

Ενημέρωση της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας για την εκδήλωση θρομβωτικών επιπλοκών και θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών σε έδαφος νόσου COVID-19 και κατόπιν εμβολιασμού για τον ιό SARS-CoV-2

Οι ραγδαίες εξελίξεις των τελευταίων ημερών εν μέσω της εξελισσόμενης πανδημίας της νόσου COVID-19, με πρόσφατες δημοσιεύσεις μιας σειράς περιστατικών σοβαρών θρομβώσεων, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων, σχετιζόμενων με θρομβοπενία μετά από εμβολιασμό με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) της εταιρείας Oxford–AstraZeneca, καθιστούν επιτακτική μια εμπεριστατωμένη ενημέρωση της Ελληνικής νευρολογικής κοινότητας για την έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση ασθενών με εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση (Cerebral Venous Thrombosis - CVT). Στόχος της παρούσας ενημέρωσης είναι να παράσχει μια επικαιροποιημένη επισκόπηση της βιβλιογραφίας καθώς και προτεινόμενες οδηγίες (με βάση τη γνώμη νευρολόγων με εξειδίκευση στην αγγειακή νευρολογία και νευροανοσολογία) για τη διαχείριση ασθενών με CVT κατόπιν εμβολιασμού για SARS-CoV-2 (κορωνοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου 2).

Επιδημιολογικά δεδομένα για την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων σε έδαφος νόσου COVID-19 και κατόπιν εμβολιασμού για SARS-CoV-2

Ήδη από τις αρχές της πανδημίας COVID-19, κατέστη σαφής ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς προσβεβλημένους από τον ιό SARS-CoV-2.¹ Η σοβαρή προφλεγμονώδης και προθρομβωτική κατάσταση που επάγεται μέσω του SARS-CoV-2 σχετίζεται τόσο με προσβολή του ενδοθηλίου όσο και με συστηματική υπερπηκτικότητα. Ακολούθως παρατηρείται σημαντική αύξηση φλεγμονωδών παραγόντων καθώς και προϊόντων αποδομής ινώδους (D-dimer), ενώ αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν συχνά ήπια θρομβοπενία και αυξημένη

κατανάλωση αιμοπεταλίων.² Συγκεκριμένα αναφορικά με τη CVT σε έδαφος νόσου COVID-19, στοιχεία συστηματικών μετα-αναλύσεων και πολυκεντρικών μελετών συνηγορούν υπέρ ενός σημαντικά αυξημένου κινδύνου εμφάνισης CVT σε έδαφος νόσου COVID-19. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ο επιπολασμός της CVT κυμαίνεται μεταξύ 337 και 800 περιστατικών ανά 1.000.000 νοσηλευόμενων ασθενών με νόσο COVID-19,^{3,4} εν αντιθέσει με τη σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση της CVT στο γενικό (μη προσβεβλημένο από COVID-19) πληθυσμό, που κυμαίνεται μεταξύ 4 και 16 ανά 1.000.000 άτομα-έτη.^{5,6} Επίσης η θνησιμότητα της CVT προ της πανδημίας COVID-19 κυμαινόταν γύρω στο 5%,^{5,6} ενώ μεταξύ των ασθενών με νόσο COVID-19 η θνησιμότητα της CVT υπερβαίνει το 20% φθάνοντας ως και 40%.^{4,7}

Κατόπιν της έγκρισης και μαζικής χορήγησης του εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) στα πλαίσια εμβολιαστικών COVID-19 προγραμμάτων, από τα μέσα Μαρτίου του 2021 παρουσιάστηκαν αναφορές περιστατικών CVT κατόπιν εμβολιασμού με AZD1222, συμπεριλαμβανομένων αναφορών από τη Νορβηγία και τη Γερμανία, που οδήγησαν σε προσωρινή αναστολή της χορήγησης του εμβολίου της AstraZeneca σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Το πόρισμα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA), που συνήλθε στις 31 Μαρτίου, σχετικά με τα οφέλη/κινδύνους από το AZD1222 αναμένεται να ανακοινωθεί στις αρχές Απριλίου. Ήδη ωστόσο στο τελευταίο του πόρισμα ο EMA προειδοποιεί ότι κρούσματα θρομβοεμβολικών επεισοδίων συσχετιζόμενων με θρομβοπενία έχουν παρατηρηθεί μετά από εμβολιασμό με AZD1222, επειδή ωστόσο τα προσδοκώμενα οφέλη από τον εμβολιασμό υπερτερούν κατά πολύ των εξαιρετικά σπάνιων επιπλοκών σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, συστήθηκε η συνέχιση των εμβολιασμών.⁸

Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη από τη Δανία, δημοσιευμένη στις 30 Μαρτίου στο περιοδικό Lancet, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συσχέτιση μεταξύ του εμβολιασμού με AZD1222 και της εμφάνισης φλεβικών θρομβώσεων στον πληθυσμό της Δανίας σε σχέση με επιδημιολογικά δεδομένα από την προ-COVID-19 εποχή.⁹ Ωστόσο,

δεδομένα του Ινστιτούτου Paul Ehrlich της Γερμανίας (εώς και τις 29 Μαρτίου 2021) κάνουν αναφορά σε 31 περιπτώσεις CVT σε 2.697.479 εμβολιασμούς με AZD1222,¹⁰ δηλαδή καταδεικνύουν μια συχνότητα που ανέρχεται σε 11,5 περιστατικά CVT ανά εκατομμύριο εμβολιασθέντων με AZD1222.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα μέχρι στιγμής δημοσιευμένα στοιχεία,^{8 10} η πλειονότητα των περιπτώσεων CVT αφορούσε κυρίως γυναίκες ηλικίας μεταξύ 20 έως 63 ετών (συχνότερα κάτω των 55), αν και έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις CVT σε άνδρες ηλικίας μεταξύ 36 και 57 ετών. Σύμφωνα με το Ινστιτούτο Paul Ehrlich,¹⁰ όλα τα περιστατικά αναφέρθηκαν μετά τον πρώτο εμβολιασμό με AZD1222 σε διάστημα μεταξύ 4 και 16 ημερών μετά τη λήψη του εμβολίου. Συνοδός θρομβοπενία αναφέρθηκε σε 19 εκ των 31 συνολικά περιπτώσεων (σε ποσοστό 61%), ενώ η έκβαση ήταν θανατηφόρος σε 9 (29%) περιπτώσεις. Επιπλέον, συνοδοί παