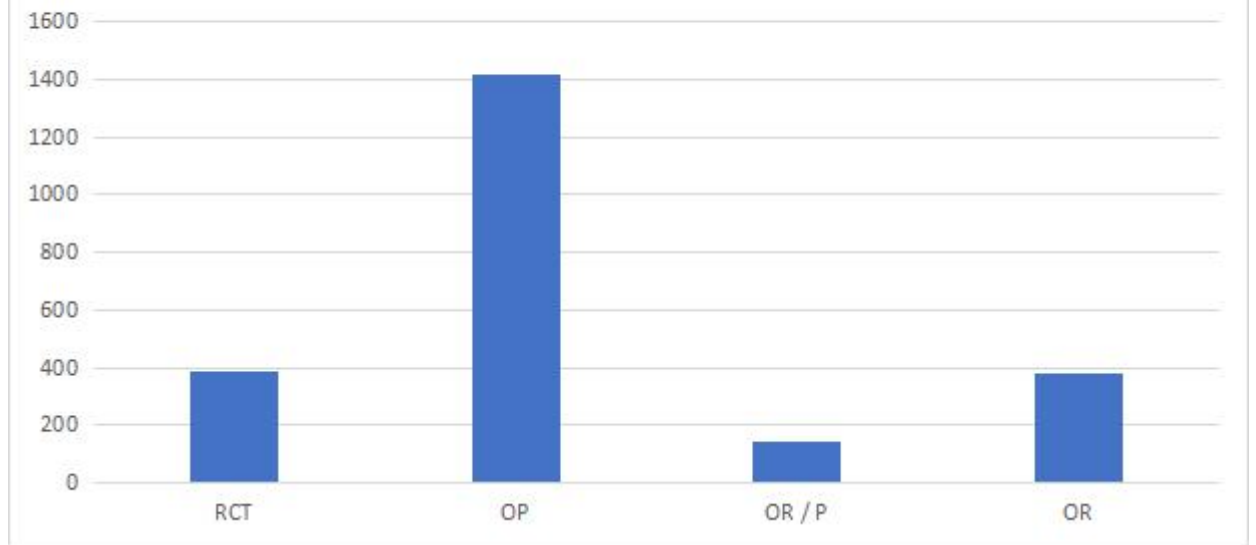
ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΧΩΡΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ σε έτη	ΘΗΛΥ ΦΥΛΟ	ΤΥΠΟΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
Russin et al	2019	Πολωνία	OP	36	40,3 ± 9	21	DOAC (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)	30 μήνες
Wasay et al	2019	Χώρες Μέσης Ανατολής	OP	111	39,3 ± 14,9	64	DOAC (Rivaroxaban, Dabigatran) ή VKA (βαρφαρίνη)	8 μήνες (6-13 μήνες)
Hsu et al	2020	ΗΠΑ	OR	46	Ασθενείς υπό DOAC: 59 (18-92) Ασθενείς υπό VKA: 43 (19-83)	27	VKA ή DOAC (Rivaroxaban, Apixaban)	6 μήνες
Masgood et al	2020	Πακιστάν	OP	45	Ασθενείς υπό DOAC: 26 Ασθενείς υπό VKA: 25,3	37	Rivaroxaban ή VKA (βαρφαρίνη)	12 μήνες
Powell et al	2021	ΗΠΑ	OR	119	Ασθενείς υπό VKA: 44,5 Ασθενείς υπό HMMB: 37,7 Ασθενείς υπό DOAC: 48,1	72	VKA (βαρφαρίνη) ή HMMB (Ενοξαπαρίνη) ή DOAC (Apixaban, Rivaroxaban)	N/A

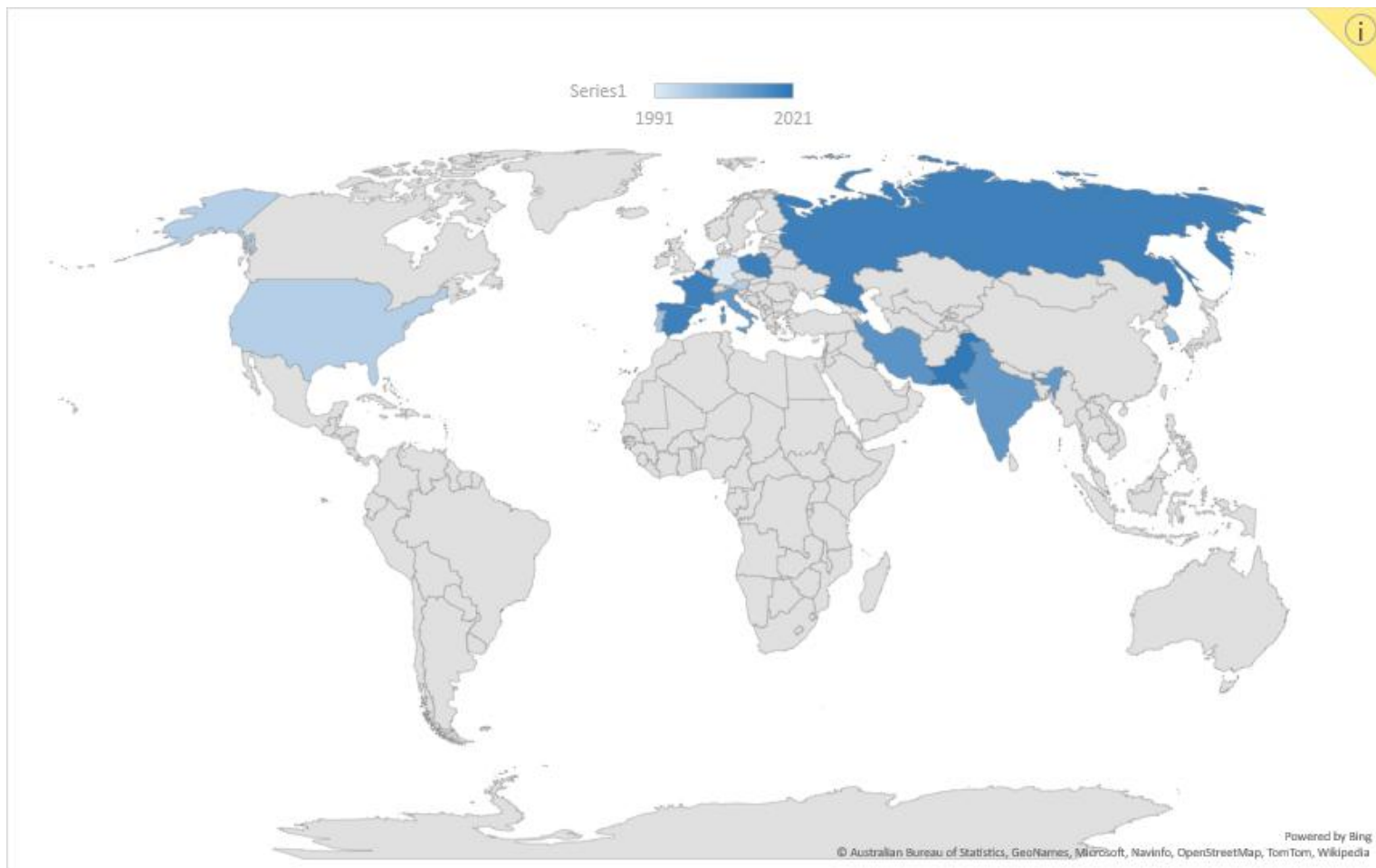
Πίνακας 4. (Συνέχεια)

Γράφημα 1. Αναλογία ως προς το φύλο των ασθενών με ΘΕΦ



Γράφημα 2. Αριθμός ασθενών με ΘΕΦ που μελετήθηκαν ανάλογα με τον προερχόμενο τύπο της μελέτης (τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, αναδρομική παρατήρησης, προοπτική παρατήρησης αναδρομική και προοπτική παρατήρησης)





Γράφημα 3. Χώρες που έχουν δημοσιεύσει μελέτες σχετικές με την αντιθρομβωτική αγωγή της ΘΕΦ (γαλάζιο: πιο παλιές, σκούρο μπλε: πιο πρόσφατες)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ - 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΘΕΦ ανήκει στις φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις. Πρόκειται για μια σπάνια αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά δεν πρέπει να ξεφεύγει η διάγνωσή της. Η παθοφυσιολογία και η θεραπεία της διαφέρουν από το αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η πρόγνωσή της παραμένει, σε μεγάλο βαθμό, απρόβλεπτη. Επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη ότι η διεθνής επιστημονική κοινότητα, δεν έχει καταλήξει σε κοινή ομοφωνία σχετικά με τη βέλτιστη θεραπεία, ιδίως, όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή (είδος-διάρκεια). Έτσι, ενώ η αντιθρομβωτική θεραπεία θεωρείται αποτελεσματική στη θεραπεία και στην πρόληψη φλεβικής θρόμβωσης εξωεγκεφαλικής εντόπισης, το υψηλό ποσοστό (40-50%) (Ferro και συν., 2004), (de Bruijn & Stam, 1999) πρόκλησης ή περαιτέρω επιδείνωσης ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με ΘΕΦ, κάνει πολλούς ιατρούς διστακτικούς στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, λόγω αυτών των δυνητικών προβλημάτων ασφάλειας.

Επί του παρόντος, παραμένουν ακόμα πολλά αναπάντητα ερωτήματα, όσον αφορά στην αντιθρομβωτική θεραπεία της ΘΕΦ. Γενικώς, η τρέχουσα θεραπεία της ΘΕΦ εξαρτάται από την έκταση και βαρύτητα της νόσου. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας εξέδωσαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ (Ferro και συν., 2017). Σύμφωνα με αυτές στην οξεία φάση, όλοι οι ασθενείς με ΘΕΦ πρέπει να λάβουν παρεντερική αντιπηκτική αγωγή είτε με ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή με υποδόρια μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (HMMB), ακόμα και επί παρουσίας αιμορραγικών στοιχείων κατά την αρχική διάγνωση. Συνιστάται ότι η HMMB πρέπει να προτιμάται έναντι της UFH, εκτός εάν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής ή έχει προγραμματιστεί η διενέργεια οσφυϊονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ) ή επίκειται χειρουργική επέμβαση και απαιτείται ταχεία αναστροφή αντιπηξίας (*Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: "Χαμηλή". Ισχύς σύστασης: "Ασθενής"*). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της British Committee for Standards in Haematology (BCSH), συστήνεται να γίνεται η μετάβαση σε από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) μόνο, εφόσον ο ασθενής έχει ήδη καταστεί κλινικά σταθερός (Tait και συν., 2012). Διάφορες δημοσιευμένες μελέτες χαμηλής ποιότητας και ασθενούς ισχύος (μη-ελεγχόμενες μελέτες κοόρτης ή σειράς-

ασθενών) προτείνουν ότι η κλινική έκβαση μετά από ΘΕΦ, θα μπορούσε να βελτιωθεί με χρήση αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη, χωρίς αύξηση των αιμορραγικών επιπλοκών (Ameri & Bouser, 1992), (Wingerchuk και συν., 1998), (Brucker και συν., 1998), (Ferro και συν., 2001), (Ferro και συν., 2004), (Masuhr και συν., 2004), (Sartori και συν., 2012).

Στο ίδιο μήκος κύματος κινούνται και οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης της ΘΕΦ της American Heart Association/American Stroke Association, σύμφωνα με τις οποίες όταν χρησιμοποιείται τόσο η UFH, όσο και η HMMB στην οξεία φάση σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά θανάτου και εξάρτησης (Saposnik και συν., 2011). Γενικά, όμως οι συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν διαφορούμενες συστάσεις σχετικά με την επιλογή της καταλληλότερης αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας, αντικατοπτρίζοντας έτσι την ουσιαστική έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων σε αυτόν τον τομέα. Μια αναδρομική ανάλυση της Mayo Clinic, ασθενών με ΘΕΦ και μαρτύρων με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που υποβάλλονται σε θεραπεία, αποκάλυψε παρόμοιο ποσοστό υποτροπής ΦΘΝ (Gosk-Bierska και συν., 2006). Για αυτό το λόγο, γενικά, οι συστάσεις θεραπείας της ΘΕΦ προσομοιάζουν με εκείνες για τη δευτερογενή προφύλαξη της ΦΘΝ (Keaton και συν., 2016). Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, σχετικά με το όφελος και την ακριβή διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας μετά από την οξεία φάση της ΘΕΦ (*Iib, Επίπεδο ποιότητας C*) (Saposnik και συν., 2011).

Υπάρχουν μόνο δύο (Einhaupt και συν., 1991), (de Bruijn & Stam, 1999) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs), οι οποίες συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής με εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Ωστόσο, και στις δύο συγκεκριμένες μελέτες το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό (20 ασθενείς στην πρώτη και 59 ασθενείς στη δεύτερη). Μια νέα κλινική μελέτη με ικανοποιητική στατιστική ισχύ (power) για να τεκμηριώσει ένα αποτέλεσμα της θεραπείας, θα απαιτούσε την ένταξη 300, περίπου, ασθενών. Με δεδομένη, όμως, τη σπανιότητα της ΘΕΦ, λόγω της χαμηλής επίπτωσης της, εύκολα κατανοεί κανείς πόσο δύσκολο είναι αυτό να πραγματοποιηθεί στην πράξη. Επιπρόσθετα, στις δύο αυτές μελέτες ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την αξιολόγηση του λειτουργικού αποτελέσματος ήταν μόνο 3 μήνες, δηλαδή αρκετά σύντομος, αν αναλογιστεί κανείς ότι η σημαντική

βελτίωση των ασθενών με ΘΕΦ εμφανίζεται συνήθως πιο όψιμα. Επιπλέον, οι δύο συγκεκριμένες μελέτες επέλεξαν ως κριτήριο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας τη δυσμενή έκβαση, αντί μιας ευνοϊκής έκβασης (π.χ.: mRS: 0-1), η οποία θα αποτελούσε μια καλύτερη επιλογή κριτηρίου. Επίσης, οι συγκεκριμένες δύο μελέτες επικρίθηκαν από άλλους ερευνητές, λόγω της σχετικά μεγάλης καθυστέρησης πριν από την έναρξη της θεραπείας (στη μελέτη των Einhaupl και συν., ο μέσος όρος ήταν 33 και 25 ημέρες για τις ομάδες ηπαρίνης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στη μελέτη de Bruijn & Stam, ο μέσος όρος ήταν 10,6 ημέρες). Η διαφορά των αποτελεσμάτων μεταξύ της γερμανικής μελέτης των Einhaupl και συν. (1991) και της μελέτης των de Bruijn & Stam (1999), ίσως, εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς στη δεύτερη υποβλήθηκαν σε συντομότερης διάρκειας θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς της πρώτης μελέτης, καθώς, και η βαρύτητα της κλινικής εικόνας στην πρώτη ήταν λιγότερο σοβαρή, με θνητότητα 13,8% έναντι 30% στη δεύτερη. Επίσης, η φαρμακευτική αγωγή δεν ήταν η ίδια στις δυο μελέτες: χρησιμοποιήθηκε προσαρμοσμένη δόση ενδοφλέβιας UFH στη γερμανική δοκιμή, ενώ χορηγήθηκε υποδόρια ΗΜΜΒ στην Ολλανδο-αγγλική μελέτη. Επομένως, αν και οι δύο αυτές μικρές RCTs και μία μετέπειτα μετα-ανάλυσή τους (Stam 2002) δεν κατάφεραν να αποδείξουν ένα στατιστικώς σημαντικό πλεονέκτημα της ηπαρίνης, έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo), επί του παρόντος, συνιστάται η αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη στην οξεία φάση ακολουθούμενη από χορήγηση αντιπηκτικών από το στόμα (Einhaupl και συν., 2010), (Martinelli και συν., 2008), (Marongiu και συν., 2012).

Ειδικά, η μελέτη των Einhaupl και συν. (Einhaupl και συν., 1991) επικρίθηκε περαιτέρω όσον αφορά τον σχεδιασμό και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της. Πρώτον, διότι παρόλο που είναι τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη είναι μονοκεντρική μελέτη και οι ασθενείς προέρχονται αμιγώς από ένα τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Μονάχου, Γερμανίας (Stam και συν., 2002). Δεύτερον, επειδή η κλίμακα βαρύτητας (σκορ) ΘΕΦ που χρησιμοποιήθηκε, δεν σταθμίστηκε (validation) ως τελικό καταληκτικό σημείο έκβασης σε νευρολογικούς ασθενείς (Stam και συν., 1991). Εάν είχαν οριστεί ως τελικά καταληκτικά σημεία ο θάνατος ή η εξάρτηση του ασθενούς (π.χ.: με τη χρήση του mRS), η διαφορά μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων, δεν θα ήταν στατιστικώς σημαντική. Επιπλέον, η εντόπιση και το μέγεθος του αιμορραγικού εμφράκτου, καθώς και το ακριβές χρονικό διάστημα θεραπείας δεν περιεγράφηκαν για τους ασθενείς αυτής της μελέτης.

Ωστόσο, η μελέτη κατάφερε να αποδείξει την ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΘΕΦ.

Το 2002 δημοσιεύθηκε η μετα-ανάλυση (Stam και συν., 2002) των δύο RCT των Einhaupl και συν. (1991) και de Bruijn & Stam (1999). Σύμφωνα με αυτήν, η αντιπηκτική θεραπεία συσχετίστηκε με έναν μη-στατιστικώς σημαντικά μειωμένο ποσοστό θανάτου και εξάρτησης, τρεις μήνες μετά την αρχική διάγνωση της ΘΕΦ. Ωστόσο, τονίζεται ότι η πρώτη μελέτη (Einhaupl και συν., 1991), δεν αξιολόγησε επίσημα την εξάρτηση. Κανένας ασθενής δεν πέθανε στην ομάδα της ηπαρίνης, ενώ τρεις από τους δέκα ασθενείς της ομάδα ελέγχου πέθαναν. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη ανέκαμψαν πλήρως και μόλις δύο παρουσίαζαν ήπια υπολειμματικά συμπτώματα. Στη δεύτερη μελέτη (de Bruijn & Stam, 1999) τέσσερις από τους 30 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΗΜΜΒ (ναδροπαρίνη) πέθαναν (2/4) ή παρουσίαζαν εξάρτηση (2/4) μετά από 3 μήνες. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου εκδηλώθηκαν τέσσερις θάνατοι και δύο ασθενείς παρουσίαζαν εξάρτηση. Η μετα-ανάλυση βρήκε έναν μη-στατιστικώς σημαντικό σχετικό κίνδυνο 0,46 (95% CI 0,16 έως 1,31) θανάτου ή εξάρτησης με χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας (ηπαρίνης). Η απόλυτη μείωση κινδύνου θανάτου ή εξάρτησης κατά την παρακολούθηση ήταν 13% (95% CI -30% έως 3%). Κατέληξαν, λοιπόν, οι συγγραφείς της μετα-ανάλυσης, ότι τα υπάρχοντα δεδομένα ευνοούν τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΘΕΦ, επειδή αυτό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανατηφόρου έκβασης και εξάρτησης και δεν προάγει την ενδοκράνια αιμορραγία, τουλάχιστον, στον μικρό αριθμό ασθενών που ελέγχθηκαν στις δύο αυτές μελέτες. Η επίκριση και περιορισμός της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης των δύο περιλαμβανόμενων μελετών, ωστόσο, είναι ότι δεν έλαβε καθόλου υπόψιν ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά είδη ηπαρίνης (ενδοφλέβια UFH στη μία, υποδόρια ΗΜΜΒ [ναδοπαρίνη] στη δεύτερη).

Το 1995 ερευνητές από την Ινδία (Nagaraja και συν., 1995), δημοσίευσαν μία σχετική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT). Πρόκειται για μια μελέτη, η οποία αφορά αμιγώς λεχωίδες με ΘΕΦ και, επίσης, και ηλικίες <16 ετών (για αυτό το λόγο αποκλείστηκε από τη συστηματική ανασκόπηση της παρούσας εργασίας). Με δεδομένο, ότι η ΘΕΦ αποτελεί μία σημαντική αιτία μητρικής θνητότητας, κατά τη διάρκεια, ιδίως, της λοχείας και ότι η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη αποτελεί μια αμφιλεγόμενη θεραπευτική επιλογή, λόγω του φόβου των δυνητικών αιμορραγικών επιπλοκών, στην παρούσα RCT ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της

ηπαρίνης ειδικά σε λεχωίδες με ΘΕΦ. Επί παρουσίας, όμως, αιμορραγικού εμφράκτου, η ασθενής αυτομάτως αποκλείεται από την ένταξη στη συγκεκριμένη μελέτη, αφήνοντας δηλαδή εκτός μελέτης ασθενείς υψηλού κινδύνου με σοβαρή ΘΕΦ. Συνολικά, 57 λεχωίδες με ΘΕΦ εντάχθηκαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν σε μια πρώτη ομάδα θεραπείας με ηπαρίνη (n=29) και σε μια δεύτερη ομάδα μαρτύρων (n=28). Η διάμεση ηλικία των ασθενών στις δύο ομάδες ήταν 23,5 έτη (εύρος 14-42 ετών) και 24,5 έτη (εύρος 17-30 ετών), αντίστοιχα. Η ομάδα θεραπείας έλαβε ενδοφλέβια ηπαρίνη (UFH) 5.000U κάθε 6 ώρες αρχικά, και η δόση στη συνέχεια προσαρμόστηκε, ώστε να διατηρεί τον χρόνο πήξης <7 λεπτά και το aPTT < x1,5 φορά του μάρτυρα (χαμηλή δόση). Η χαμηλότερη δόση ηπαρίνης που χορηγήθηκε ήταν 2.500U κάθε 6 ώρες. Η ηπαρίνη συνεχίστηκε μέχρι την 30η ημέρα μετά τον τοκετό ή και περισσότερο, εάν η ασθενής ήταν συμπτωματική με εκδήλωση κεφαλαλγίας και στη συνέχεια, μειωνόταν σταδιακά η δόση εντός μιας περιόδου 10-15 ημερών. Όλες οι ασθενείς εκτιμήθηκαν τακτικά και κατά τη φάση του εξιτηρίου, για τυχόν υπολειμματική νευρολογική σημειολογία. Η κεφαλαλγία μειώθηκε στην ομάδα ηπαρίνης σε 24-72 ώρες με πλήρη εξάλειψη σε 7,1 ημέρες, ενώ στην ομάδα των μαρτύρων συνεχίστηκε μέχρι και για 2-3 εβδομάδες μετέπειτα. Δεν υπήρχαν θάνατοι στην ομάδα θεραπείας (0/29), ενώ δύο ασθενείς της ομάδας μαρτύρων (2/28) πέθαναν. Από τις επιζήσαντες ασθενείς στη φάση του εξιτηρίου, δύο ασθενείς σε κάθε ομάδα είχαν υπολειπόμενη ημιπάρεση, αλλά στους 6 μήνες όλες (εκτός από μία στην ομάδα μαρτύρων) είχαν αναρρώσει πλήρως. Παρόλο που υπήρξε μια αρχική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης σε δύο ασθενείς εκάστης ομάδας, σε επαναληπτική απεικονιστική εξέταση με CT σε δέκα ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές. Με την παρούσα μελέτη υποδεικνύεται η πρόωρη διακοπή εξέλιξης του εμφράκτου και η μείωση κινδύνου θανάτου, όπως αποδεικνύεται από την απουσία επιδείνωσης και την πρόωμη μείωση της έντασης της κεφαλαλγίας στην ομάδα που έλαβε αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης προτείνουν τη χρήση ηπαρίνης σε ασθενείς με ΘΕΦ, χωρίς συνυπάρχοντα αιμορραγικά στοιχεία και προτείνουν ακόμη, να γίνεται χρήση χαμηλών δόσεων ηπαρίνης, ακόμη και σε ασθενείς με συνύπαρξη αιμορραγικού εμφράκτου. Στη μελέτη αυτή, λοιπόν, με λεχωίδες που εκδήλωσαν ΘΕΦ, φάνηκε η ανωτερότητα της αντιπηκτικής αγωγής με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) σε σχέση με τη μη χορήγηση θεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν σχετικά χαμηλές δόσεις ηπαρίνης και δεν παρατηρήθηκαν

σημαντικές αλλαγές στις παραμέτρους πήξης (χρόνος πήξης, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης - aPTT) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το σκεπτικό αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης βασίστηκε σε ένα editorial του Shulman (Shulman, 1991), ο οποίος έδωσε έμφαση στο ρόλο της χαμηλής δόσης ηπαρίνης στη θεραπεία της ΘΕΦ και της σχετικής ασφάλειάς της, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ηπαρίνη υψηλής δόσης. Πρότεινε, λοιπόν, ότι η ηπαρίνη χαμηλής δόσης δεν μεταβάλλει τους χρόνους πήξης, αλλά ενισχύει την ενδογενή ηπαρίνη στο ενδοθήλιο, εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την προσκόλληση αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Η χρήση της χαμηλής δόσης ηπαρίνης αποφασίστηκε στην ινδική μελέτη των Nagaraja και συν., ώστε να αποφευχθεί κάποια δυσμενής αιμορραγική επιπλοκή κατά την κρίσιμη φάση της λοχείας. Πράγματι, δεν εκδηλώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές, όπως τεκμηριώθηκε από τις επαναλαμβανόμενες απεικονίσεις με CT, που διενεργήθηκαν σε δέκα ασθενείς. Υπενθυμίζεται, ωστόσο, ότι αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε ως κριτήριο αποκλεισμού τα περιστατικά με αιμορραγικά έμφρακτα και ενδοκράνιες αιμορραγίες, αφήνοντας εκτός μελέτης, με τον τρόπο αυτό, έναν σημαντικό αριθμό ασθενών με σοβαρή ΘΕΦ φτωχότερης πρόγνωσης. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης, παρ' όλα αυτά, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι προτείνουν τη συνηθισμένη χρήση ηπαρίνης σε ασθενείς με ΘΕΦ χωρίς συνυπάρχοντα αιμορραγικά στοιχεία και προτείνεται να γίνει προσπάθεια χορήγησης χαμηλών δόσεων ηπαρίνης, ακόμη και σε ασθενείς με αιμορραγικό έμφρακτο.

Η αυστριακή μελέτη του 1998 (Brucker και συν., 1998) αξιολόγησε την επίδραση της ηπαρίνης σε ασθενείς με ΘΕΦ. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που έλαβαν για 3 εβδομάδες ηπαρίνη (UFH) ενδοφλεβίως και, ακολούθως, έλαβαν από το στόματος αντιπηκτική αγωγή (κουμαρινικά). Για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης, κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα βαρύτητας (σκορ), που αναπτύχθηκε από τους Einhäupl και συν. (Einhäupl και συν., 1991). Τελική κλινική αξιολόγηση έγινε και τη στιγμή του εξιτηρίου από το νοσοκομείο, με βάση το mRS. Με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι συγγραφείς συστήνουν την ηπαρίνη ως θεραπεία στη ΘΕΦ, το οποίο φάρμακο έχει αποδειχθεί χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, ακόμα και σε περιπτώσεις συνυπαρχουσών αιμορραγικών εγκεφαλικών αλλοιώσεων. Τα θετικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης είναι σε πλήρη συμφωνία με δεδομένα της βιβλιογραφίας (Ameri & Bousser, 1992), (Einhäupl & Masuhr, 1994), στην οποία αναφέρεται

πλήρης ανάκαμψη σε >70% των ασθενών με την εισαγωγή και την αυξανόμενη χρήση ηπαρίνης στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Όσον αφορά τη μελέτη των Wingerchuk και συν. (Wingerchuk και συν., 1998), πρόκειται για μικρή αναδρομική μελέτη παρατήρησης και με βάση τα αποτελέσματά της, διαπιστώθηκε ότι η πρώιμη αντιπηκτική θεραπεία στην οξεία ΘΕΦ, δεν οδήγησε σε επιδείνωση της κλινικής έκβασης ή σε αύξηση του όγκου της αιμορραγίας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά μέσο όρο 11,3 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, πράγμα που υποδηλώνει ότι η πρώιμη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί μια θεραπεία χαμηλού κινδύνου, σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με ΘΕΦ, παρά την όποια παρουσία αιμορραγικών στοιχείων. Είναι πιθανόν, ότι η θέση εντόπισης της αιμορραγίας, με την προκληθείσα συνοδό πίεση μάζας, καθώς και η σταθερότητα της έκτασης της αιμορραγίας είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της αντιπηκτικής αγωγής. Φυσικά, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες μεγαλύτερου δείγματος ασθενών και με μεγαλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου. Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρχαν καθόλου ασθενείς με κροταφική εντόπιση αιμορραγικού εμφράκτου, οι οποίοι να έλαβαν αντιπηκτική αγωγή.

Σχετικά με την πορτογαλική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2001 (Ferro και συν., 2001), με βάση το VENOPORT Registry, βασικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι πρόκειται για μεγάλη, πολυκεντρική καταγραφή σειράς-ασθενών. Έτσι, η σειρά περιλάμβανε ασθενείς από όλων των ειδών τα νοσοκομεία (πανεπιστημιακά, κεντρικά, περιφερειακά, καθώς και ογκολογικά κέντρα) και από όλες τις κοινωνικές τάξεις και γεωγραφικές ζώνες της συγκεκριμένης χώρας. Ωστόσο, βασικό μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι, περίπου, το ένα τρίτο των ασθενών καταχωρήθηκε αναδρομικά και, είναι γενικώς γνωστό και αποδεκτό, πως η αναδρομική συλλογή δεδομένων είναι αρκετά επιρρεπής σε bias. Επιπρόσθετα, πρόκειται για μη τυχαιοποιημένη και μη-ελεγχόμενη μελέτη. Επίσης, στη συγκεκριμένη καταγραφή αναζητήθηκαν οι μεταλλάξεις θρομβοφιλίας, μόνο στις χρονολογικά πιο πρόσφατες περιπτώσεις περιστατικών και άρα, ο ρόλος τους ως αιτιολογικού παράγοντα ΘΕΦ υπήρξε εδώ σαφώς υποεκτιμημένος. Το ποσοστό θανάτου/εξάρτησης που βρέθηκε (10%) ήταν χαμηλότερο από ό,τι σε άλλες προϋπάρχουσες δημοσιευμένες σειρές-ασθενών και αυτό, πιθανώς, να οφείλεται στο ότι εντάχθηκε στη μελέτη χαμηλότερο

ποσοστό ασθενών “υψηλού κινδύνου”, δηλαδή με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης κατά την εισαγωγή και περιπτώσεις με προοδευτικές/συστηματικές παθήσεις (π.χ.: υποκείμενη κακοήθεια), οι οποίες σαφώς και επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση και επιβίωση του ασθενούς.

Όσον αφορά το ISCVT registry, τα αποτελέσματα του οποίου δημοσιεύθηκαν το 2004 (Ferro και συν., 2004): πρόκειται για τη μεγαλύτερη πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης (624 ασθενείς, 89 συνεργαζόμενα κέντρα από 21 χώρες) με τη διεθνή συνεργασία νοσοκομείων διαφόρων ειδών, πράγμα το οποίο σαφώς περιορίζει ενδεχόμενα bias. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι εντάχθηκαν στη μελέτη ελάχιστοι ασθενείς προερχόμενοι από την περιοχή της Ασίας και της Αφρικής. Η ολοκλήρωση της παρακολούθησης στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν αρκετά ικανοποιητική, χάνοντας μόνο 1,3% των ασθενών μετά το εξιτήριο. Βασικό περιορισμό της μελέτης αποτελεί, ωστόσο, η έλλειψη κεντρικής αναθεώρησης της διαγνωστικής απεικόνισης και η απουσία ομοιομορφίας αναζήτησης αιτιολογικών-προδιαθετικών παραγόντων και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Παρ’ όλα αυτά, πραγματοποιήθηκε μια πραγματικά εκτεταμένη έρευνα για πιθανούς παράγοντες κινδύνου στους περισσότερους ασθενείς, όπως υποστηρίζεται από τον μικρό αριθμό ασθενών (12,5%), που δεν είχαν κάποιον αναγνωρίσιμο παράγοντα κινδύνου.

Το 2004 δημοσιεύθηκε η γερμανική μελέτη (Masuhr και συν., 2004) που περιέγραφε την κλινική πορεία ασθενών με ΘΕΦ που τελικά απεβίωσαν, παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας. Στόχος της μελέτης ήταν να αναζητήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα οποία θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη θανατηφόρα πορεία των ασθενών. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη σειράς-ασθενών, που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια UFH. Στη μελέτη παρουσιάζεται η κλινική πορεία των ασθενών με θανατηφόρο έκβαση και συνολικά, εντοπίστηκαν οκτώ τέτοιοι ασθενείς. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς ήταν όλοι σε stupor ή κώμα κατά την οξεία φάση. Επίσης, τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά καθυστερημένους χρόνους ενδοκρανιακής κυκλοφορίας, υποδεικνύοντας, έτσι, μια εκτεταμένης έκτασης ΘΕΦ. Κλινική βελτίωση παρουσίασαν δύο ασθενείς, οι οποίοι, όμως, μετά τη μείωση ή/και διακοπή του αντιπηκτικού φαρμάκου, επιδεινώθηκαν. Η θεραπεία με ηπαρίνη ξεκίνησε για όλους τους ασθενείς με ΘΕΦ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ενδοκρανιακής αιμορραγίας προ-θεραπείας, εκτός εάν υπήρχαν, και επιπλέον, εξωκράνιες σαφείς αντενδείξεις. Η αντιπηκτική αγωγή παρακολουθήθηκε μέσω

ελέγχου του aPTT (στόχος: 80-90 δευτερόλεπτα). Ο συγκεκριμένος στόχος επιτεύχθηκε μετά από καθυστέρηση σε τρεις ασθενείς, και σημειώθηκε κρίσιμη επιδείνωση σε δύο από αυτούς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι συγγραφείς της μελέτης συμπεραίνουν ότι, αν και η ανεπαρκής αντιπηκτική αγωγή, μπορεί, τελικά, να συνέβαλε στο θανατηφόρο έκβασή τους, ορισμένοι ασθενείς με εκτεταμένη εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση που είναι σε stupor ή κώμα στην οξεία φάση, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, παρά την αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη. Συνεπώς, για τη συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με ΘΕΦ, μπορεί να απαιτούνται πιο “επιθετικές” θεραπευτικές προσεγγίσεις θεραπείας, όπως είναι η ενδοαγγειακή θρομβόλυση.

Η κορεάτικη μελέτη του 2005 (Kim και συν., 2005) μελέτησε την ασφάλεια και ευκολία χρήσης της υποδόριας ΗΜΜΒ για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Εντάχθηκαν ασθενείς με ΘΕΦ, στους οποίους χορηγήθηκε για 14 ημέρες ΗΜΜΒ (ναδροπαρίνη). Δεν παρατηρήθηκε κλινική επιδείνωση, ούτε νέες παρεγχυματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ακόμα κι αν οι ασθενείς διέθεταν στον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο αιμορραγική μετατροπή του εμφράκτου, τα αρχικά ευρήματα βελτιώθηκαν γρήγορα μετά από τη χορήγηση ΗΜΜΒ. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΗΜΜΒ μπορεί να είναι μια ασφαλής και εύκολη στη χρήση επιλογή στη διαχείριση της ΘΕΦ, ιδίως, σε σύγκριση με την UFH, η οποία παρουσιάζει πιο μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο. Στους περιορισμούς της μελέτης, ωστόσο, ανήκει το μικρό μέγεθος του δείγματος των ελεγμένων ασθενών, καθώς και η έλλειψη ομάδας συγκριτικού ελέγχου που να λαμβάνει UFH. Αυτά, προφανώς, όμως, και περιορίζουν τη δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων της μελέτης στην πράξη. Συνεπώς και πάλι, αναδεικνύεται η ανάγκη για διεξαγωγή μεγαλύτερων, τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

Το 2012 δημοσιεύθηκε η ιταλική μελέτη (Sartori και συν., 2012) για να εκτιμηθεί το βραχυπρόθεσμο, αλλά και μακροπρόθεσμο όφελος της αντιπηκτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΘΕΦ. Πρόκειται για προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών. Συνολικά, εντάχθηκαν 44 ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι έλαβαν “συμβατική” αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη, ακολουθούμενη από βαρφαρίνη για τουλάχιστον 3 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή υποδόρια ΗΜΜΒ (ναδροπαρίνη). Μετά την αρχική κλινική σταθεροποίηση της οξείας φάσης, η ηπαρίνη αντικαταστάθηκε σε από του στόματος

αντιπηκτικό (βαρφαρίνη) για τουλάχιστον 3 μήνες. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι η τελική έκβαση των ασθενών με ΘΕΦ (οι οποίοι έλαβαν την κλασική αντιπηκτική και που επιβίωσαν στην οξεία φάση) είναι ευνοϊκή στη συντριπτική πλειοψηφία. Η ταυτόχρονη εμφάνιση ΠΕ στους ασθενείς με ΘΕΦ, είναι σημαντικά υψηλή, υποσημαίνοντας, με τον τρόπο αυτό, την ανάγκη επισταμένης αντιπηκτικής θεραπείας. Στα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μελέτης ανήκει ο προοπτικός σχεδιασμός της και το ότι ελέγχθηκαν όλοι οι ασθενείς για κληρονομικούς και επίκτητους υποκείμενους προθρομβωτικούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει το μικρό μέγεθος δείγματος και ότι προέρχεται αποκλειστικά από ένα μόνο κέντρο. Επιπλέον, απουσιάζει μια συγκριτική ομάδα ελέγχου ασθενών χωρίς θεραπεία με αντιπηκτικά, αλλά δεν κρίθηκε ηθικά αποδεκτό από τους ερευνητές να μην χορηγηθεί αντιπηκτική θεραπεία σε κάποιους ασθενείς, αποκλειστικά και μόνο για να ενταχθούν στην ομάδα των μαρτύρων (εικονικού φαρμάκου).

Το 2013 δημοσιεύθηκε η μελέτη από το Ιράν (Ghandehari και συν., 2013), στην οποία ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη (UFH ή HMMB) στη θεραπεία ασθενών με ΘΕΦ (με συνοδό αιμορραγικό φλεβικό έμφρακτο ή παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας). Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά, 102 ασθενείς με ΘΕΦ και στην οξεία φάση, 52 ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένη δόση ενδοφλέβιας UFH και 50 περιπτώσεις έλαβαν ενοξαπαρίνη. Επιδείνωση της κλινικής πορείας σημειώθηκε μόνο στο 11% των ασθενών που έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία, το οποίο πρακτικά επιβεβαιώνει τον υψηλό βαθμό ασφάλειας της συγκεκριμένης θεραπείας στις συγκεκριμένες υψηλού κινδύνου περιπτώσεις. Το ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, καθώς και η μεγάλη έκταση του εμφράκτου (σε περισσότερα από τα δύο τρίτα του εγκεφαλικού ημισφαιρίου) είχαν σημαντική επίδραση στην κλινική πορεία των ασθενών. Οπότε, ενδεχομένως, αυτές οι παράμετροι θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψιν από το θεράποντα ιατρό, προ της έναρξης αντιπηκτικής θεραπείας, και ίσως, σε αυτά τα περιστατικά να χορηγείται χαμηλότερη δόση ηπαρίνης. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με ΘΕΦ με συνοδά αιμορραγικά στοιχεία, χωρίς άλλη σαφή αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτικώς αντιπηκτική αγωγή, είτε με προσαρμοσμένη δόση ενδοφλέβιας ηπαρίνης (UFH), είτε με HMMB.

Ένα άλλο ερώτημα, το οποίο παραμένει ασαφές είναι, εάν η θεραπεία με ενδοφλέβια ηπαρίνη πλήρους δόσης (UFH) ή με υποδόρια HMMB είναι εξίσου αποτελεσματικές για τη θεραπεία ΘΕΦ. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της UFH και της HMMB έχουν συγκριθεί σε αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΕΒΦΘ και ΠΕ) και φαίνεται ότι η HMMB σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές και χαμηλότερη θνητότητα από την UFH (Van Dongen και συν., 2004), (Erkens & Prins, 2010). Ως γνωστόν, η HMMB ασκεί αντιπηκτική δράση αδρανοποιώντας τον παράγοντα Χα και, επίσης, σε σύγκριση με την UFH, διαθέτει καλύτερη αναλογία αντιθρομβωτικής προς αιμορραγική δράση, λόγω της χαμηλότερης δράσης έναντι της αντιθρομβίνης (Weitz, 1997). Ωστόσο, ειδικά για τους ασθενείς με επεισόδιο ΘΕΦ, παραμένει αμφιλεγόμενο, εάν η UFH ή η HMMB είναι η καλύτερη αρχική αντιπηκτική θεραπεία οξείας φάσης. Σύμφωνα με την πολυκεντρική, μη-τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης σε ασθενείς με ΘΕΦ του 2010, διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με HMMB, που χορηγείται υποδορίως, είναι πιο αποτελεσματική και σχετίζεται με λιγότερες αιμορραγικές επιπλοκές και ασφαλέστερη σε σύγκριση με την ενδοφλέβια UFH (Coutinho και συν., 2010). Πρακτικά, αντλήθηκαν τα δεδομένα από το δείγμα των 624 ασθενών της μελέτης ISCVT, εκ των οποίων 119 έλαβαν HMMB υποδορίως και 302 ασθενείς έλαβαν UFH συστηματικά. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι στους 6 μήνες θεραπείας, το 92% των ασθενών με ΘΕΦ που λάμβαναν υποδορίως HMMB ήταν λειτουργικά ανεξάρτητοι (mRS: 0-2), σε σύγκριση με 84% των ασθενών, που λάμβαναν μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, με στατιστικώς σημαντική διαφορά. Μη στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών πέθανε με UFH (8%), σε σύγκριση με την ομάδα HMMB (6%) ($p=0,7$). Τα ποσοστά εξωκράνιας αιμορραγίας δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων σημαντικά, αλλά η ομάδα UFH εκδήλωσε περισσότερα επεισόδια ενδοκράνιας αιμορραγίας. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στην πλήρη ανάρρωση και στη θνητότητα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Τα ποσοστά πλήρους ανάρρωσης και θνητότητας στους 6 μήνες, δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ελεγχόμενων ομάδων. Άρα, η HMMB φαίνεται να είναι η προτιμότερη αντιπηκτική θεραπεία, όσον αφορά αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, σε σχέση με την UFH. Επιπλέον, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας και θρομβοπενίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συμφωνούν πλήρως με τα δεδομένα από προηγούμενες τυχαιοποιημένες μελέτες σε εξωεγκεφαλική φλεβική θρομβοεμβολική νόσο: μια

μετα-ανάλυση 22 μελετών, η οποία συμπεριέλαβε, περίπου, 9000 ασθενείς, απέδειξε ότι η θεραπεία με HMMB έχει ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικά λιγότερες θρομβοεμβολικές υποτροπές (OR:0,68), λιγότερες μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές (OR: 0,57), υψηλότερο ποσοστό επανασηραγοποίησης (OR: 0,69) και χαμηλότερη θνητότητα (OR: 0,76) από ό,τι η αντιπηκτική θεραπεία με ενδοφλέβια UFH (Van Dongen και συν., 2004). Η ανωτερότητα της HMMB ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα οφείλεται, πιθανώς, στις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες. Επίσης, σε αντίθεση με την HMMB, η UFH απαιτεί συχνές εργαστηριακές μετρήσεις του aPTT και προσαρμογές της δόσης της, πράγμα το οποίο είναι πρακτικά δύσκολο να εφαρμοστεί στην καθημέρα κλινική πράξη, με αποτέλεσμα να χορηγούνται συχνά υπό- ή υπέρ-θεραπευτικές δόσεις, προδιαθέτοντας με τον τρόπο αυτό προς υποτροπή θρόμβωσης ή αιμορραγικές επιπλοκές, αντίστοιχα. Ωστόσο, οι βασικοί περιορισμοί της συγκεκριμένης μελέτης του Coutinho, είναι ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τον τύπο/είδος HMMB, που χρησιμοποιήθηκε και σε ποιες ακριβώς δοσολογίες. Επίσης, οι τιμές aPTT στους ασθενείς που έλαβαν UFH δεν είναι διαθέσιμες από τους συγγραφείς.

Περαιτέρω πλεονέκτημα της χρήσης υποδόριας HMMB είναι ο απλός τρόπος χορήγησης, ο οποίος δεν προϋποθέτει απαραίτητα την ενδονοσοκομειακή θεραπεία και έτσι ευνοεί την ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών και την εξωνοσοκομειακή περίθαλψη. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος πρόκλησης θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT) και οστεοπόρωσης είναι σημαντικά χαμηλότερος με χρήση HMMB σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH). Ωστόσο, ένα πλεονέκτημα της θεραπείας με την ενδοφλέβια ηπαρίνη (UFH) εμφανίζεται ειδικά στους ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, στους οποίους αν υπάρξουν επικίνδυνες αιμορραγικές επιπλοκές ή αν απαιτηθεί επείγουσα χειρουργική επέμβαση, το aPTT ομαλοποιείται μόλις εντός 1-2 ωρών μετά τη διακοπή της έγχυσης του φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά, λόγω των προαναφερθέντων κλινικών πλεονεκτημάτων, η HMMB έχει σταδιακά αντικαταστήσει την UFH για τις περισσότερες ενδείξεις.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη του 2012, προερχόμενη από την Ινδία (Misra και συν., 2012), αξιολογήθηκε πάλι η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της HMMB σε σύγκριση με την UFH στην οξεία φάση της ΘΕΦ. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 66 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν

σε δύο ομάδες: στην πρώτη έλαβαν ΗΜΜΒ (δαλτεπαρίνη) και στη δεύτερη UFH, για 2 εβδομάδες, ακολουθούμενες από του στόματος αντιπηκτικό (ασενοκουμαρόλη), για 6 μήνες ή περισσότερο ανάλογα με την υποκείμενη αιτία που ανιχνεύθηκε. ΗΜΜΒ χορηγήθηκε σε 34 ασθενείς, ενώ UFH χορηγήθηκε σε 32 ασθενείς. Παρατηρήθηκε, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας στην ομάδα ΗΜΜΒ (0%) σε σύγκριση με την ομάδα UFH (18,8%) ($p= 0,01$). Εντός 3 μηνών παρακολούθησης, μη-στατιστικά σημαντικά υψηλότερος αριθμός ασθενών με ΗΜΜΒ ανέρρωσαν πλήρως, σε σύγκριση με την ομάδα UFH (30 έναντι 20, $p= 0,07$). Δεν υπήρξε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία να επέβαλε τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου, πλην μίας περίπτωσης στην ομάδα UFH (λόγω εκδήλωσης HIT). Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η ΗΜΜΒ παρουσιάζει ανωτερότητα ως προς την UFH στη θεραπεία της οξείας φάσης της ΘΕΦ, με δεδομένο ότι είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερα ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε σύγκριση με την UFH. Πρόκειται για την πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που αξιολογεί την ΗΜΜΒ έναντι της UFH στη θεραπεία της ΘΕΦ, αλλά διαθέτει και αρκετούς περιορισμούς, όπως το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος, την έλλειψη απόκρυψης του φαρμάκου μελέτης και την αδυναμία πραγματοποίησης επαναληπτικού απεικονιστικού ελέγχου στο σύνολο των ασθενών της μελέτης, μετά το πέρας της παρακολούθησης. Τα υψηλότερα ποσοστά θανάτου (18,8%) στην ομάδα UFH, μπορεί, ενδεχομένως, να αποδοθούν στο ότι υπήρχαν περισσότεροι κακοί προγνωστικοί παράγοντες στη συγκεκριμένη ομάδα. Υπήρχε, δηλαδή, μη-στατιστικά σημαντικά, υψηλότερος αριθμός ασθενών με εν τω βάθει εντόπιση ΘΕΦ, αιμορραγικό έμφρακτο και χαμηλή βαθμολογία κλίμακας Γλασκόβης στην ομάδα UFH, σε σύγκριση με την ομάδα της ΗΜΜΒ. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη, ο στόχος για το aPTT επιτεύχθηκε μόλις κατά τη διάρκεια 25,2% ημερών μόνο, και τις υπόλοιπες ημέρες, ήταν είτε υπόθεραπευτικό ή υπερθεραπευτικό, πράγμα που σημαίνει ότι υπήρχε, μάλλον, ανεπαρκής και ακατάλληλη αντιπηκτική αγωγή. Επίσης, πρέπει να επισημανθεί ότι η UFH τείνει να χρησιμοποιείται συχνότερα στις υπό ανάπτυξη χώρες, λόγω του χαμηλότερου κόστους. Ωστόσο, πρέπει να έχει κανείς κατά νου, ότι το κόστος, τελικά, αυξάνεται με την προσθήκη του κόστους της τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης για την επίτευξη του ενδεδειγμένου aPTT.

Στην τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη του 2015 από το Ιράν (Afshari και συν., 2015), συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της HMMB και της UFH στη θεραπεία ασθενών με ΘΕΦ. Πενήντα δύο ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Σε 26 ασθενείς χορηγήθηκε υποδόρια HMMB (ενοξαπαρίνη) και οι υπόλοιποι 26 έλαβαν ενδοφλέβια UFH. Οι ασθενείς έλαβαν τις δόσεις αρχικής αντιπηκτικής αγωγής για 7-10 ημέρες, ακολουθούμενη από του στόματος αντιπηκτικό (στόχος INR: 2,5-3,5), για τουλάχιστον 6 μήνες, ανάλογα με την υποκείμενη αιτία που ανευρέθη. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν ότι οι δύο ελεγχόμενες ομάδες δεν διαφέρουν, όσον αφορά τα πρωτογενή (ενδονοσοκομειακή θνητότητα και νευρολογικό έλλειμμα στον 1 μήνα) και δευτερογενή καταληκτικά σημεία (αναπηρία και αιμορραγικές επιπλοκές) και συμπεραίνουν ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της HMMB και της UFH σε ασθενείς με ΘΕΦ είναι παρόμοια. Ωστόσο, περιορισμοί αυτής της μελέτης είναι ότι πρόκειται για μια μονοκεντρική μελέτη, ότι υπάρχει έλλειψη αξιολόγησης των ασυμπτωματικών ενδοκρανιακών αιμορραγιών, καθώς, και έλλειψη ομάδας ελέγχου εικονικού φαρμάκου. Τέλος πρόκειται για μελέτη με μικρό μέγεθος δείγματος και είχε μια σχετικά σύντομη περίοδο παρακολούθησης.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του EFNS του 2006 (Einhaurl και συν., 2006), λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις ήδη υπάρχουσες, δημοσιευμένες σχετικές μελέτες, οι ασθενείς με ΘΕΦ και χωρίς αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικώς με υποδόρια χορήγηση HMMB προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος (180 αντι-παράγοντα Χα U/ kg/24 ώρες, υποδορίως χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως) ή δόσο-προσαρμοσμένη ενδοφλέβια ηπαρίνη (με στόχο aPTT: τουλάχιστον διπλάσιο του μάρτυρα). Επιπλέον, η ταυτόχρονη ύπαρξη περιορισμένης έκτασης ενδοκράνιας αιμορραγίας που σχετίζεται με ΘΕΦ, δεν αποτελεί αντένδειξη για την έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη. Η HMMB πρέπει να προτιμάται σε απλές περιπτώσεις ΘΕΦ, έναντι της UFH. Ωστόσο, η θεραπεία με ηπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε πιο σοβαρές περιπτώσεις ασθενών, με εκτεταμένα αιμορραγικά έμφρακτα κατά την οξεία φάση διάγνωσης (Martinelli και συν., 2008).

Η ηπαρίνη έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλές δεκαετίες για τη θεραπεία της ΘΕΦ και το σκεπτικό πίσω από τη χρήση της είναι ότι αποφεύγεται η επέκταση του θρόμβου, ευνοείται η αυθόρμητη λύση του και προλαμβάνεται η εκδήλωση ΠΕ,

ιδιαίτερα, σε ασθενείς με ταυτόχρονη εξωκράνιο ΕΒΦΘ. Πρώτος, στα τέλη της δεκαετίας του 1930, ο Βρετανός γυναικολόγος Stansfield εισήγαγε την ηπαρίνη ως θεραπεία για τη φλεβική θρόμβωση, περιγράφοντας την ευνοϊκή έκβαση που είχε ένας ασθενής με καρδιακή νόσο λαμβάνοντας ηπαρίνη. Λίγα χρόνια αργότερα, ο ίδιος ανέφερε ότι η εισαγωγή της ηπαρίνης αποτελεί ένα αποτελεσματικό τρόπο για να θεραπευθεί αυτό που, έως εκείνη τη στιγμή, θεωρείτο μια θανατηφόρος επιπλοκή της λοχειάς. Η χρήση ηπαρίνης για τη θεραπεία της ΘΕΦ έγινε τακτικότερη μετά τη συγκεκριμένη δημοσίευση, αλλά και πάλι η χρήση της παρέμεινε υπό αμφισβήτηση για πολλές δεκαετίες ακόμα (Krayenbuhl, 1968). Ο βασικός αντίλογος στη χρήση της σε ασθενείς με ΘΕΦ, αφορούσε τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ή/και επέκτασης της ενδοκράνιας αιμορραγίας (Gettelfinger & Kokmen, 1977). Τα έως τώρα δεδομένα, υποστηρίζουν ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία, ακόμη και αν συνυπάρχουν αιμορραγικές εγκεφαλικές βλάβες. Μάλιστα, σύμφωνα με τις συστάσεις της BCSH (The British Committee for Standards in Haematology) η παρουσία αιμορραγικών στοιχείων σε ΘΕΦ δεν αποτελεί αντένδειξη για την έναρξη θεραπείας (Tait και συν., 2012).

Τα τελευταία 50 έτη, σχεδόν, η θεραπεία εκλογής για την ΘΕΦ είναι η ηπαρίνη. Πρόσφατα, ωστόσο, τα από του στόματος αμέσως δρώντα αντιπηκτικά (DOAC) εμφανίστηκαν ως μια ελκυστική επιλογή αντιπηκτικής αγωγής στη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης και αυτό, διότι η θεραπεία με ηπαρίνη ακολουθούμενη από ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, αν και αποτελεσματική, εξακολουθεί να ενέχει κινδύνους για τον ασθενή (π.χ.: μείζονα αιμορραγία, οστεοπόρωση, θρομβοπενία σχετιζόμενη με ηπαρίνη-HIT κ.τ.λ.).

Το dabigatran ανήκει στα DOAC και είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης. Έχει ταχεία έναρξη δράσης και μεταβολίζεται από το σύστημα κυτοχρώματος P450 (CYP). Έχει νεφρική απέκκριση κατά 80% και χρόνο ημιζωής 12-17 ωρών. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό και ασφαλές, όταν χρησιμοποιείται για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (Conolly και συν., 2009), καθώς και όταν χρησιμοποιείται για θεραπεία και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (Schulman 2009). Μελέτες έχουν συγκρίνει τα γενικά οφέλη και τον κίνδυνο του dabigatran με τη βαρφαρίνη και δεν έχουν βρει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με τη χρήση dabigatran (95% CI, 0,61-0,76) (Bacchus & Schulman, 2015). Μελέτη έδειξε ότι το dabigatran είναι, εξίσου, αποτελεσματικό με τη βαρφαρίνη στη θεραπεία φλεβικής θρομβοεμβολής, ωστόσο, εμφάνιζε

αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που ήταν >75 ετών ή είχαν νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min) ή συνδυασμό και των δύο παραμέτρων (Bacchus & Schulman, 2015). Στα μειονεκτήματα του dabigatran ανήκει το ότι αλληλεπιδρά με διάφορα φάρμακα, οπότε πρέπει να μη συγχορηγείται με αυτά, ότι μπορεί να προκαλέσει δυσπεψία (έως 11%) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια κύησης ή/και θηλασμού. Στα πλεονεκτήματα της χρήσης του dabigatran ανήκει το ότι δεν απαιτείται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος για ρύθμιση της δόσης του. Επιπλέον, κυκλοφορεί το αντίδοτό του (idarucizumab) για άμεση αναστροφή του. Παρόλο, όμως, που έχει το πλεονέκτημα ότι διαθέτει, ήδη, ένα αντίδοτο, η χρήση του αντιδότη σε περιπτώσεις ασθενών με ΘΕΦ, δεν έχει δημοσιευτεί ακόμα επί του παρόντος, οπότε τυχόν, ιδιαίτεροι, κίνδυνοι σε αυτόν τον πληθυσμό παραμένουν άγνωστοι (Pollack και συν., 2017). Πρώτη φορά, σε μια μελέτη από τους Hon και συν. (Hon και συν., 2012) δοκιμάστηκε το dabigatran ως θεραπεία σε δύο μόλις ασθενείς με ΘΕΦ (η συγκεκριμένη μελέτη δεν εντάχθηκε στη συστηματική μας ανασκόπηση, λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος. Θα αναφερθεί, ωστόσο, στο σημείο αυτό, διότι αποτελεί διεθνώς την πρώτη δημοσιευμένη σχετική μελέτη για τη χρήση dabigatran στη θεραπεία της ΘΕΦ). Οι ασθενείς αρχικά έλαβαν HMMB (nadodarpine) υποδορίως για 2 εβδομάδες και, ακολούθως, dabigatran (110 mg δύο φορές ημερησίως) για 6 μήνες. Στους ασθενείς προτάθηκε, αρχικά, η χορήγηση ανταγωνιστή βιταμίνης K (βαρφαρίνης), αλλά αυτοί τελικά επέλεξαν το dabigatran, για προσωπικούς λόγους (κυρίως ευκολίας στη χρήση). Και στις δύο περιπτώσεις των ασθενών, η MRI μετά από 6 μήνες έδειξε πλήρη επανασηραγοποίηση και υπήρχε, παράλληλα, και εξαιρετική κλινική βελτίωση. Επίσης, και η MRV ανέδειξε επιστροφή της φυσιολογικής φλεβικής ροής αίματος, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της MRI περί πλήρους εξαφάνισης του θρόμβου. Ωστόσο, δεν ήταν πολύ εύκολο να εξακριβωθεί το ποσοστό της συνεισφοράς της HMMB και του dabigatran στη θετική εξέλιξη των περιστατικών, επειδή οι πρώτες συγκριτικές, απεικονιστικές εξετάσεις παρακολούθησης δεν πραγματοποιήθηκαν αμέσως μετά τη θεραπεία με ηπαρίνη.

Το rivaroxaban είναι ένας άμεσος, από του στόματος, αναστολέας του παράγοντα Xa, που χρησιμοποιείται για θρομβοπροφύλαξη, θεραπεία και πρόληψη της φλεβικής θρόμβωσης και πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Συνδέεται αντιστρεπτά με τον παράγοντα Xa, αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτόν τη διαδικασία

πήξης. Έχει βιοδιαθεσιμότητα >80% και ο χρόνος ημιζωής του είναι 5-9 ώρες (Bacchus & Schulman, 2015). Απεκκρίνεται από το νεφρό κατά 30% και το υπόλοιπο από τον εντερικό σωλήνα. Διασπάται στο ήπαρ από το CYP3A4 και P-γλυκοπρωτεΐνες. Διαθέτει ταχεία έναρξη της δράσης (μεταξύ 2 και 4 ωρών). Δεν απαιτείται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος για ρύθμιση της δόσης του. Αρχικώς, το 2011 η μελέτη ROCKET-AF (Patel και συν., 2011), τεκμηρίωσε ότι το rivaroxaban έχει χαμηλότερο ποσοστό αιμορραγιών (θανατηφόρα αιμορραγία, ενδοκράνιο αιμορραγία) σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού ενδοκράνιας αιμορραγίας (0,5% έναντι 0,7%, $p=0,02$) και του ποσοστού θανατηφόρου αιμορραγίας (0,2% έναντι 0,5 %, $p=0,003$) σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K, πράγμα το οποίο μάλλον, καθιστά το rivaroxaban ιδιαίτερα θελκτικό και για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Με δεδομένη, όμως, τη σπανιότητα της ΘΕΦ η χρήση του rivaroxaban, και, γενικώς, όλων των DOAC, παραμένει ασαφής, καθώς, είναι πρακτικά δύσκολο να διεξαχθούν μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση του rivaroxaban: αντενδείκνυται στην κύηση και στο θηλασμό, που αποτελεί όμως μια περίοδο με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΘΕΦ. Επιπλέον, το rivaroxaban παρουσιάζει αρκετές αλληλεπιδράσεις με διάφορα φάρμακα, τα οποία αναστέλλουν τη δράση του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ.: μακρολίδες). Επίσης, το αντίδοτό του (andexanet alpha) δεν κυκλοφορεί ακόμα στην Ελλάδα και σε λοιπές χώρες που ήδη κυκλοφορεί, το κόστος του είναι ιδιαίτερα υψηλό. Τέλος, το rivaroxaban δεν συνιστάται για ασθενείς που έχουν νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min). Μελέτες σχετικά με τη χρήση rivaroxaban στη θεραπεία ΘΕΦ είναι, επί του παρόντος, αρκετά περιορισμένες και απαιτούνται περαιτέρω μεγαλύτερες, πολυκεντρικές, προοπτικές μελέτες.

Το apixaban είναι ένας άμεσος, από του στόματος, αναστολέας του παράγοντα Χα. Έχει βιοδιαθεσιμότητα >50% και χρόνο ημιζωής 9-14 ωρών. Απεκκρίνεται κατά 25% από το νεφρό και το υπόλοιπο από τον εντερικό σωλήνα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. Είναι εγκεκριμένο για την πρόληψη εγκεφαλικού και φλεβοθρόμβωσης, ιδίως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στο ισχίο ή στο γόνατο. Η μελέτη AMPLIFY βρήκε μη κατώτερη στην αποτελεσματικότητα για το apixaban σε σύγκριση με την ενοξαπαρίνη συν έναν ανταγωνιστή βιταμίνης K στη θεραπεία της οξείας ΦΘΝ (Agneli και συν., 2013). Επίσης, η θεραπεία με apixaban συνοδεύτηκε από σημαντικά

λιγότερες αιμορραγίες. Στη μελέτη ARISTOTLE το arixaban αποδείχθηκε ανώτερο από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής και θανάτου και οδήγησε σε χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας (Granger και συν., 2011). Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, το arixaban αποτελεί μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης K για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και παρέχει χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας. Συχνά, αρκετοί ασθενείς με ΘΕΦ παρουσιάζουν ταυτόχρονα ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή κίνδυνο εκδήλωσης όψιμης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, επομένως θεραπευτικοί παράγοντες με χαμηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο μοιάζουν πραγματικά ελκυστικοί. Οι περιορισμοί στη χρήση του arixaban είναι οι ακόλουθοι: αντένδειξη στην κύηση ή/και στο θηλασμό, και το αρκετά υψηλό κόστος του αντιδότη (andexanet alpha), το οποίο, όπως αναφέρθηκε, δεν κυκλοφορεί, επί του παρόντος, στη χώρα μας. Δεν υπάρχουν, προς το παρόν, δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του arixaban στη ΘΕΦ. Αρχικά, οι Rao και συν. το 2017 (Rao και συν., 2017) δημοσίευσαν την πρώτη σε παγκόσμια κλίμακα μελέτη, η οποία μελετούσε το arixaban ως αντιπηκτική θεραπεία στη ΘΕΦ. Πρόκειται για αρκετά μικρή σειρά-ασθενών (μόλις τρεις ασθενείς εντάχθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη), οπότε δεν συμπεριλαμβάνεται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν ότι παρόλο που δεν συνιστάται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, το arixaban μπορεί να είναι μελλοντικά μια ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή για τη θεραπεία της ΘΕΦ.

Μετά την οξεία φάση, οι ασθενείς με ΘΕΦ έχουν ετήσιο κίνδυνο 2–3% για υποτροπή ΘΕΦ και 3–8% για εξωκράνιο ΦΘΝ (Miranda και συν., 2010), (Martinelli και συν., 2010). Για τη δευτερογενή πρόληψη της ΦΘΝ, οι κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν τη λήψη συντηρητικής αντιπηκτικής αγωγής με από του στόματος ανταγωνιστές βιταμίνης K. Με βάση το γεγονός ότι δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, σχετικά με το όφελος και τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας μετά από την οξεία φάση (IIb, Επίπεδο ποιότητας C) (Saprosnik και συν., 2011), τα DOAC θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια πιθανή θεραπευτική εναλλακτική. Τα συγκεκριμένα φάρμακα θεωρούνται, πλέον, μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική για τη ΦΘΝ σε ορισμένες περιπτώσεις. Υπάρχει πλέον, σχεδόν, 10ετής εμπειρία για τη χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΦΘΝ και στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Σε ΦΘΝ και κολπική μαρμαρυγή, τα

DOAC εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και παρόμοια, αν όχι καλύτερη, ασφάλεια. Φαίνεται ότι τα DOAC σχετίζονται με μια κατά 50%, περίπου, σχετική μείωση κινδύνου για ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με τα κουμαρινικά (βαρφαρίνη). Αυτή η παρατήρηση καθιστά πρακτικά τα DOAC μια αρκετά δελεαστική φαρμακευτική επιλογή και για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Ένα επιπλέον προτέρημα των DOAC έναντι των κουμαρινικών είναι ότι δεν απαιτείται τακτική παρακολούθηση του INR και ημερήσια προσαρμογή δόσης. Έτσι, ένα θέμα που πιθανότατα θα πρέπει να εξεταστεί με ενδιαφέρον και στοχευμένα στο μέλλον είναι ο ρόλος των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ. Προς το παρόν, υπάρχει σχετική έλλειψη κλινικών μελετών που να περιγράφουν τη χρήση των DOAC για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Οι πρώτες αναφορές περιπτώσεων με το dabigatran και το rivaroxaban έχουν δείξει κάποια, σχετικά, ευνοϊκά αποτελέσματα. Η μοναδική σχετική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη είναι η RE-SPECT CVT του 2019 (Ferro και συν., 2019) που συνέκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 για τη θεραπεία της ΘΕΦ από το American Heart Association/American Stroke Association, ενώ υποστηρίζουν γενικά τη χρησιμότητα της αντιπηκτικής αγωγής για τη θεραπεία της ΘΕΦ, δεν υποστηρίζουν, επί του παρόντος, τη χρήση των DOAC για τη συγκεκριμένη κλινική οντότητα. Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Εγκεφαλικού, εγκεκριμένες και από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας το 2017 (Ferro και συν., 2017), επίσης, αμφισβητούν τη χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ, λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων. Λόγω της σπανιότητας της ΘΕΦ, οι μελέτες που να συγκρίνουν τα DOAC με την ηπαρίνη ή τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ είναι ελάχιστες και τα δεδομένα προέρχονται μόνο από παρουσιάσεις-περιστατικών και μικρές σειρές-ασθενών (Geisbusch και συν., 2014), (Mendonca και συν., 2015), (Anticoli και συν., 2016), (Shankar Iyer και συν., 2018), (Lurkin και συν., 2019), (Russin και συν., 2019), (Wasay και συν., 2019), (Hsu και συν., 2020), (Masqood και συν., 2020), (Powell και συν., 2021), με μοναδική εξαίρεση την RCT RE-SPECT CVT (Ferro και συν., 2019).

Στη συνέχεια θα ακολουθήσει μια συζήτηση των σχετικών, ήδη, δημοσιευμένων μελετών που εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση και σχετίζονται με τη θέση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Η μελέτη της Geisbusch και συν. (Geisbusch και συν., 2014) είναι μια μικρή (μόλις 16 ασθενών), αναδρομική μη-ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης (σειρά-ασθενών). Επτά ασθενείς έλαβαν rivaroxaban και εννέα ασθενείς έναν ανταγωνιστή βιταμίνης K (phenprocoumon). Στη μελέτη αυτή τα ποσοστά επανασηραγοποίησης και κλινικής έκβασης ήταν άριστα και στις δύο ελεγχόμενες ομάδες και δεν βρέθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ελεγχόμενων ομάδων, εκτός από τη χρήση ηπαρίνης πριν από την έναρξη ΟΑΚ. Οι συγγραφείς ερμηνεύουν αυτή τη διαφορά, από το γεγονός ότι ήταν πιο κοινή η χρήση ΗΜΜΒ στο ίδρυμά τους μετά από την προηγηθείσα σχετική δημοσίευση των Misra και συν. (Misra και συν., 2012), η οποία αναδείκνυε την ΗΜΜΒ έναντι της UFH για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης του ΟΑΚ ήταν 5 ημέρες μετά τη γεφύρωση με ηπαρίνη. Είναι γνωστό, πλέον, ότι το rivaroxaban μπορεί να ξεκινήσει ως αντιπηκτική θεραπεία πρώτης γραμμής για την οξεία θεραπεία της ΕΒΦΘ, με δόση 15mg x 2 για 21 ημέρες και κατόπιν 20mg x 1. Παρ' όλα αυτά, στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια αρχική φάση "εισαγωγικής" αντιπηκτικής θεραπείας με ηπαρίνη, έως ότου σταθεροποιηθεί κλινικά ο ασθενής. Σε τρεις ασθενείς, όμως, με αιμορραγικό έμφρακτο ή παρεγχυματική βλάβη (οίδημα εγκεφάλου), ξεκίνησε εξαρχής αντιπηκτική θεραπεία με rivaroxaban 20 mg x 1, λόγω του δυνητικού κινδύνου περαιτέρω αιμορραγίας στον εγκέφαλο και η παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών με απεικονιστικό έλεγχο, δεν ανέδειξε περαιτέρω αιμορραγικές επιπλοκές. Στα βασικά μειονεκτήματα της συγκεκριμένης μελέτης ανήκει το μικρό μέγεθος δείγματος και ο αναδρομικός μη-τυχαιοποιημένος χαρακτήρας. Παρ' όλα αυτά, σε αυτή τη μελέτη ασθενών με ΘΕΦ, το rivaroxaban έδειξε παρόμοιο κλινικό όφελος με τον ανταγωνιστή βιταμίνης K (phenprocoumon), και άνοιξε νέους ορίζοντες για περαιτέρω έρευνα των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ με μεγαλύτερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Στην αναδρομική μελέτη των Mendonca και συν. (Mendonca και συν., 2015) περιεγράφηκε μια σειρά 18 ασθενών με ΘΕΦ. Έντεκα ασθενείς έλαβαν θεραπευτικώς dabigatran, το οποίο δεν χορηγήθηκε εξαρχής (κατά την οξεία φάση της ΘΕΦ), αλλά μετά από αρχική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη (UFH, ΗΜΜΒ ή και τα δύο), μέσης διάρκειας 13 ημερών. Αξίζει να επισημανθεί, ότι αν και, γενικώς, τα DOAC μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντιπηκτική θεραπεία στην οξεία φάση ΕΒΦΘ ή ΠΕ (Geisbusch και συν., 2014), το dabigatran έχει εγκριθεί μόνο μετά από αρχική

θεραπεία με ηπαρίνη διάρκειας, 5-10 ημερών. Με το δεδομένο αυτό, οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης χορήγησαν ηπαρίνη, έως ότου εδραιωθεί κλινική σταθερότητα στον ασθενή. Η βαρφαρίνη χορηγήθηκε σε επτά ασθενείς, μετά από αρχική αγωγή με ηπαρίνη μέσης διάρκειας 10 ημερών. Στην πορεία τέσσερις ασθενείς με βαρφαρίνη άλλαξαν στο dabigatran, λόγω των διάφορων ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια: 19 μηνών) δεν παρατηρήθηκε καμία υποτροπή ΘΕΦ. Αποτυχία επανασηραγγοποίησης εμφανίστηκε στο 20% των ασθενών και αποδόθηκε στην παρουσία μη τροποποιούμενων σοβαρών, υποκείμενων παθήσεων (π.χ.: κακοήθεια), καθώς και στη μεγαλύτερη ηλικία (>50 έτη) των ασθενών. Ωστόσο, δεν προκαλεί έκπληξη, ότι παρά την αρχική μη επανασηραγγοποίηση, οι ασθενείς είχαν άριστη τελική έκβαση (mRS: 0 στους 6 μήνες), σε πλήρη συμφωνία με τη κεκτημένη γνώση ότι η απουσία επανασηραγγοποίησης δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την κλινική έκβαση (Stolz και συν., 2004). Η πλήρης απουσία αιμορραγικών επιλοκών σε αυτούς τους ασθενείς αποδόθηκε στο χαμηλού κινδύνου αιμορραγικό προφίλ τους, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής διάρμεσης ηλικίας των ασθενών. Οι ασθενείς με το dabigatran παρουσίασαν, λοιπόν, μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 19 μηνών μια άριστη κλινική έκβαση, το συγκεκριμένο φάρμακο δεν συσχετίστηκε με, τυχόν, υποτροπή θρομβωτικών ή αιμορραγικών συμβάντων, με αποτελέσματα, πρακτικώς, συγκρίσιμα με προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν τη βαρφαρίνη. Συνεπώς, το dabigatran θα μπορούσε, ενδεχομένως, να θεωρηθεί ως μια εναλλακτική λύση έναντι της βαρφαρίνης στη θεραπεία της ΘΕΦ. Βασικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί ο αναδρομικός χαρακτήρας και το μικρό μέγεθος δείγματος. Επιπλέον, κανένας ασθενής με σοβαρή ΘΕΦ εν τω βάθει εντόπισης δεν έλαβε dabigatran, οπότε δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συγκεκριμένου φαρμάκου σε ασθενείς θεωρητικά χειρότερης πρόγνωσης. Αν και η χρήση του dabigatran στη ΘΕΦ είναι, επί του παρόντος, εκτός ενδείξεων (off-label), το dabigatran, καθώς και όλα τα DOAC εν γένει, αξίζουν περαιτέρω προοπτικής αξιολόγησης με τη μορφή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, ώστε να διευκρινιστεί εάν αυτά αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική λύση στη διαχείριση της ΘΕΦ.

Η ανεκπλήρωτη έως τώρα ανάγκη για αντιπηκτικά φάρμακα, ασφαλέστερα και πιο βολικά στη χρήση, σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K, για την

πρόληψη της ΦΘΝ σε ασθενείς με ΘΕΦ, οδήγησε στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (RE-SPECT CVT) το 2019 (Ferro και συν., 2019). Στη συγκεκριμένη μελέτη έγινε σύγκριση του dabigatran με την προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΘΕΦ, για την πρόληψη υποτροπής νέων φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT). Σε αυτήν εντάχθηκαν συνολικά 120 ασθενείς με οξεία ΘΕΦ και μετά από 5-15 ημέρες αρχικής θεραπείας με παρεντερική ηπαρίνη (UFH ή HMMB), τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (dabigatran ή βαρφαρίνη) για 24 βδομάδες και, ακολούθως, υπήρξε για όλους μια περίοδος παρακολούθησης 1 εβδομάδας, μετά τη λήξη της αντιπηκτικής αγωγής. Δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές ΦΘΝ σε καμία από τις δύο ελεγχόμενες ομάδες θεραπείας. Επίσης, φάνηκε ότι η αντιπηκτική θεραπεία για 6 μήνες είτε με dabigatran, είτε με βαρφαρίνη συσχετίστηκε με ελάχιστα μείζονα ή νέα κλινικώς σημαντικά μη-μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, νέες ενδοκρανιακές αιμορραγικές αιμορραγίες ή αύξηση των αρχικών αιμορραγικών βλαβών. Αυτά τα αποτελέσματα συμβαδίζουν με παλαιότερα δημοσιευμένα δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν ότι το dabigatran δεν είναι, τουλάχιστον, κατώτερο σε αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε άλλες κλινικές οντότητες, πλην της ΘΕΦ (Ntaios και συν., 2017). Οι συγγραφείς της μελέτης RE-SPECT CVT με βάση τα αποτελέσματά της κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή είτε με dabigatran, είτε με βαρφαρίνη είχαν χαμηλό κίνδυνο υποτροπής θρόμβωσης και, επίσης, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν παρόμοιος και με τα δύο φάρμακα, υποδηλώνοντας έτσι ότι τόσο το dabigatran, όσο και η βαρφαρίνη μπορεί να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές επιλογές για την πρόληψη υποτροπής ΦΘΝ σε ασθενείς με ΘΕΦ. Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΘΕΦ σε αυτή τη μελέτη ήταν πιο νεαρής ηλικίας από τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή της μελέτης RE-LY (Conolly και συν 2009), δεν είχαν κλινικά ή νευροαπεικονιστικά στοιχεία εγκεφαλοπάθειας μικρών αγγείων και έλαβαν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μόνο για 6 μήνες. Αυτά τα δεδομένα μπορεί, ίσως, να εξηγήσουν το χαμηλότερο ποσοστό μείζονος αιμορραγίας (π.χ.: ενδοκρανιακή αιμορραγία) που παρατηρήθηκε για το dabigatran στη RE-SPECT CVT. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη κρίνεται σημαντική, λόγω του σχεδιασμού της, διότι είναι τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη και είχε τυφλή εκτίμηση αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Αναφέρεται, επίσης, από τους συγγραφείς ότι η συμμόρφωση των ασθενών ήταν εξαιρετική στην ομάδα του

dabigatran, αλλά και ο χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους ήταν καλός (>65%) και για τους ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης. Επιπρόσθετα, πρόκειται για μια πολυκεντρική μελέτη από χώρες διαφορετικών ηπείρων, όπου οι περιοχές αυτές έχουν διαφορετικά επίπεδα υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και επιδημιολογικές παραλλαγές στους δημογραφικούς παράγοντες και τους παράγοντες κινδύνου για ΘΕΦ. Συνεπώς, αυτά τα δεδομένα αυξάνουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης. Η συχνότητα των υποτροπών ΦΘΝ στη RE-SPECT CVT ήταν χαμηλότερη από το αναμενόμενο. Εναλλακτικές εξηγήσεις για αυτό είναι: η μικρότερη ηλικία των ασθενών, η παρακολούθηση ήταν μόνο για 6 μήνες, η επίδραση της αρχικής αντιπηκτικής αγωγής με παρεντερική ηπαρίνη, καθώς και η προκατάληψη επιλογής, η οποία οδήγησε σε χαμηλό ποσοστό ένταξης ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Στους περιορισμούς της μελέτης, επίσης, ανήκει το μικρό μέγεθος δείγματος, αλλά με δεδομένη τη χαμηλή επίπτωση της ΘΕΦ, είναι πραγματικά, εξαιρετικά, δύσκολο να συγκεντρωθεί ένα ικανοποιητικό δείγμα, ώστε να ενισχυθεί επαρκώς η στατιστική ισχύς (power) της μελέτης. Επιπλέον, στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει το γεγονός ότι οι ασθενείς της προέρχονται αποκλειστικά από τριτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα. Αξίζει να υπενθυμιστεί, ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι παραμένουν, συχνά, κλινίρεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΕΒΦΘ και ΠΕ. Ο ενεργός καρκίνος είναι, επίσης, ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για υποτροπή ΦΘΝ, αλλά όλοι οι ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια αποκλείστηκαν από την ένταξη στη συγκεκριμένη μελέτη. Συμπερασματικώς, η RE-SPECT CVT μελέτη, η οποία συγκρίνει το dabigatran με τη βαρφαρίνη, δεν βρήκε καμία διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο υποτροπής ΦΘΝ και μείζονος αιμορραγίας. Αυτό το αποτέλεσμα, παρέχει σαφώς πολλά υποσχόμενα δεδομένα για τη χρήση του dabigatran στη θεραπεία της ΘΕΦ, αλλά δεν αξιολογήθηκε κανένα άλλο DOAC (συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αναστολέων του παράγοντα Xa). Επιπροσθέτως, η συγκεκριμένη μελέτη περιόρισε την ελεγχόμενη ομάδα μόνο σε ασθενείς “χαμηλού” κινδύνου και δεν υπήρχε η απαραίτητη διαστρωμάτωση κινδύνου.

Το 2016 από την Ιταλία (Anticoli και συν., 2016) δημοσιεύθηκε μια αναδρομική μελέτη, σειράς-ασθενών, σχετικά με τη θεραπεία της ΘΕΦ με τη χρήση rivaroxaban. Στη μικρή αυτή μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόλις έξι ασθενείς. Υπήρξε παρακολούθηση των ασθενών με διαδοχικές κλινικές επανεκτιμήσεις στους 3 και

στους 12 μήνες μετά το οξύ επεισόδιο. Κατά τις επανεκτιμήσεις έγινε και απεικονιστικός επανέλεγχος, ώστε να ελεγχθεί ο βαθμός επανασηραγγοποίησης. Δύο ασθενείς έλαβαν rivaroxaban από την αρχή σε δόση 15 mg δύο φορές την ημέρα για 21 ημέρες και, ακολούθως, 20 mg μία φορά την ημέρα. Τέσσερις ασθενείς έλαβαν, αρχικά, HMMB (θεραπευτική ή ενδιάμεση δόση) για τέσσερις έως επτά ημέρες. Ακολούθως, σε δύο από αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε το rivaroxaban (20 mg μία φορά ημερησίως) μετά από ένα μέσο διάστημα 7 ημερών χορήγησης ηπαρίνης, ενώ στους δύο άλλους ασθενείς χορηγήθηκε, ακολούθως, ανταγωνιστής βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη) (για 15 ημέρες και τρεις μήνες, αντίστοιχα) και στη συνέχεια το rivaroxaban (20 mg μία φορά την ημέρα). Στους τρεις μήνες παρακολούθησης, άριστη έκβαση (mRS: 0-1) είχαν όλοι οι ασθενείς (100%) και πλήρη ή μερική επανασηραγγοποίηση 83%. Στο 1 έτος παρακολούθησης, άριστη έκβαση είχαν πάλι όλοι οι ασθενείς (100%), πλήρη επανασηραγγοποίηση 33% και μερική 67%. Καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν εκδηλώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές ή υποτροπή θρομβωτικού επεισοδίου και κανένας ασθενής δεν κατέληξε. Συμπερασματικώς, με τη συγκεκριμένη μελέτη, παρά το μικρό αριθμό του δείγματος ασθενών, τα δεδομένα της επιβεβαιώνουν τα ευρήματα από προηγούμενες μελέτες και υποσημαίνουν έναν πολλά υποσχόμενο ρόλο του rivaroxaban στη θεραπεία της ΘΕΦ. Οι συγγραφείς της μελέτης συμφωνούν ότι μεγαλύτερες μελέτες κούρτης ασθενών και RCTs αναμένονται να σχεδιαστούν και να διεξαχθούν, ώστε, να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των DOAC για θεραπεία ΘΕΦ.

Η ινδική μελέτη των Shankar Iyer και συν. (Shankar Iyer και συν., 2018) είναι η πρώτη που έλεγξε, εάν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό να θεραπεύεται η ΘΕΦ από την αρχή με rivaroxaban, χωρίς την αρχική “εισαγωγική” αντιπηκτική αγωγή με τη χρήση ηπαρίνης. Αποκλείστηκαν, όμως, από τη μελέτη όλες οι περιπτώσεις ασθενών που ήταν σε κρίσιμη κατάσταση, εντάχθηκαν δηλαδή, μόνο οι πιο “χαμηλού κινδύνου” ασθενείς. Στα πλεονεκτήματα της χρήσης rivaroxaban ανήκει φυσικά το απλό δοσολογικό σχήμα (15 mg δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες και, κατόπιν, 20mg μία φορά την ημέρα) και το ότι δεν απαιτείται τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση αίματος για προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου. Σε όλες τις άλλες, ήδη, δημοσιευμένες, σχετικές μελέτες ασθενών με ΘΕΦ, το rivaroxaban ξεκινούσε να χορηγείται μετά την αρχική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη και βρέθηκε ότι είναι ασφαλές και αποτελεσματικό (Geisbusch και συν., 2014), (Anticoli και συν., 2016).

Στη συγκεκριμένη μελέτη εντάχθηκαν 20 ασθενείς και η παρακολούθησή τους είχε μια διάμεση διάρκεια 6 μηνών. Άριστη έκβαση είχε το 95% των ασθενών. Στο 60% σημειώθηκε πλήρης επανασηραγοποίηση και μερική στο 40%. Δεν προέκυψαν επιπλοκές από τη χρήση του rivaroxaban και, κυρίως, δεν εκδηλώθηκαν αιμορραγικές επιπλοκές, ακόμα και στους ασθενείς με μικροαιμορραγικά έμφρακτα (σχετικά εγκεφαλικά έμφρακτα παρατηρήθηκαν σε 55% των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση). Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΘΕΦ, το rivaroxaban είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και χωρίς προηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη έχει φυσικά κάποιους περιορισμούς, όπως το μικρό μέγεθος του δείγματος και το ότι απουσιάζει ομάδα συγκριτικού ελέγχου με εικονικό φάρμακο. Επομένως, η ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας της ΘΕΦ με rivaroxaban πρέπει να επιβεβαιωθεί με περαιτέρω μεγαλύτερες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Η γαλλική μελέτη παρατήρησης του 2019 (Lurkin και συν., 2019) προσπάθησε να διερευνήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΘΕΦ που έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη αρχικά και μετά DOAC, έναντι θεραπείας με ηπαρίνη αρχικά και κατόπιν, “κλασική” συντηρητική θεραπεία με ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Οφείλουμε να αναγνωρίσουμε ότι η συγκεκριμένη μελέτη, έχει αρκετούς περιορισμούς, με τον πιο ουσιαστικό τον αναδρομικό σχεδιασμό της και το μικρό μέγεθος του δείγματος, το οποίο αποδίδεται, κυρίως, στη σπανιότητα της νόσου. Επιπλέον, η κλινική έκβαση ή τα απεικονιστικά ευρήματα των ασθενών αξιολογήθηκαν σε ετερογενή χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και αποκλειστικά από τους υπεύθυνους θεράποντες ιατρούς, χωρίς να υπάρχει αξιόπιστη κεντρική αξιολόγηση. Επιπρόσθετα, το mRS για κάθε ασθενή εξήχθη από τα αρχεία ασθενών και όχι από την άμεση κλινική παρακολούθηση του ασθενούς, καθώς και η επανασηραγοποίηση δεν ποσοτικοποιήθηκε επακριβώς. Ωστόσο, παρά τους αναφερόμενους περιορισμούς, αναφέρεται στη συγκεκριμένη μελέτη μια μεγαλύτερη σειρά ασθενών με ΘΕΦ (σε σύγκριση με πιο πρώιμες σχετικές μελέτες), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία επιτυχώς και με ασφάλεια χρησιμοποιώντας DOAC. Συμπερασματικά, τα ενθαρρυντικά προκαταρκτικά ευρήματα από τη συγκεκριμένη μελέτη υποδηλώνουν ότι, μάλλον, απαιτείται μελλοντικά περαιτέρω

επικύρωση από μεγαλύτερες, πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες, προτού προταθεί επισήμως η χρήση των DOAC σε ασθενείς με ΘΕΦ.

Όσον αφορά την πολωνική μελέτη του 2019 (Russin και συν., 2019), έγινε έλεγχος της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOAC ως θεραπεία της ΘΕΦ. Συνολικά, εντάχθηκαν 36 ασθενείς με ΘΕΦ που έλαβαν θεραπεία με DOAC, οι οποίοι παρακολούθησαν για διάμεσο διάστημα 30 μηνών. Πλήρης ή μερική επανασηραγοποίηση παρατηρήθηκε σε 94,4% των ασθενών. 8,3% εκδήλωσαν μείζονα αιμορραγία, αλλά δεν υπήρξε κανένας θάνατος. Επίσης, επιβεβαιώθηκε αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία εμμήνου ρύσης (High Menstrual Bleeding-HMB) με τη χρήση του rivaroxaban, το οποίο υποστηρίζει την ήδη διαδεδομένη πρόταση ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με προηγούμενα επεισόδια μηνορραγίας, το rivaroxaban θα πρέπει, γενικώς, να αποφεύγεται (Bryk και συν., 2016). Ευνοϊκό λειτουργικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε 66,7% των ασθενών και τα ευνοϊκά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έρχονται σε πλήρη συμφωνία με προηγούμενες σχετικές μελέτες (Geisbusch και συν., 2014), (Mendonca και συν., 2015), ενώ μια ευνοϊκή λειτουργική έκβαση παρατηρήθηκε στο 58-89% των ασθενών που λάμβαναν βαρφαρίνη (Dentali & Poli και συν., 2012), (Herweh και συν., 2016). Σε δύο ασθενείς (5,6%) εκδηλώθηκε υποτροπή της ΘΕΦ, ενώ ΕΒΦΘ αναπτύχθηκε σε δύο άλλους ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία μετά από διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής που ελάμβαναν. Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης οι ερευνητές καταλήγουν ότι τα DOAC θα μπορούσαν να είναι μια εναλλακτική λύση σε ασθενείς με ΘΕΦ. Ωστόσο, οι ίδιοι καταλήγουν ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στο θέμα αυτό.

Στην πολυκεντρική, προοπτική, μελέτη παρατήρησης από διάφορες χώρες της Μέσης Ανατολής (Wasay και συν., 2019) συγκρίθηκαν δύο τύπους DOAC (rivaroxaban και dabigatran) με τη βαρφαρίνη ως θεραπεία της ΘΕΦ. Γενικώς, τα DOAC έχουν, ήδη, αποδειχθεί πιο ασφαλή από τους ανταγωνιστές βιταμίνης K για πιθανή εκδήλωση υποτροπής φλεβική θρομβοεμβολής και για την πρόληψη ΠΕ στην κοιλιακή μαρμαρυγή, με εμφάνιση λιγότερων ενδοκράνιων και εξοκράνιων αιμορραγιών (Chai-Adisaksopha και συν., 2014). Με βάση αυτά τα δεδομένα, πλέον, υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη θέση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ. Στη συγκεκριμένη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 111 ασθενείς, δηλαδή, το δείγμα της μελέτης κρίνεται ικανοποιητικό, εάν λάβει κανείς υπόψη τις

προϋπάρχουσες σχετικές δημοσιευμένες μελέτες που μελετούν τα DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ. Η κλινική έκβαση των ασθενών ελέγχθηκε με τη χρήση του mRS κατά το εξιτήριο, καθώς, και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης και δεν αναγνωρίστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Στους 6 μήνες παρακολούθησης, μόνο 12 ασθενείς είχαν απεικονιστική επανάληψη (πέντε στην ομάδα των DOAC και επτά στην ομάδα βαρφαρίνης). Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν ότι η χρήση των DOAC που ελέγχθηκαν (δηλαδή rivaroxaban και dabigatran) φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή και εξίσου αποτελεσματική με τη βαρφαρίνη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΘΕΦ. Ωστόσο, στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει το γεγονός ότι πρόκειται για μια μη-τυχαιοποιημένη μελέτη και επιπρόσθετα, δεν διενεργήθηκε στο σύνολο των ασθενών συγκριτικός απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου στο τέλος της παρακολούθησης. Επίσης, δεν προσδιορίζεται σαφώς το είδος της αντιπηκτικής αγωγής (UFH, HMMB), αλλά ούτε και η ακριβής δοσολογία, που έλαβαν οι ασθενείς, κατά την οξεία φάση της διάγνωσης, πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής (είτε με DOAC, είτε με βαρφαρίνη). Παρ' όλα αυτά, τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης έρχονται σε πλήρη συμφωνία με εκείνα της μεγάλης μελέτης RE-SPECT CVT (Ferro και συν., 2019) και υποστηρίζεται και με αυτή τη μελέτη, πρακτικά, η αυξανόμενη τάση για τη χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Πρόσφατα, το 2020 από τις Η.Π.Α δημοσιεύθηκε η μελέτη, στην οποία έγινε προσπάθεια να αξιολογηθούν σε ασθενείς με ΘΕΦ τα αποτελέσματα της θεραπείας με DOAC σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη και ταυτόχρονα, να διευκρινιστεί, εάν η χρήση των DOAC είναι ασφαλής και σε ορισμένες ειδικές υποκατηγορίες ασθενών (υποκείμενη κακοήθεια, ηλικιωμένοι >80 ετών) (Hsu και συν., 2020). Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, στην οποία εντάχθηκαν 46 ασθενείς συνολικά. Τριάντα οκτώ ασθενείς έλαβαν θεραπευτικώς ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και οκτώ ασθενείς έλαβαν DOAC (ένας rivaroxaban και επτά apixaban). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες. Ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια ή υπερήλικες ασθενείς που έλαβαν DOAC, δεν εκδήλωσαν ιδιαίτερη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη χρήση βαρφαρίνης, αλλά πρόκειται για ένα πολύ μικρό μέγεθος δείγματος (δύο ασθενείς με κακοήθεια και ένας μόνο υπερήλικας). Με βάση τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης οι ερευνητές

καταλήγουν ότι οι ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι έλαβαν ως θεραπεία DOAC δεν εμφάνισαν διαφορές στα αποτελέσματα σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν βαρφαρίνη. Σε περίπτωση υποκείμενης κακοήθειας μπορεί να γίνει επιλογή ενός DOAC έναντι του ανταγωνιστή βιταμίνης Κ, καθώς σε σχετικές, μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Rascob και συν., 2018), (Young και συν., 2018), (Agnelli και συν., 2020) η αποτελεσματικότητα των DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) έχει ήδη αποδειχθεί και αυτά δεν παρουσιάζουν κατωτερότητα σε σύγκριση με την HMMB στη θεραπεία της ΦΘΝ. Επίσης, τα DOAC, εφόσον, λαμβάνονται από του στόματος παρουσιάζουν ταυτοχρόνως και σχετική ευκολία χορήγησης σε σύγκριση με την HMMB. Μειονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί, σαφώς, ο αναδρομικός χαρακτήρας και το μικρό δείγμα ασθενών, αλλά οι συγγραφείς το αποδίδουν στη σπανιότητα της νόσου. Παρ' όλα αυτά, τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης δείχνουν ότι η χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ μπορεί να θεωρηθεί μια μάλλον λογική και ασφαλής επιλογή. Επιπλέον, η χρήση των DOAC ως θεραπεία ΘΕΦ, ειδικά σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με μελλοντικές, μεγαλύτερες μελέτες.

Το 2020 δημοσιεύθηκε η προοπτική μελέτη παρατήρησης από το Πακιστάν (Maqsood και συν., 2020), σχετικά με τη χρήση του rivaroxaban στη θεραπεία της ΘΕΦ. Πιο συγκεκριμένα, στόχος της μελέτης ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του rivaroxaban έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης Κ (βαρφαρίνης) στη θεραπεία της ΘΕΦ. Υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη ήταν ασθενείς με ΘΕΦ, οι οποίοι ήταν κλινικά σταθεροί μετά από 5-12 ημέρες αρχικής θεραπείας με παρεντερική ηπαρίνη UFH ή HMMB (ενοξαπαρίνη). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα έλαβε rivaroxaban, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε βαρφαρίνη, για 3-12 μήνες. Στη μελέτη εντάχθηκαν 45 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στις εξής δύο ομάδες θεραπείας: 21 με rivaroxaban και 24 με βαρφαρίνη. Δεν υπήρξαν μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και κανένας από τους ασθενείς και των δύο ελεγχόμενων ομάδων δεν εμφάνισε υποτροπή θρόμβωσης. Συνεπώς, καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δεν υπήρξε μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων θεραπείας. Οι ερευνητές της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που διαφαίνεται ότι το rivaroxaban είναι μια καλή και ασφαλής θεραπευτική επιλογή για

τη ΘΕΦ, μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες απαιτούνται, ώστε να κατοχυρωθεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, στους βασικούς περιορισμούς της μελέτης ανήκει το γεγονός ότι πρόκειται για μελέτη παρατήρησης, προερχόμενη μόνο από ένα κέντρο.

Πολύ πρόσφατα, μόλις το Μάρτιο του 2021 οι Powell και συν. (Powell και συν., 2021) δημοσίευσαν μια αμερικάνικη μελέτη για τη χρήση των αναστολέων Χα - DOAC, ως θεραπεία της ΘΕΦ. Στόχος της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του rivaroxaban ή apixaban, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ή την HMMB (ενοξαπαρίνη) ως μακροπρόθεσμη αντιπηκτική θεραπεία για ασθενείς με ΘΕΦ. Συγκρίθηκαν ασθενείς που έλαβαν: βαρφαρίνη, ενοξαπαρίνη (HMMB) ή από του στόματος αναστολέα του παράγοντα Χα, ως αντιπηκτική θεραπεία συντήρησης (δευτερογενή πρόληψη). Συγκεκριμένα, η αντιπηκτική θεραπεία περιλάμβανε είτε ηπαρίνη (UFH), είτε ενοξαπαρίνη (HMMB) για την οξεία θεραπεία, ακολουθούμενη είτε από βαρφαρίνη, ενοξαπαρίνη, ή από του στόματος αναστολέα παράγοντα Χα (rivaroxaban ή apixaban) για μακροχρόνια θεραπεία. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν για την οξεία θεραπεία της ΘΕΦ, ενδοφλέβια UFH ή HMMB, και κατόπιν μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία, χρησιμοποιώντας βαρφαρίνη ή HMMB για 3-12 μήνες (Saposnik και συν., 2011), (Ferro και συν., 2017). Η βαρφαρίνη συστήνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους περισσότερους ασθενείς, εκτός από περίπτωση κύησης/λοχείας και ορισμένους παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους η HMMB είναι η προτιμώμενη εναλλακτική λύση. Ωστόσο, γενικά για τη θεραπεία της ΘΕΦ, οι αναστολείς Χα μπορεί να αποτελούν μια εναλλακτική επιλογή θεραπείας. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 119 ασθενείς: 89 ασθενείς έλαβαν βαρφαρίνη, 11 ενοξαπαρίνη και 19 από του στόματος αναστολέα παράγοντα Χα (επτά με apixaban και δώδεκα με rivaroxaban). Οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν συμπερασματικώς, ότι αν και το μέγεθος του δείγματος είναι περιορισμένο, τα ευρήματα δείχνουν ότι οι από του στόματος αναστολείς του παράγοντα Χα είναι μια λογική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΘΕΦ, καθώς δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, ως προς τα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Αξίζει να σημειωθεί, βεβαίως, ότι η συγκεκριμένη μελέτη διαθέτει το μεγαλύτερο, έως τώρα, δείγμα ασθενών σε σύγκριση με πιο πρώιμες σχετικές μελέτες. Ωστόσο, μειονέκτημα της μελέτης θεωρείται ο μη-ελεγχόμενος και αναδρομικός της

σχεδιασμός και ότι είναι μονοκεντρική μελέτη. Παρόλο, που στα πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά διαφορές, παρατηρήθηκε μια πιο επίμονη συμπτωματολογία στους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη, υποδηλώνοντας μια πιθανή βελτίωση στην ανάρρωση των ασθενών που έλαβαν από του στόματος αναστολέα του παράγοντα Xa. Αυτό το εύρημα δεν προκαλεί φυσικά έκπληξη, καθώς, ήδη πιο πρώιμα δημοσιευμένες μελέτες για τα DOAC σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και οξεία φλεβική θρομβοεμβολή αναφέρουν, επίσης, μεγαλύτερη ασφάλεια με λιγότερα αιμορραγικά συμβάματα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (Agnelli και συν., 2013), (Granger και συν., 2011), (Patel και συν., 2011), (Weycker και συν., 2018).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καμία τυχαιοποιημένη μελέτη, που να συγκρίνει τα διαφορετικά DOAC μεταξύ τους, ως θεραπεία της ΘΕΦ. Επομένως, προς το παρόν δεν είναι δυνατή και καμία επίσημη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που να συγκρίνει τα διαφορετικά DOAC και, προφανώς, καμία επίσημη σύσταση για το ποιο DOAC προτιμάται ως αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο στη θεραπεία της ΘΕΦ. Έως τώρα, μόνο το dabigatran συγκρίθηκε, όμως, με ανταγωνιστή βιταμίνης K (βαρφαρίνη) στη μοναδική δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που εξετάζει συγκεκριμένα τη ΘΕΦ (Ferro και συν., 2018).

Επί του παρόντος, υπάρχουν μόνο δύο προοπτικές κλινικές μελέτες προς αξιολόγηση της χρήσης DOAC για θεραπεία ΘΕΦ (RE-SPECT CVT) (Ferro και συν., 2019), η οποία αναφέρθηκε και σχολιάστηκε εκτενώς προηγουμένως, και η πολυκεντρική μελέτη SECRET (Study of Rivaroxaban for CeREbral Venous Thrombosis), η οποία προέρχεται από τον Καναδά και είναι επί του παρόντος σε εξέλιξη. Η SECRET μελέτη του rivaroxaban για τη θεραπεία της ΘΕΦ είναι μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη φάσης II. Η μελέτη θα αξιολογήσει την ασφάλεια του rivaroxaban, σε σύγκριση με το “πρότυπο” θεραπείας [UFH ή HMMB, με μετάβαση στη βαρφαρίνη με στόχο: INR 2-3, ή συνεχής HMMB] για ΘΕΦ. Οι ερευνητές της μελέτης στοχεύουν να εντάξουν 380 ασθενείς από διάφορα (17 συνολικά) κέντρα Εγκεφαλικών Επεισοδίων για σύγκριση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με τη βαρφαρίνη ή την HMMB, αλλά και τη σύγκριση της ποιότητας ζωής και των οικονομικών επιπτώσεων, μεταξύ των δύο ελεγχόμενων

ομάδων. Κατά την πιλοτική φάση, 50 ενήλικες ασθενείς εντός 2 εβδομάδων από τη συμπτωματική διάγνωση της ΘΕΦ θα τυχαιοποιηθούν για να λάβουν rivaroxaban (20 mg ημερησίως), έναντι της “τυπικής” αντιπηκτικής αγωγής (βαρφαρίνη ή HMMB). Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ορίστηκε συνολικά για 1 έτος. Η εφικτότητα της πρόσληψης στη μελέτη θα δοκιμαστεί κατά τη διάρκεια της αρχικής πιλοτικής φάσης και τα αποτελέσματα θα βελτιωθούν για μια μελλοντική δοκιμή Φάσης III. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη SECRET δεν θα είναι διαθέσιμα προς δημοσίευση νωρίτερα από το 2023 (University of British Columbia, 2020).

Το 2020 δημοσιεύθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με σκοπό τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των DOAC σε σχέση με τους ανταγωνιστές βιταμίνης K για τη μακροχρόνια θεραπεία, μετά την οξεία φάση, σε ασθενείς με ΘΕΦ (Lee και συν., 2020). Συνολικά, περιλήφθηκαν έξι μελέτες (μία τυχαιοποιημένη μελέτη και πέντε μελέτες παρατήρησης), οι οποίες περιλάμβαναν συνολικά 412 ασθενείς (ηλικιακό εύρος: 16-83 ετών). Η περίοδος παρακολούθησης ήταν για 3-11 μήνες. 261 ασθενείς έλαβαν ανταγωνιστή βιταμίνης K και 151 ασθενείς DOAC (9 apixaban, 58 rivaroxaban, 71 dabigatran). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία γεφύρωσης με HMMB πριν από τη μετάβαση σε ανταγωνιστή βιταμίνης K ή DOAC. Η αποτελεσματικότητα των DOAC κρίθηκε παρόμοια με εκείνη των ανταγωνιστών βιταμίνης K, όσον αφορά την επανασηραγγοποίηση (RR 1.02, 95% CI 0,89-1,16) και την άριστη λειτουργική αποκατάσταση μετρούμενη με το mRS: <2 (RR 1,02, 95% CI 0,93-1,13). Ο κίνδυνος υποτροπής θρόμβωσης ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ελεγχόμενων ομάδων (RR 0,94, 95% CI 0,08-11,89). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOAC εκδήλωσαν λιγότερες μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με τον ανταγωνιστή βιταμίνης K, χωρίς, ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά (RR 0,44, 95% CI 0,12-1,59). Βασικός περιορισμός της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης είναι ο μικρός αριθμός των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια και εντάχθηκαν για ανάλυση και μόλις μία από αυτές ήταν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, ενώ όλες οι υπόλοιπες ήταν μελέτες παρατήρησης. Οι συγγραφείς της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης καταλήγουν ότι υπάρχουν ενθαρυντικά προκαταρκτικά στοιχεία, τα οποία υποστηρίζουν τα DOAC ως μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική εναλλακτική έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης K. Ωστόσο, χρειάζονται τα αποτελέσματα μελλοντικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, για περαιτέρω υποστήριξη των αποτελεσμάτων της μετα-

ανάλυσης και για την τελική επικύρωση της χρήσης των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ.

Πολύ πρόσφατα, τον Ιανουάριο 2021, δημοσιεύθηκε μια δεύτερη συστηματική ανασκόπηση (Bose και συν., 2021), σχετικά με τη χρήση των DOAC ως θεραπεία στη ΘΕΦ. Συμπεριέλαβε όλες τις δημοσιευμένες, έως τώρα, μελέτες ασθενών με ΘΕΦ που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικώς με χρήση DOAC. Συνολικά, 33 μελέτες πληρούσαν κριτήρια ένταξης (μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, πέντε μελέτες παρατήρησης και 27 σειρές-ασθενών ή περιπτώσεις-ασθενών). 279 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOAC για ΘΕΦ: 41% dabigatran, 47% rivaroxaban, 10% apixaban και 2% edoxaban, και 315 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τυπική αντιπηκτική θεραπεία (ηπαρίνη-VKA). Οι ελεγχόμενες ομάδες έδειξαν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου σε χορήγηση DOAC και στην “τυπική” αντιπηκτική αγωγή (RR 2.12, 95% CI 0.29 έως 15.59). Εμφάνιση νέας ενδοκράνιας αιμορραγίας εκδηλώθηκε σε δύο (0,7%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DOAC και υποτροπή ΘΕΦ εμφανίστηκε σε τέσσερις ασθενείς (1,5%). Ευνοϊκό mRS (0-2) αναφέρθηκε στο 94% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με DOAC, πιο πιθανό από την τυπική αντιπηκτική θεραπεία σε μελέτες παρατήρησης (RR 1.13, 95% CI 1,02 έως 1,25). Με βάση τη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση, τα έως τώρα, δεδομένα που διαθέτει η επιστημονική κοινότητα για τη χρήση DOAC σε ΘΕΦ είναι μάλλον περιορισμένα. Από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες υποδηλώνεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των DOAC, αν και υπάρχει μεγάλη ποικιλία στο σχεδιασμό, στη διάρκεια και στη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην κάθε μελέτη. Ο χρόνος έναρξης του DOAC μετά από την οξεία αντιπηκτική θεραπεία με UFH ή HMMB κυμάνθηκε από 5-15 ημέρες για την RCT και από 3-12 ημέρες για τις μελέτες παρατήρησης. Όσον αφορά τις περιγραφικές μελέτες είχαν μεγαλύτερη μεταβλητότητα στο χρόνο έναρξης DOAC, που κυμάνθηκε από οξεία μετά τη διάγνωση ΘΕΦ, έως και 3 μήνες, καθιστώντας τις όποιες συγκρίσεις πραγματικά δύσκολες, έως αδύνατες. Η δοσολογία χορήγησης του DOAC παρουσίαζε, επίσης, μεγάλη ποικιλία, με τη δόση του dabigatran να κυμαίνεται από 75 mg έως 150 mg bid (Wasay και συν., 2019) και τη δόση του rivaroxaban μεταξύ 5-20 mg ημερησίως. Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζει, λοιπόν, ότι απαιτούνται περαιτέρω μελλοντικές κλινικές μελέτες, ώστε να επικυρωθούν αυτά τα ευρήματα, αλλά και να καθοριστεί η βέλτιστη θεραπεία (είδος, δόση, διάρκεια αγωγής) όσον

αφορά τα DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ. Μια σχετικά πρόσφατη έρευνα από Καναδούς ιατρούς (Field και συν., 2017) υποδηλώνει ένα έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον για τη χρήση των DOAC για τη θεραπεία ΘΕΦ και ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός σχετικών μελετών επιβεβαιώνουν αυτήν την τάση. Ωστόσο, επί του παρόντος, οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν τη χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ, παρά τα όποια πιθανά πλεονεκτήματα από τη χρήση τους.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα δεν φαίνεται να έχουν καμία θέση στη θεραπεία της ΘΕΦ (οξεία ή χρόνια φάση). Δεν υπάρχει καμία μελέτη παρατήρησης ή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η οποία να αξιολογεί το ρόλο της ασπιρίνης ή άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στη διαχείριση της ΘΕΦ. Συνεπώς, δεν γίνεται καθόλου αναφορά για τη χρήση αντιαιμοπεταλικών φαρμάκων στη θεραπεία της ΘΕΦ στις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (ευρωπαϊκές και αμερικάνικες).

Όλο και περισσότεροι ασθενείς με ΘΕΦ αντιμετωπίζονται με τοπική ενδοαγγειακή θρομβόλυση (ουροκινάση ή rtPA). Ωστόσο, είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια η σχέση οφέλους-κινδύνου της συγκεκριμένης θεραπείας. Από όσα αναφέρονται, η τοπική θρομβόλυση φαίνεται να αποκαθιστά τη φλεβική αιματική ροή ταχύτερα και συχνότερα από ό,τι μόνο με χορήγηση ηπαρίνης. Δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις όμως, ότι η αποτελεσματικότητα είναι καλύτερη, και επίσης, ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος, τουλάχιστον, όταν προϋπάρχουν ήδη από την αρχή της διάγνωσης αιμορραγικά στοιχεία κοντά στο έμφρακτο. Επομένως, προς το παρόν, δεν υπάρχει επιστημονική τεκμηρίωση που να προτείνει την τοπική θρομβόλυση ως θεραπεία εκλογής για την αρχική αντιμετώπιση της ΘΕΦ κατά την οξεία φάση. Η ενδοαγγειακή θεραπεία με θρομβολυτικό παράγοντα ή με μηχανική εκτομή του θρόμβου, ίσως όμως να ενδείκνυται σε ιδιαίτερα επιβαρυσμένους ασθενείς (με ταχεία επιδείνωση κλινικής εικόνας υπό αντιπηκτική αγωγή ή με μειωμένο επίπεδο συνείδησης).

Μια αμερικάνικη, μη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης συνέκρινε την τοπική θρομβόλυση (με ουροκινάση) με τη συστηματική χορήγηση ηπαρίνης ως θεραπεία σε ΘΕΦ (Wasay και συν., 2001). Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη 40 ασθενών με ΘΕΦ. Είκοσι ασθενείς έλαβαν θρομβόλυση και, ακολούθως, συστηματική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη. Οι υπόλοιποι 20 ασθενείς έλαβαν μόνο

συστηματική χορήγηση ηπαρίνης. Όλοι οι ασθενείς της ομάδας θρομβόλυσης και 16 ασθενείς της ομάδας ηπαρίνης, έλαβαν στη συνέχεια μακροπρόθεσμα από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (βαρφαρίνη), αλλά τα στοιχεία για την ακριβή διάρκεια αυτής της αγωγής δεν είναι διαθέσιμα από τους συγγραφείς. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανάμεσα στις δύο ελεγχόμενες ομάδες, δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά. Η νευρολογική λειτουργία προ της έναρξης θεραπείας ήταν χειρότερη στην ομάδα της θρομβόλυσης από ό,τι στην ομάδα ηπαρίνης, αλλά χωρίς να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η νευρολογική λειτουργία στο εξιτήριο ήταν καλύτερη στην ομάδα θρομβόλυσης από ό,τι στην ομάδα ηπαρίνης, με στατιστικώς σημαντική διαφορά. Οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν 10% στην ομάδα θρομβόλυσης (υποδόριο αιμάτωμα, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία) και καμία στην ομάδα ηπαρίνης ($p= 0,49$). Τρεις ασθενείς από την ομάδα ηπαρίνης εμφάνισαν επιπλοκές της υποκείμενης νόσου. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος σε καμία από τις δύο ελεγχόμενες ομάδες και η διάρκεια της ενδοανοσοκομειακής παραμονής ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων ($p= 0,79$). Με την παρούσα μελέτη οι ερευνητές καταλήγουν ότι η τοπική θρομβόλυση με ουροκινάση είναι αρκετά καλά ανεκτή και μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από την αντιπηκτική αγωγή (συστηματική χορήγηση ηπαρίνης). Βασικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι η στατιστική ανάλυση αφορά τη χρονική περίοδο μόνο έως το εξιτήριο (δηλαδή είναι αρκετά σύντομη), η οποία έδειξε βελτιωμένο αποτέλεσμα για τους ασθενείς που έλαβαν τοπική θρομβόλυση με ουροκινάση. Δεν είναι γνωστό, όμως, εάν η ομάδα της ηπαρίνης πέτυχε την ίδια μακροπρόθεσμη (μήνες ή χρόνια αργότερα) νευρολογική έκβαση με την ομάδα της θρομβόλυσης. Επομένως, μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που να συγκρίνει αυτές τις δύο θεραπείες στη ΘΕΦ πιο μακροπρόθεσμα θεωρείται δικαιολογημένη.

Μέχρι σήμερα, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τη θρομβόλυση με τη χορήγηση ηπαρίνης δεν υπάρχουν, πέραν από τη μελέτη TO-ACT (Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis) (Coutinho και συν., 2020). Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοαγγειακής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή ΘΕΦ και με υψηλό κίνδυνο κακής έκβασης. Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι η ενδοαγγειακή θεραπεία δεν βελτίωσε τη λειτουργική έκβαση των ασθενών (mRS: 0-1) σε 1 έτος, σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων που έλαβαν αποκλειστικά αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη. Το ποσοστό

θανάτων ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενδοαγγειακή θεραπεία, ενώ η συχνότητα νέων συμπτωματικών ενδοκράνιων αιμορραγιών, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα παρέμβασης, παρά στην ομάδα ελέγχου, αλλά και για τα δύο ευρήματα οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Αυτά τα “ουδέτερα” αποτελέσματα της μελέτης TO-ACT δεν πρέπει, ωστόσο, να ερμηνευθούν ως οριστική απόδειξη ότι η ενδοαγγειακή θεραπεία κρίνεται ως αναποτελεσματική θεραπεία στη ΘΕΦ. Ενδεχομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η ενδοαγγειακή θεραπεία να είναι αποτελεσματική σε μια ειδική υποομάδα ασθενών (π.χ.: σε κώμα στην οξεία φάση), επειδή ο αριθμός τέτοιων ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης ήταν μικρός. Στους περιορισμούς της μελέτης ανήκει και το γεγονός ότι η μελέτη διέθετε σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος (67 ασθενείς).

Συνεπώς, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η κλινική έκβαση με ενδοαγγειακή θρομβόλυση είναι καλύτερη έναντι της αντιπηκτικής θεραπείας αποκλειστικά μόνο με ηπαρίνη. Επί του παρόντος, η τοπική θρομβόλυση μπορεί, συνεπώς, να αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς “υψηλού κινδύνου” για κακή έκβαση, παρά τη χορηγηθείσα αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη. Σύμφωνα με την ISCVT το κώμα κατά την εισαγωγή και η θρόμβωση του εν τω βάθει εγκεφαλικού φλεβικού συστήματος αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για δυσμενή κλινική έκβαση και σε αυτές τις ειδικές περιπτώσεις, ίσως, η θρομβόλυση αποτελεί μια καλή θεραπευτική επιλογή κατά την οξεία φάση. Μια συστηματική ανασκόπηση 169 ασθενών με ΘΕΦ προτείνει πιθανό κλινικό όφελος της θρομβόλυσης, όταν χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή κλινική εικόνα (Canhao και συν., 2003). Η θρομβόλυση σχετίζεται με σημαντική επίπτωση σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκράνιας αιμορραγίας, που σαφώς επηρεάζουν αρνητικά την τελική έκβαση των ασθενών. Η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Κοινοτήτων (EFNS) δηλώνει ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την υποστήριξη (τοπικής ή συστηματικής) θρομβόλυσης στη ΘΕΦ. Επί του παρόντος, σε συμφωνία με τα ανωτέρω, η BCSH συνιστά η θρομβόλυση να χρησιμοποιείται ως έσχατη λύση, όταν η κλινική επιδείνωση συνεχίζεται παρά τη χρήση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής, εκτός φυσικά, εάν η κύρια αιτία επιδείνωσης αποδίδεται αποκλειστικά στην ενδοκράνια αιμορραγία (Tait και συν., 2012). Σε πλήρη συμφωνία, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικάνικης Εταιρείας Εγκεφαλικών

συνιστούν να λαμβάνεται υπόψη η ενδοαγγειακή θεραπεία μόνο για ασθενείς που επιδεινώνονται παρά τη χορήγηση θεραπείας με αντιπηκτικό (Saposnik και συν., 2011).

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος, επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση θρομβολυτικής αγωγής σε ασθενείς με ΘΕΦ, καθώς υπάρχει μόλις μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη που να συγκρίνει την ηπαρίνη με την θρομβόλυση. Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η θρομβόλυση υπερτερεί έναντι της θεραπείας με ηπαρίνη ως προς την κλινική έκβαση. Σε περίπτωση, όμως, που οι ασθενείς παρουσιάζουν κλινική επιδείνωση παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή, η θρομβόλυση μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή σε επιλεγμένες, βαρύτερες περιπτώσεις. Οι Frey και συν. (Frey και συν., 1999) μελέτησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τοπικής (ενδο-θρομβικής) θρομβόλυσης με rtPA και ενδοφλέβια ηπαρίνη σε ασθενείς με ΘΕΦ. Η πιο σημαντική παρατήρηση ασφάλειας από αυτήν τη μελέτη σχετίζεται στην πιθανότητα ότι η θεραπεία προκάλεσε ή συνέβαλε στην αιμορραγική επιδείνωση σε δύο από τους 12 ασθενείς της μελέτης. Δεν μπορεί, ωστόσο, να ειπωθεί με σαφήνεια, εάν η επιδείνωση σε αυτούς τους ασθενείς ήταν απλώς συνέπεια της φυσικής εξέλιξης της βλάβης και δεν μπορεί να γίνει διαφοροποίηση μεταξύ της επίδρασης της ηπαρίνης έναντι του rtPA ως βασική αιτία επιδείνωσης. Ωστόσο, φαίνεται μάλλον λογικό να υποτεθεί ότι το rtPA μπορεί να έχει συμβάλει στην αιμορραγική επιδείνωση. Προς το παρόν, ένα σημαντικό προγνωστικό στοιχείο για την εξέταση αυτής της θεραπείας είναι ότι η παρουσία εκτεταμένης αιμορραγίας (περίπου 14 ml σε αξονική τομογραφία), πιθανότατα, υποδηλώνει αντένδειξη για τη χρήση του rtPA. Η συγκεκριμένη θεραπεία φαίνεται να είναι ασφαλής σε ασθενείς χωρίς έκδηλη αιμορραγία προ της θεραπείας και έχει συσχετιστεί με ταχεία αποκατάσταση φλεβικής ροής και βελτίωση κλινικής έκβασης. Το ISCVT αναγνώρισε το κώμα κατά την εισαγωγή και τη θρόμβωση στο εν τω βάθει εγκεφαλικό φλεβικό δίκτυο, ως παράγοντες κινδύνου κακής έκβασης σε θεραπεία θρομβόλυσης. Παραμένει ασαφές ποια είναι η βέλτιστη: α) φαρμακευτική ουσία (ουροκινάση ή rtPA), β) η ακριβής δοσολογία, γ) η οδός (συστηματική ή τοπική), και δ) η μέθοδος χορήγησης (επαναλήψεις bolus έγχυσης ή αρχική bolus ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση).

Επιπλέον, η βέλτιστη μακροχρόνια αντιπηκτική θεραπεία (μετά την οξεία φάση ΘΕΦ) δεν έχει καθοριστεί επακριβώς. Επί του παρόντος, οι ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη) συνιστώνται από κατευθυντήριες οδηγίες, παρά το γεγονός

ότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με αποδεικτικά στοιχεία ανωτερότητας ή μη κατωτερότητάς τους έναντι της UFH ή της HMMB. Τα τελευταία έτη, έχουν καταστεί σαφή τα πλεονεκτήματα των DOAC έναντι της βαρφαρίνης (λιγότερες προσαρμογές της δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και τροφίμων, δεν απαιτείται παρακολούθηση με τακτικό έλεγχο INR, η διαθεσιμότητα των αντιδότην/παραγόντων αναστροφής κ.α.). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί σε μία κλινική μελέτη (Ferro και συν., 2019) ότι ακόμη και όταν παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη για ΘΕΦ, ήταν στο θεραπευτικό εύρος INR μόνο το 66% αυτών. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι, ίσως, μια καλύτερη αντιπηκτική αγωγή μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση DOAC.

Η βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής μετά την οξεία φάση ΘΕΦ είναι, επίσης, ασαφής. Μια έρευνα μεταξύ ιατρών με ενδιαφέρον για τη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα, έδειξε αρκετές παραλλαγές της καθημέρα κλινικής πράξης: το 13% των ιατρών χρησιμοποίησε αντιπηκτική αγωγή μόνο για τρεις μήνες, 64% για έξι μήνες και 20% για 12 μήνες (Coutinho και συν., 2011).

Το αντιπηκτικό μπορεί να χορηγηθεί για 3 μήνες, εάν η ΘΕΦ είναι δευτερογενής, λόγω ενός σαφούς παροδικού παράγοντα κινδύνου, για 6-12 μήνες σε ασθενείς με “ιδιοπαθή” ΘΕΦ (όπου δεν αναγνωρίζεται κάποιος σαφής θρομβωτικός παράγοντας κινδύνου), καθώς, και σε περιπτώσεις ασθενών με ήπια κληρονομική θρομβοφιλία. Η σκέψη για επ’ αόριστον αντιπηκτική αγωγή πρέπει να εξεταστεί στην περίπτωση ασθενών με δύο ή περισσότερα επεισόδια ΘΕΦ και σε ασθενείς με ένα μόνο επεισόδιο και συνυπάρχουσα σοβαρή κληρονομική θρομβοφιλία (Einhauptl και συν., 2006). Ελλείψει τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών, η απόφαση για τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας πρέπει, μάλλον, να εξατομικεύεται, βάσει κληρονομικών και λοιπών παραγόντων κινδύνου και, παράλληλα, να συνεκτιμώνται και πιθανοί συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας από μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Τακτικές επισκέψεις παρακολούθησης πρέπει να πραγματοποιούνται μετά τον τερματισμό της αντιπηκτικής αγωγής και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πιθανά πρώιμα συμπτώματα, τα οποία, ίσως, υποδηλώνουν πιθανή υποτροπή ΘΕΦ (π.χ.: κεφαλαλγία). Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση UFH ή HMMB, ακολουθούμενης από τουλάχιστον 3-6 μήνες από του στόματος αντιπηκτική θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνη Κ για τους περισσότερους ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο ΘΕΦ (Sacco και συν., 2006),

(Einhaupl και συν., 2010). Η βέλτιστη διάρκεια από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μετά την οξεία φάση παραμένει ασαφής και, επί του παρόντος, η μοναδική σχετική μελέτη, που ήδη εξελίσσεται, είναι η EXCOA-CVT (EXtending oral antiCOAgulation treatment after acute cerebral vein thrombosis) (Miranda και συν., 2018). Η συγκεκριμένη μελέτη προσπαθεί να αξιολογήσει σε περιστατικά ΘΕΦ, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας πολιτικής βραχυπρόθεσμης αντιπηκτικής θεραπείας (3-6 μηνών), έναντι μιας πιο μακροπρόθεσμης (12 μηνών). Πρόκειται για μια διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη (ISRCTN25644448). Επιλέξιμοι κρίνονται ασθενείς ενήλικες, κλινικώς σταθεροί και με απεικονιστικά επιβεβαιωμένη ΘΕΦ εντός 30 ημερών, ώστε να ξεκινήσουν τη συντηρητική αντιπηκτική θεραπεία, αφού παρέλθει η οξεία φάση. Ασθενείς που κρίνονται ότι διαθέτουν οποιοδήποτε λόγο (π.χ.: ΑΦΣ, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C ή πρωτεΐνης S, ομόζυγος παράγοντας V Leiden ή μετάλλαξη προθρομβίνης -G20210A ή διπλές ετεροζυγωτίες), ώστε να λάβουν με απόλυτη ένδειξη μόνιμη αντιπηκτική αγωγή αποκλείονται από τη συγκεκριμένη μελέτη. Όλοι οι τύποι αντιπηκτικών (ανταγωνιστές βιταμίνης K ή HMMB) θα γίνονται δεκτοί, εφόσον όμως, αυτά χορηγούνται σε ορθές (θεραπευτικές) δόσεις. Η παρακολούθηση των ασθενών είναι προκαθορισμένη στους 6, 12 και 24 μήνες. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας είναι οποιοδήποτε συμπτωματικό και επιβεβαιωμένο θανατηφόρο/μη θανατηφόρο φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο (υποτροπιάζουσα ΘΕΦ ή μη εγκεφαλική φλεβική θρομβοεμβολική εκδήλωση). Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ασφάλειας περιλαμβάνουν το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία και τα αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια θεραπείας. Η συγκεκριμένη μελέτη, πρακτικά, ανταποκρίνεται σε ένα υπαρκτό κενό γνώσης στη “μετα-οξεία” διαχείριση ασθενών με ΘΕΦ, με σύγκριση βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης αντιπηκτικής για την πρόληψη της υποτροπής των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Ασφαλώς υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη μελέτη μας. Αρχικά, αναγνωρίζεται ότι ένας σχετικά μικρός αριθμός μελετών ανταποκρινόταν στα κριτήρια επιλεξιμότητας για ένταξη στη συστηματική ανασκόπηση. Οι περισσότερες μελέτες ήταν μελέτες παρατήρησης (και μάλιστα σχεδόν οι μισές ήταν αναδρομικού χαρακτήρα), ενώ αναγνωρίστηκαν ελάχιστες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Είναι γνωστό ότι οι αναδρομικές μελέτες είναι επιρρεπείς σε bias. Γενικά, οι μελέτες στο σύνολό τους παρουσίαζαν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους στο σχεδιασμό, στα

κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού, καθώς και στην αντιπηκτική αγωγή που χρησιμοποιούσαν (είδος φαρμάκου, δοσολογία, διάρκεια αγωγής).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ - 5

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων δημοσιευμένων μελετών που εντάχθηκαν στην παρούσα εργασία, σχετικά με το θέμα της αντιθρομβωτικής αγωγής στη θεραπεία της θρόμβωσης των εγκεφαλικών φλεβών (ΘΕΦ), προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

- Η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία της ΘΕΦ, όσον αφορά το είδος της αντιπηκτικής αγωγής, παραμένει, επί του παρόντος, ασαφής και αμφιλεγόμενη, διότι δεν υπάρχουν αρκετές, σχετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από χαμηλής ποιότητας μελέτες (π.χ.: σειρές ασθενών).
- Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα, έως τώρα, δεδομένα από δημοσιευμένες μελέτες (που προέρχονται από έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, εννέα προοπτικές μελέτες παρατήρησης, εννέα αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, μία μελέτη παρατήρησης με συνδυασμό αναδρομικού και προοπτικού χαρακτήρα), η αντιπηκτική θεραπεία για ΘΕΦ, φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή, καθώς, συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου θανάτου, υποτροπής θρομβοεμβολικού επεισοδίου και μείζονος αιμορραγίας.
- Η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΘΕΦ κατά την οξεία φάση, βελτιώνει την κλινική έκβαση σε σύγκριση με την πλήρη απουσία χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. Υπάρχουν μόνο δύο σχετικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και ορισμένες μελέτες παρατήρησης (τόσο προοπτικές, όσο και αναδρομικές). Οι ασθενείς στις περισσότερες μελέτες έλαβαν αντιπηκτική θεραπεία με ενδοφλέβια UFH ή υποδόρια HMMB κατά την οξεία φάση. Τα ποσοστά θανάτου ήταν χαμηλά, περίπου, 10%, συχνά λόγω της υποκείμενης νόσου (π.χ.: κακοήθεια) και σπάνια λόγω ενδοκράνιας αιμορραγίας. Η πλειοψηφία των ασθενών ανέκτησε πλήρως τη νευρολογική λειτουργία και ελάχιστοι έμειναν ανάπηροι και με εξάρτηση. Από μια μετέπειτα μετα-ανάλυση των δύο ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών φάνηκε ότι η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη (UFH ή HMMB), συσχετίστηκε με μείωση κινδύνου θανάτου και με ελάττωση δυσμενούς έκβασης, χωρίς όμως, η διαφορά να φτάσει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Στις τελευταίες κατευθυντήριες

οδηγίες των European Stroke Organization και European Academy of Neurology του 2017, για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ, η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων κρίθηκε ως “Μέτρια”, επειδή οι συγκεκριμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διέθεταν μέτριο κίνδυνο μεροληψίας (risk of bias). Συστήνεται, λοιπόν, η θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οξεία ΘΕΦ να γίνεται με ηπαρίνη σε θεραπευτική δόση. Αυτή η σύσταση ισχύει, ακόμα, και για ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία κατά την έναρξη της νόσου. (*Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: “Μέτρια”. Ισχύς σύστασης: “Ισχυρή”*). Στο ίδιο μήκος κύματος και οι αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες (American College of Chest Physicians - ACCP) προτείνουν ότι σε ασθενείς με ΘΕΦ να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή, έναντι της μη αντιπηκτικής θεραπείας, κατά την οξεία και χρόνια φάση (*Βαθμός σύστασης: 2C*).

- Η αντιπηκτική θεραπεία με ηπαρίνη δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΘΕΦ και συνυπάρχοντα αιμορραγικά έμφρακτα, αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μεγάλης έκτασης αιμορραγικά έμφρακτα, εν τω βάθει εντόπιση εγκεφαλικού φλεβικού εμφράκτου ή/και κώμα κατά την οξεία φάση, λόγω του δυνητικού κινδύνου επιδείνωσης της ενδοκράνιας αιμορραγίας.

- Ένα άλλο ερώτημα που προκύπτει είναι εάν σε ασθενείς με οξεία ΘΕΦ, η ΗΜΜΒ βελτιώνει την κλινική έκβαση περισσότερο σε σύγκριση με την UFH. Σχετικά με αυτό το θέμα υπάρχουν δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και δύο προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Η μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη που συνέκρινε την ΗΜΜΒ με την UFH, κατέληξε σε αυξημένα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας, με στατιστικώς σημαντική διαφορά, στους ασθενείς που λάμβαναν UFH. Επιπρόσθετα, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΗΜΜΒ είχαν πλήρη ανάρρωση μετά 3 μήνες σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν UFH, χωρίς όμως το αποτέλεσμα να αγγίζει επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Τρεις ασθενείς της ομάδας UFH, εκδήλωσαν μείζονα (εξωκράνιο) αιμορραγία, σε σύγκριση με κανέναν ασθενή από το σκέλος της ΗΜΜΒ. Αυτή η κλινική μελέτη χαρακτηρίζεται από αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς (μικρό μέγεθος δείγματος, έλλειψη απόκρυψης φαρμάκου μελέτης, αδυναμία διενέργειας επαναληπτικού απεικονιστικού ελέγχου). Στη δεύτερη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ΗΜΜΒ και της UFH στη θεραπεία ασθενών με ΘΕΦ, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες [υποδόρια ΗΜΜΒ (ενοξαπαρίνη) και ενδοφλέβια UFH]. Οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν ότι τόσο

αποτελεσματικότητα, όσο και η ασφάλεια της HMMB και της UFH σε ασθενείς με ΘΕΦ είναι παρόμοιες. Ωστόσο, και η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς (μικρό μέγεθος δείγματος, σύντομη διάρκεια παρακολούθησης, μονοκεντρική μελέτη, έλλειψη ομάδας εικονικού φαρμάκου). Οι δύο σχετικές μη-τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες παρατήρησης προτείνουν, επίσης, ότι η HMMB σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα από την UFH και λιγότερες νέες ενδοκράνιες αιμορραγίες. Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των European Stroke Organization και European Academy of Neurology του 2017, για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ, η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων κρίθηκε χαμηλή, επειδή οι δημοσιευμένες σχετικές μελέτες είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας. Δίδεται ως σύσταση, λοιπόν, ότι για τη θεραπεία ασθενών με οξεία ΘΕΦ, προτείνεται η αντιπηκτική αγωγή με HMMB έναντι της UFH. Η συγκεκριμένη σύσταση, φυσικά, δεν ισχύει για ασθενείς με αντένδειξη για να λάβουν HMMB (π.χ.: νεφρική ανεπάρκεια) ή καταστάσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή του αντιπηκτικού (π.χ.: ασθενείς, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε νευροχειρουργική παρέμβαση), (Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: “Χαμηλή”. Ισχύς σύστασης: “Αδύναμη”).

- Δεν υπάρχει καμία μελέτη παρατήρησης ή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η οποία να αξιολογεί το ρόλο της ασπιρίνης ή άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στη διαχείριση της ΘΕΦ. Συνεπώς, δεν γίνεται καθόλου αναφορά για τη χρήση αντιαιμοπεταλικών φαρμάκων στη θεραπεία της ΘΕΦ στις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

- Ένα άλλο αντικείμενο που αξίζει περαιτέρω μελέτη και έρευνα είναι η συνολική διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής μετά το αρχικό οξύ επεισόδιο ΘΕΦ. Μετά την αρχική παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, από του στόματος αντιπηκτικά (ανταγωνιστές βιταμίνης K) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για 3-12 μήνες ή για πιο παρατεταμένες περιόδους σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοφιλία (π.χ.: έλλειψη πρωτεΐνης C, S και αντιθρομβίνης, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενεργός καρκίνος). Δεν υπάρχουν, όμως, επαρκή δεδομένα σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια για την από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΘΕΦ, καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες ή μελέτες περιπτώσεων-ασθενών, που να αξιολογούν τη βέλτιστη διάρκεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΘΕΦ ή/και ΦΘΝ. Αντλώντας γνώση, αποκλειστικά, από τα δεδομένα της εξωεγκεφαλικής

φλεβικής θρόμβωσης, σε ασθενείς με πρώτο προκλητό επεισόδιο ΘΕΦ (απότοκο ενός παροδικού παράγοντα κινδύνου), μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για 3 μήνες. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΘΕΦ, καθώς και σε περιπτώσεις μέτριας κληρονομικής θρομβοφιλίας, μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για 6–12 μήνες. Επ’ αόριστον αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με δύο ή περισσότερα επεισόδια ΘΕΦ, καθώς, και σε ασθενείς στους οποίους αναγνωρίζεται κάποια σοβαρή υποκείμενη κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία. Ωστόσο, η βέλτιστη διάρκεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μετά την οξεία φάση παραμένει ασαφής και, επί του παρόντος, εξελίσσεται η μελέτη EXCOA-CVT, εξετάζοντας το συγκεκριμένο θέμα. Τα αποτελέσματά της, ωστόσο, δεν είναι ακόμα διαθέσιμα προς δημοσίευση. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των European Stroke Organization και European Academy of Neurology του 2017, για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ, προτείνεται η χρήση των από του στόματος αντιπηκτικών (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) για χρονική περίοδο 3–12 μηνών μετά από το οξύ επεισόδιο ΘΕΦ για την πρόληψη υποτροπής ΘΕΦ ή/και άλλων φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (*Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: “Πολύ χαμηλή”*. *Ισχύς σύστασης: “Αδύναμη”*). Οι ίδιες οδηγίες προτείνουν ως καλή κλινική πρακτική σε ασθενείς υποκείμενη προθρομβωτική κατάσταση με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο ή με υποτροπές φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων, χορήγηση μόνιμης αντιπηκτικής αγωγής. Σε περίπτωση που γίνει διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, θα πρέπει να ακολουθώσ γίνονται τακτικές επισκέψεις παρακολούθησης μετά τον τερματισμό του αντιπηκτικού και οι ασθενείς θα πρέπει οι ίδιοι να είναι ενήμεροι και ευαισθητοποιημένοι, σχετικά με πιθανά πρώιμα συμπτώματα-σημεία (π.χ.: κεφαλαλγία) που προαναγγέλουν μια πιθανή υποτροπή.

- Το ερώτημα εάν οι ασθενείς με ΘΕΦ μπορούν να αντιμετωπιστούν με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με DOAC, δεν έχει απαντηθεί ακόμα με σαφήνεια. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές διάγνωσης και διαχείρισης της ΘΕΦ του 2017, επί του παρόντος, δεν συνιστούν τη χρήση DOAC (αναστολείς παράγοντα Χα ή αναστολείς της θρομβίνης) για τη θεραπεία της ΘΕΦ, ιδιαίτερα κατά την οξεία φάση, λόγω των ελάχιστων και χαμηλής ποιότητας διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, προερχόμενων μόνο από μικρές σειρές-ασθενών χωρίς ομάδα ελέγχου (*Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: “Πολύ χαμηλή”*. *Ισχύς σύστασης: “Αδύναμη”*). Μέχρι

σήμερα, λοιπόν, δεν υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία, αλλά ούτε επαρκή δεδομένα για τη χρήση των DOAC για τη θεραπεία της ΘΕΦ. Παρ' όλα αυτά, ενώ τα έως τώρα δεδομένα για τη χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ είναι περιορισμένα, υποδηλώνουν επαρκή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Αξίζει να τονισθεί, όμως, ότι υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στη διάρκεια και στη δόση της θεραπείας των DOAC στις συγκεκριμένες μελέτες. Συμπερασματικώς, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, ώστε να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των DOAC ειδικά στη θεραπεία της ΘΕΦ, τόσο κατά την οξεία όσο και κατά τη “μετά-οξεία” μακροχρόνια φάση, και να καθοριστεί το βέλτιστο θεραπευτικό σκεύασμα (είδος - δόση - διάρκεια αγωγής).

- Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καμία τυχαιοποιημένη ή μη-τυχαιοποιημένη μελέτη, που να συγκρίνει τα διαφορετικά DOAC μεταξύ τους, ως θεραπεία ΘΕΦ. Επομένως, προς το παρόν, δεν είναι δυνατή και καμία επίσημη σύσταση για το ποιο συγκεκριμένο DOAC προτιμάται ως αποτελεσματικότερο και ασφαλέστερο στη θεραπεία της ΘΕΦ. Επίσης, παρόλο που πλέον τα DOAC διαθέτουν αντιδότα αναστροφής της δράσης τους, η χρήση του αντιδότη σε περιπτώσεις ασθενών με ΘΕΦ, δεν έχει δημοσιευτεί επί του παρόντος ποτέ, οπότε τυχόν, ιδιαίτεροι, κίνδυνοι σε αυτόν τον πληθυσμό παραμένουν άγνωστοι.

- Ένα άλλο ενδιαφέρον ερώτημα σχετικά με τη θεραπεία της οξείας ΘΕΦ, είναι εάν η αντιθρομβωτική αγωγή υπερτερεί ή όχι, έναντι της (συστηματικής ή τοπικής) θρομβόλυσης. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση είτε συστηματικής, είτε τοπικής θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΘΕΦ, καθώς, έχουν δημοσιευθεί μόνο αναφορές-περιπτώσεων και σειρές-ασθενών με θρομβόλυση για ΘΕΦ. Υπάρχει μόνο μία μοναδική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη σχετική μελέτη, στην οποία ενήλικες ασθενείς με ΘΕΦ “υψηλού κινδύνου” για κακή έκβαση (κώμα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης, θρόμβωση του εν τω βάθει εγκεφαλικού φλεβικού συστήματος ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία), τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοαγγειακή θρομβόλυση ή θεραπεία ελέγχου. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές συστάσεις για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ, δεν είναι εφικτό να δοθεί σύσταση για θρομβόλυση (*Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων: “Πολύ χαμηλή”*). *Ισχύς σύστασης: “Ανεπαρκής”*). Ως σημείο καλής κλινικής πρακτικής, προτείνεται να μη χρησιμοποιείται η θρομβόλυση σε ασθενείς με οξεία ΘΕΦ, με χαμηλό κίνδυνο κακής έκβασης πριν από τη θεραπεία. Εάν οι ασθενείς επιδεινωθούν παρά την επαρκή

αντιπηκτική αγωγή και αφού έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες επιδείνωσης, η θρομβόλυση μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή σε επιλεγμένες περιπτώσεις, πιθανώς, σε εκείνες χωρίς εκτεταμένη ενδοκράνιο αιμορραγία. Συνεπώς, επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξουν τη χρήση θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΘΕΦ. Η βέλτιστη ουσία (ουροκινάση ή rtPA), η ακριβής δοσολογία, η οδός (συστηματική ή τοπική) και ο τρόπος χορήγησης (επαναλαμβανόμενες bolus εγχύσεις ή συνδυασμός bolus με συνεχή έγχυση ακολούθως) δεν είναι γνωστά.

- Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναδεικνύει την έλλειψη επαρκών δεδομένων σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στη ΘΕΦ. Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου (αφορά μόλις το 0,5-1% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων), κρίνεται σκόπιμη η συνεργασία μεταξύ ενδιαφερόμενων κέντρων σε παγκόσμιο επίπεδο για τη συλλογή δεδομένων, σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής, το είδος της και τη χρονική διάρκεια χορήγησής της. Στο συμπέρασμα αυτό, πρακτικά, συγκλίνουν σχεδόν όλες οι δημοσιευμένες σχετικές μελέτες,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ - 6

ΣΥΝΟΨΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

Εισαγωγή: Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών (ΘΕΦ) είναι μια σημαντική αιτία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδίως στους νέους. Η αντιθρομβωτική θεραπεία της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών παραμένει αμφιλεγόμενη. Τα αντιπηκτικά μπορούν να αποτρέψουν νευρολογική επιδείνωση, νέα φλεβικά εμφράκτα και θάνατο, αλλά υφίσταται, επίσης, ο δυνητικός κίνδυνος να προκληθούν αιμορραγικές επιπλοκές από τη χρήση τους (ενδοκρανιακή ή εξωκρανιακή αιμορραγία). Ο μεγαλύτερος φόβος των ιατρών από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής είναι η εμφάνιση ή/και επιδείνωση ενδοκράνιας αιμορραγίας.

Στόχος της μελέτης: Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων, έως σήμερα, δημοσιευμένων μελετών, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιθρομβωτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΘΕΦ.

Στρατηγική αναζήτησης: Πραγματοποιήθηκε μια αναζήτηση βιβλιογραφίας, με την ηλεκτρονική μηχανή αναζήτησης PubMed, δημιουργώντας συνδυασμό των όρων: 1. “θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών”, 2. “θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβωδών κόλπων”. Οι όροι “1” και “2” συνδυάστηκαν με τους όρους: 3. “αντιθρομβωτική αγωγή”, 4. “αντιπηκτική αγωγή”, 5. “ηπαρίνη”, 6. “βαρφαρίνη”, 7. “ανταγωνιστές βιταμίνης Κ”, 8. “DOAC”. Στις πιθανές επιλέξιμες μελέτες ελέγχθηκαν και οι βιβλιογραφικές αναφορές τους, ώστε να αντληθούν και, επιπλέον, σχετικές μελέτες και πραγματοποιήθηκε η αναζήτησή τους χρησιμοποιώντας τους τίτλους ή/και τα ονόματα των συγγραφέων των μελετών. Η αναζήτηση περιέλαβε μόνο μελέτες: α) σχετικές με τον άνθρωπο, β) στην αγγλική γλώσσα και γ) της χρονικής περιόδου 1991-2021. Εξήχθησαν τα ακόλουθα δεδομένα για εκάστη μελέτη που εντάχθηκε: χαρακτηριστικά μελέτης (έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης, τύπος μελέτης, αριθμός δείγματος ασθενών), βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (διάμεση ηλικία, φύλο), τύπος και δόση αντιθρομβωτικής αγωγής, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης, θάνατος, μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές και λοιπές επιπλοκές κατά τη διάρκεια παρακολούθησης.

Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού: Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν τα εξής: 1) Η διάγνωση της ΘΕΦ επιβεβαιωμένη με κλινικές εξετάσεις και απεικονιστικές εξετάσεις [(αγγειογραφία, Αξονική Τομογραφία (CT), Μαγνητική τομογραφία (MRI) ή/και Μαγνητική Τομογραφία Φλεβογραφία (MRV)], 2) ασθενείς που έλαβαν αγωγή με οποιοδήποτε είδος αντιθρομβωτικής αγωγής (UFH, ΗΜΜΒ, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, DOAC), 3) μέγεθος δείγματος >5 ασθενείς και 4) ηλικία >16 ετών. Όλες οι μελέτες, με ή χωρίς ομάδα σύγκρισης (μαρτύρων), κρίθηκαν επιλέξιμες για τη συστηματική ανασκόπηση, συμπεριλαμβανομένων των προοπτικών ή αναδρομικών μελετών, κούρτης και σειρών-ασθενών. Αποκλείστηκαν ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και κεφάλαια από βιβλία. Επίσης, μελέτες, οι οποίες δεν είχαν διαθέσιμη περίληψη ή ήταν αποκλειστικά σε μορφή περίληψης (χωρίς πλήρες κείμενο) αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν τελικά 25 μελέτες, με συνολικό αριθμό 2320 ασθενών. Το ποσοστό ανδρών ήταν 30% και των γυναικών 70%. Το εύρος ηλικίας των ασθενών κυμάνθηκε: 16-86 έτη. Ανιχνεύθηκαν συνολικά έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, εννέα προοπτικές μελέτες παρατήρησης, εννέα αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και μία μελέτη παρατήρησης με συνδυασμό προοπτικής και αναδρομικής συλλογής δεδομένων. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιείται περιγραφική ανάλυση των σχετικών μελετών, λόγω της έντονης ετερογένειας στον τρόπο σχεδιασμού και διεξαγωγής τους. Από τη συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων δημοσιευμένων μελετών που εντάχθηκαν στην παρούσα εργασία, προκύπτουν τα εξής αποτελέσματα: Η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία της ΘΕΦ, όσον αφορά το είδος της αντιπηκτικής αγωγής, παραμένει, επί του παρόντος, ασαφής και αμφιλεγόμενη, διότι δεν υπάρχουν αρκετές, σχετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα, έως τώρα, δεδομένα η αντιπηκτική θεραπεία για ΘΕΦ, φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή, καθώς, συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου θανάτου, υποτροπής θρομβοεμβολικού επεισοδίου και μείζονος αιμορραγίας. Η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΘΕΦ κατά την οξεία φάση, βελτιώνει την κλινική έκβαση σε σύγκριση με την απουσία χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. Συστήνεται, η θεραπεία ασθενών με οξεία ΘΕΦ να γίνεται με ηπαρίνη σε θεραπευτική δόση. Αυτή η σύσταση ισχύει, ακόμα, και για ασθενείς με αιμορραγικά στοιχεία κατά τον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου. Η αντιπηκτική θεραπεία

με ηπαρίνη δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΘΕΦ και συνυπάρχοντα αιμορραγικά έμφρακτα, αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μεγάλης έκτασης αιμορραγικά έμφρακτα, εν τω βάθει εντόπιση εγκεφαλικού φλεβικού εμφράκτου ή/και κόμα κατά την οξεία φάση. Φαίνεται ότι η υποδόρια ΗΜΜΒ σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα από την ενδοφλέβια UFH και με λιγότερες νέες ενδοκράνιες αιμορραγίες. Δεν υπάρχει καμία μελέτη, η οποία να αξιολογεί το ρόλο της ασπιρίνης ή άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στη διαχείριση της ΘΕΦ. Δεν υπάρχουν, επίσης, επαρκή δεδομένα σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια για την από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΘΕΦ για την πρόληψη υποτροπής ΘΕΦ ή/και άλλων φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αντλώντας γνώση, αποκλειστικά, από τα δεδομένα της εξωεγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με πρώτο προκλητό επεισόδιο ΘΕΦ (απότοκο ενός παροδικού παράγοντα κινδύνου), μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) για 3 μήνες. Σε ιδιοπαθή ΘΕΦ, καθώς και σε περιπτώσεις μέτριας κληρονομικής θρομβοφιλίας, μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για 6–12 μήνες. Επ’ αόριστον αντιπηκτική αγωγή, θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με δύο ή περισσότερα επεισόδια ΘΕΦ, καθώς, και σε ασθενείς στους οποίους αναγνωρίζεται σοβαρή κληρονομική θρομβοφιλία. Ωστόσο, η βέλτιστη διάρκεια της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μετά την οξεία φάση παραμένει ασαφής. Το ερώτημα εάν οι ασθενείς με ΘΕΦ μπορούν να αντιμετωπιστούν με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με DOAC, δεν έχει απαντηθεί ακόμα με σαφήνεια. Δεν συνιστάται η χρήση DOAC για τη θεραπεία της ΘΕΦ, ιδιαίτερα κατά την οξεία φάση, λόγω των ελάχιστων και χαμηλής ποιότητας διαθέσιμων αποδεικτικών δεδομένων, προερχόμενων μόνο από μικρές σειρές-ασθενών, χωρίς συγκριτική ομάδα ελέγχου. Παρ’ όλα αυτά, ενώ τα έως τώρα δεδομένα για τη χρήση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ είναι περιορισμένα, υποδηλώνουν επαρκή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Δεν υπάρχει καμία τυχαιοποιημένη ή μη-τυχαιοποιημένη μελέτη, που να συγκρίνει τα διαφορετικά DOAC μεταξύ τους, ως θεραπεία ΘΕΦ. Δεν υπάρχουν, επίσης, επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση είτε συστηματικής, είτε τοπικής θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΘΕΦ, καθώς, έχουν δημοσιευθεί μόνο αναφορές-περιπτώσεων και σειρές-ασθενών με θρομβόλυση για ΘΕΦ. Υπάρχει μόνο μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη σχετική μελέτη, στην οποία ενήλικες ασθενείς με ΘΕΦ “υψηλού κινδύνου” για κακή έκβαση, τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοαγγειακή θρομβόλυση ή θεραπεία ελέγχου με ηπαρίνη.

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές συστάσεις για τη διάγνωση και διαχείριση της ΘΕΦ, δεν είναι εφικτό να δοθεί σύσταση για θρομβόλυση. Προτείνεται να μη χρησιμοποιείται η θρομβόλυση σε ασθενείς με οξεία ΘΕΦ, με χαμηλό κίνδυνο κακής έκβασης πριν από τη θεραπεία. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εν γένει αναδεικνύει την έλλειψη επαρκών δεδομένων σχετικά με τη βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στη ΘΕΦ. Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου, κρίνεται σκόπιμη η συνεργασία μεταξύ ενδιαφερόμενων κέντρων σε παγκόσμιο επίπεδο για τη συλλογή δεδομένων, σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής, το είδος της και τη χρονική διάρκεια χορήγησής της. Στο συμπέρασμα αυτό, πρακτικά, συγκλίνουν σχεδόν όλες οι δημοσιευμένες σχετικές μελέτες.

Συμπεράσματα: Η βέλτιστη αντιθρομβωτική θεραπεία της ΘΕΦ (είδος, διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής), παραμένει, επί του παρόντος, ασαφής και αμφιλεγόμενη. Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα, έως τώρα, δεδομένα η αντιπηκτική θεραπεία για ΘΕΦ, φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Συστήνεται, η θεραπεία ασθενών με οξεία ΘΕΦ να γίνεται με ηπαρίνη σε θεραπευτική δόση, ακόμα, και σε περιπτώσεις με αιμορραγικά στοιχεία κατά τη διάγνωση. Φαίνεται ότι η HMMB σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα από την UFH και λιγότερες νέες ενδοκράνιες αιμορραγίες. Τα αντιαιμοπεταλιακά δεν φαίνεται να έχουν θέση στη διαχείριση της ΘΕΦ. Η θέση των DOAC στη θεραπεία της ΘΕΦ, δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα με σαφήνεια και αποτελεί ένα ενδιαφέρον αντικείμενο μελλοντικής έρευνας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ως πρώτη γραμμής θεραπεία τη χρήση της ενδαγγειακής θρομβόλυσης σε ασθενείς με ΘΕΦ. Ίσως, αυτή η θεραπεία θα πρέπει να διαφυλάσσεται για υψηλού κινδύνου ασθενείς, στους οποίους αναμένεται κακή έκβαση. Δεδομένης της χαμηλής επίπτωσης της νόσου, κρίνεται απαραίτητη η συνεργασία κέντρων σε διεθνές επίπεδο για τη συλλογή δεδομένων, σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής αγωγής. Το αντικείμενο της αντιθρομβωτικής αγωγής στη θεραπεία της ΘΕΦ, παραμένει ανοικτό για περαιτέρω έρευνα, ώστε να αποσαφηνισθούν πολλά αναπάντητα και ανοικτά ερωτήματα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abercrombie J. Pathological and practical researches of the brain and spinal cord. Edinburgh, John Carfral and son, 1828, p26

Acheson J, Malik A. Cerebral venous sinus thrombosis presenting in the puerperium. *Emerg Med J.* 2006; 23:e44

Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences.* 2015; 20(4): 357-361

Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci.* 2004; 25(Suppl 3):S206 – S210

Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus A, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2013; 369(9):799-808

Agnelli G, Becattini C, Meyer, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer, *N Engl J Med.* 2020; 382:1599–1607

Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, Bekelis K, Karimi R, Ogulnick J, et al., Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* (2021), <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7134> (Epub ahead of print. PMID: 33888450)

Alvis-Miranda H, Milena Castellar-Leones S, Alcalá-Cerra G, Rafael Moscote-Salazar L. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4(4):427-38

Ameri A. Les thromboses veineuses cerebrales 110 cas. Paris, These, 1991, p 150

Ameri A, Bousser M. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin.* 1992; 10: 87–111

Anticoli S, Pezzella FR, Scifoni G, Ferrari C, Pozzessere C. Treatment of Cerebral Venous Thrombosis with Rivaroxaban. *J Biomed Sci.* 2016; 5: 3

Bacchus F, Schulman S. Clinical experience with the new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35:513–519

Barboza M, Chiquete E, Arauz A, Merlos-Benitez M, Quiroz-Compeán A, Barinagarrementería F, et al. A practical score for prediction of outcome after cerebral venous thrombosis. *Front Neurol.* 2018; 9:882

Baumgartner R, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(4):459-461

- Bentley J**, Figueroa R, Vender J. From presentation to follow up: diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Neurosurg Focus*. 2009; 27:E4
- Borhani Haghighi A**, et al. Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a comprehensive literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20, 507–515
- Bose G**, Graveline J, Yogendrakumar V, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systemic review. *BMJ Open*. 2021; 11(2):e040212
- Bousser M**, Chiras J, Sauron B, et al. Cerebral venous thrombosis. A review of 38 cases. *Stroke*. 1985; 16: 199-213
- Bousser M**, RR. *Cerebral Venous Thrombosis*, vol 1. London: WB. Saunders; 1997
- Bousser M, Ferro J**. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 162–70
- Brucker A**, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, et al. Heparin Treatment in Acute Cerebral Sinus Venous Thrombosis: A Retrospective Clinical and MR Analysis of 42 Cases. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8:331–337
- Bryk A**, Piróg M, Plens K, et al. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Vascul Pharmacol*. 2016; 87: 242–247
- Canhao P**, Falcao F, Ferro J. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15: 159 –166
- Canhão P**, Cortesão A, Cabral M, et al. Are steroids useful for the treatment of cerebral venous thrombosis: ISCVT results. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17 (suppl 5): 16
- Canhao P**, Ferro J, Lindgren A, Bousser M, Stam J, Barinagarrementeria F, et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005; 36:1720-5
- Caso V**, Billeci A, Leys D. Interventional neuroradiology in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008; 23, 144–160
- Chai-Adisaksopha C**, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target specific oral anticoagulants: a systematic review and meta analysis. *Blood*. 2014; 124:2450-2458
- Ciccone A**, Canhao P, Falcao F, Ferro J, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst*. 2004; Rev. 1, CD003693
- Connolly S**, Ezekowitz M, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139-1151

- Coutinho J**, Ferro J, Canhao P, et al. ISCVT Investigators. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2010; 41:2575–2580
- Coutinho J**, Seelig R, Bousser M, Canhao P, Ferro J, Stam J. Treatment variations in cerebral venous thrombosis: an international survey. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 298–300
- Coutinho J**, Zuurbier S, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012; 43:3375-7
- Coutinho J**, Ferro J, Zuurbier S, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke*. 2013; 8(2):135-140
- Coutinho J**, Zuurbier S, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2014; 45: 1338–41
- Coutinho J**, Stam J, Canhao P, Barinagarrementeria F, Bousser M, Ferro J, Investigators I. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache. *Stroke*. 2015; 46: 245–7
- Coutinho J**, Zuurbier S, Bousser M, Ji X., Canhão P, Roos Y, Crassard I, Nunes A, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer B, Roosendaal S, Houdart E, Reekers J, van den Berg R, de Haan R, Majoie C, Ferro J, Stam J; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis. *JAMA Neurology*. 2020; 77(8): 966-973
- Cumurciuc R**, Crassard I, Sarov M, et al. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1084–1087
- Dakay K**, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer S, Nuoman R, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30(1): 105434
- de Bruijn S**, Stam J, Kappelle L. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet*. 1996; 348, 1623–1625
- de Bruijn S**, Stam J. Randomized, placebo control trial of anticoagulation treatment with low-molecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999; 30:484 – 494
- de Bruijn S**, de Haan R, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2001; 70:105–8
- Dentali F**, Gianni M, Crowther MA, et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood*. 2006; 108: 1129–1134

Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost.* 2010; 104(5):1055-62

Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro J, Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 582–9

Dentali F, Poli D, Scoditti U, et al. Cerebral VEin Thrombosis International Study Investigators. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(7): 1297–1302

De Stefano V, Rossi E, Za T, Ciminello A, Betti S, Luzzi C, Leone G, Chiusolo P. JAK2 V617F mutational frequency in essential thrombocythemia associated with splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Am J Hematol.* 2011; 86:526–528

deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345(6):417-423

Di Rocco C, Iannelli A, Leone G, Moschini M, Valori, V. Heparin-Urokinase Treatment in Aseptic Dural Sinus Thrombosis. *Arch Neurol.* 1981; 38(7): 431–435

Einhaupl K, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991; 338:597–600

Einhaupl K, Masuhr F. Cerebral venous and sinus thrombosis – an update. *Eur J Neurol.* 1994; 1: 109–126

Einhäupl K, Boussier M, de Bruijn SFTM, et al. EFNS Guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 553–59

Einhaupl K, Stam J, Boussier MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 1229–35

Erkens P, Prins M. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9: CD001100

Ferro J, Correia M, Pontes C, Baptista M, Pita F, Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (Venoport). Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis in Portugal: 1980–1998. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 11:177–182

Ferro J, Canhao P, Stam J, Bousser M, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35: 664–70

Ferro J, et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke*. 2005; 36, 1927–1932

Ferro J, Bousser M, Canhão P, Coutinho J, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017; 2(3): 195–221

Ferro J, Dentali F, Coutinho J, Kobayashi A, Caria J, Desch M, et al. Rationale, design, and protocol of a randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis. *Int J Stroke*. 2018; 13(7):766–70

Ferro J, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Reports*. 2019; 19:74

Ferro JM, Coutinho J, Dentali F, et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs Dose-Adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis. *JAMA Neurol*. 2019; 76:1457

Field T, Camden M-C, Al-Shimemeri S, et al. Off-Label use of novel anticoagulants for treatment of cerebral venous thrombosis: a Canadian survey. *Int J Stroke*. 2017; 12:NP16–18

Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, Fountas K. N. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment. *Neurosurg Focus*. 2009; 27(5): E3.

Frey I, Muro G, McDougall C, Dean B, Jahnke H. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke*. 1999; 30: 489–494

Ghandehari K, Riasi H, Nouredine A, Masoudinezhad S, Yazdani S, Mirzae M, Sharifi Razavi A, Ghandehari K. Safety assessment of anticoagulation therapy in patients with hemorrhagic cerebral venous thrombosis. *Iran J Neurol*. 2013; 12(3): 87-91

Geisbusch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke*. 2014; 45:2469–2471

Gettelfinger D, Kokmen E. Superior sagittal sinus thrombosis. *Arch Neurol*. 1977; 34: 2–6

Girolami A, RA, Gerosa M, et al. Further studies on clotting changes in patients with cerebral sinus thrombosis. A case with thrombosis of right transverse sinus. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1981; 108:597– 604

- Goedemans T**, Verbaan D, Coert B, Kerklaan B, van den Berg R, Coutinho J, et al. Neurologic outcome after decompressive craniectomy: predictors of outcome in different pathologic conditions. *World Neurosurg.* 2017; 105:765–74
- Gosk-Bierska I**, Wysokinski W, Brown RD, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology.* 2006; 67: 814-819
- Granger C**, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:981-992
- Herweh C**, Griebel M, Geisbüscher C, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2016; 23(4): 681–687
- Hon S**, Li H, Cheng P. Use of direct thrombin inhibitor for treatment of cerebral venous thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21:915.e11–915.e15
- Horowitz M**, PP, Unwin H, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol.* 1995; 38:58 – 67
- Hsu A**, Mistry H, Lala N, Reagan J. Preliminary findings regarding the use of direct oral anticoagulants in cerebral venous thrombosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 198:106204
- Hughes C**, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7: 001691
- Idbaih A**, Boukobza M, Crassard I, Porcher R, Bousser M, Chabriat H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke.* 2006; 37: 991–95
- Iorio A**, Barnes C, Vedovati MC, et al. Thrombophilia and cerebral vein thrombosis. *Front Neurol Neurosci.* 2008; 23: 55–76
- ISRCTN registry.** EXCOA-CVT study: the benefit of EXtending oral antiCOAgulation treatment after acute Cerebral Vein Thrombosis. *ISRCTN* <http://www.isrctn.com/ISRCTN25644448> (2014)
- Kaatz S**, Ahmad D, Spyropoulos A, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb and Haemost.* 2015; 13(11): 2119–2126
- Kealani BA**, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan F, Kamal A. Cerebral venous thrombosis. A descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke.* 2008; 39:2707–2711

- Kearon C**, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149: 315-352
- Kim JS**, Jeong SH, Kim DH, Kim J. Safety and feasibility of subcutaneous low molecular weight heparin for cerebral venous sinus thrombosis. *J Clin Neurol*. 2005; 1(2): 134-141
- Kim S**, Suh J. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase. *Am J of Neuroradiol*. 1997; 18: 639–645
- Krayenbuhl H**. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Neurol Med Chir*. 1968; 10: 1–24
- Lanska D**, Kryscio R. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. 2000; 31:1274 –1282
- Leach J**, Fortuna R, Jones B, Gaskill-Shipley M. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26:S19– S41
- Lee G**, Chen V, Tan C, Leow A, Kong, W, Sia C, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb and Thrombolysis*. 2020. doi:10.1007/s11239-020-02106-7
- Li G**, et al. Safety and validity of mechanical thrombectomy and thrombolysis on severe cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurgery*. 2013; 72, 730–738
- Liberati A**, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339:b2700
- Lurkin A**, Derex L, Fambrini A, Bertolotti L, Epinat M, Mismetti P, Dargaud Y. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2019; 48(1-2):32-37
- Maali L**, Khan S, Qeadan F, Ismail M, Ramaswamy D, Hedna V. Cerebral venous thrombosis: continental disparities. *Neurol Sci*. 2017; DOI 10.1007/s10072-017-3082-7
- Marongiu F**, Tosetto A, Palareti G. Special indications for vitamin K antagonists: a review. *Intern Emerg Med*. 2012; 7:21–25
- Martinelli I**, Franchini M, Mannucci P. How I treat rare venous thromboses. *Blood*. 2008; 112:4818–4823
- Martinelli I**, Bucciarelli P, Passamonti S, et al. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation*. 2010; 121(25):2740-2746
- Martinelli I**, Passamonti S, Rossi E, De Stefano V. Cerebral sinus-venous thrombosis. *Intern Emerg Med*. 2012; 7 (suppl 3): S221-S225

- Maqsood M**, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J of Drug Assessment*. 2020; 10(1): 1–6
- Masuhr F**, Mehraein S. Cerebral venous and sinus thrombosis. Patients with a fatal outcome during intravenous dose-adjusted heparin treatment. *Neurocritical Care*. 2004; 1: 355–361
- Mattle H**, Edelman R, Reis M, Atkinson D, et al. Flow quantification in the superior sagittal sinus using magnetic resonance. *Neurology*. 1990; 40: 813-15
- McBane RD II**, Tafur A, Wysokinski W. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res*. 2010; 126:81–87
- McCaulley J**, Pates J. Postpartum cerebral venous thrombosis. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(pt 2):423–425
- Mendonca M**, Barbosa R, Cruz-e-Silva V, Calado S, Viana-Baptista M. Oral direct thrombin inhibitor as an alternative in the management of cerebral venous thrombosis: a series of 15 patients. *Int J Stroke*. 2015; 10: 1115–1118
- Miranda B**, Ferro J, Canhao P, et al. ISCVT Investigators. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke*. 2010; 41: 1901–1906
- Miranda B**, Aaron S, Arauz A, et al. The benefit of Extending oral anticoagulation treatment (EXCOA) after acute cerebral vein thrombosis (CVT): EXCOA-CVT cluster randomized trial protocol. *Int J Stroke*. 2018; 13:771–4
- Misra U**, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 1030-1036
- Nagaraja D**, Rao B, Taly A, Subhash M. Randomized controlled trial of heparin in peripheral cerebral venous/sinus thrombosis. *Nimhans J*. 1995; 13:111–115
- Ntaios G**, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Non vitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017; 12(6):589-596
- Passamonti S**, Biguzzi E, Cazzola M, Franchi F, Gianniello F, Bucciarelli P, Pietra D, Mannucci P, Martinelli I. JAK2 (V617F) mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2012; 10:998–1003
- Patel M**, Mahaffey K, Garg J, The ROCKET AF Steering Committee et al, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *Engl J Med*. 2011; 365: 883-891

- Pollack C**, Reilly P, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 431–41
- Powell M**, Tremolet de Villers K, Schwartz K, Case D, Trujillo T. A Single-Center Retrospective Evaluation of the Use of Oral Factor Xa Inhibitors in Patients With Cerebral Venous Thrombosis. *Ann Pharmacother*. 2021; 55(3):286-293
- Rahman M**, Velat GJ, Hoh BL, Mocco J. Direct thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus*. 2009; 27:E71–8
- Rao S**, Ibrahim M, Hanni C, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, Mohamed W. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci*. 2017; 381:318-320
- Raskob G**, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer associated venous thromboembolism, *N Engl J Med*. 2018; 378:615–624
- Ribes M**. Des recherches faites sur la phlébite. *Revue Médicale Française et Etrangère et Journal de Clinique de l'Hôtel-Dieu et de la Charité de Paris* 1825; 3: 5–41
- Rusin G**, Wypasek E, Papuga-Szela E, Zuk J, Undas A. Direct oral anticoagulants in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis: a single institution's experience. *Neurol Neurochir Pol*. 2019; 53(5):384-387
- Sacco R**, Adams R, Albers G, Alberts M, et al. American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006; 113: e409–49
- Salottolo K**, Bartt R, Frei D, Bellon R, Atchie B, McCarthy K, Bar-Or D. Timing of anticoagulation in patients with cerebral venous thrombosis requiring decompressive surgery: a systemic review of the literature and case series. *World Neurosurg*. 2020; doi:10.1016/j.wneu.2020.02.084
- Saposnik G**, Barinagarrementeria F, Brown R, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(4):1158-1192
- Scott J**, Pascuzzi R, Hall P, Becker G. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion. Case report. *J Neurosurg*. 1988; 68:284–287

Shanka Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 175: 108-111

Shulman A. Setting the record straight on low-dose heparin. *Lancet.* 1991; 338: 619-620

Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 692-4

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361(24):2342-2352

Siddiqui F, Weber M, Dandapat S, Scaife S, Buhnerkempe M, Ortega-Gutierrez S, et al. Endovascular thrombolysis or thrombectomy for cerebral venous thrombosis: study of Nationwide Inpatient Sample 2004-2014. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(6):1440-7

Silvis S, de Sousa A, Ferro J, Coutinho J. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(9):555-565

Soleau S, Schmidt R, Stevens S, et al. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery.* 2003; 52:534-544

Stam J, Lensing A, Vermeulen M, Tijssen J. Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis. *Lancet.* 1991; 338: 1154

Stam J, de Bruijn SFTM, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002; issue 4. art. no.: CD002005

Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv Neurol* 2003; 92: 225-32

Stam J. Thrombosis of the cerebral vein and sinuses. *N Eng J Med.* 2005; 352:1791-1798

Stam J, Majoie C, van Delden O, van Lienden, K, Reekers, J. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2008; 39:1487-1490

Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, et al. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2004; 35(2):544-547

Strupp M, Covi M, Seelos K, et al. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome - A long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol.* 2002; 249(8):1123-1124

Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012; 159: 28-38

Talbot K, Wright M, Keeling D. Normal D-dimer levels do not exclude the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol.* 2002; 249: 1603–04

Tan F, Tellioglu S, Koc RS, et al. Migraine-like headache in cerebral venous sinus thrombosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2015; 49: 78–80

Thorell S, Parry-Jones A, Punter M, et al. Cerebral venous thrombosis: a primer for the haematologist. *Blood Rev.* 2015; 29:45–50

Tu T.M, Goh C, Tan Y. K, Leow A. S, Pang Y. Z, Chien J, et al. Cerebral venous thrombosis in patients with COVID-19 infection: a case series and systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (12): 105379.

University of British Columbia. Study of rivaroxaban for CeREbral Venous Thrombosis (SECRET). Accessed August 10, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178864>

US National Library of Medicine (2017) *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913326>

Van Dongen C, van den Belt A, Prins M, Lensing A. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 4: CD001100

Vines F, DD. Clinical radiological correlation in cerebral venous occlusive disease. *Radiology.* 1971; 98:9–22

Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36 (20): 2017–2023

Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin D. Nonrandomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke.* 2001; 32:2310-2317

Wasay M, Khan M, Majid Rajput H, Farooq S, Memon M, Al Rukn S, et al. New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *JoS.* 2019; 21:220-223

Weimar C, Mashur F, Hajjar K. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012; 10(12): 1545–1553

Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337: 688-698

Weycker D, Li X, Wygant G, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in US clinical practice. *Thromb Haemost.* 2018; 118:1951-1961

Wingerchuk D, Wijdicks E, Fulgham J. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: Factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8:25–30

Zuurbier S, Coutinho J, Majoie C, et al. Decompressive hemicraniectomy in severe cerebral venous thrombosis: a prospective case series. *J Neurol.* 2012; 259(6):1099-1105

Zuurbier S, Hiltunen S, Lindgren E, Silvis S, Jood K, Devasagayam S, et al. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke.* 2018; 49(1):197–200

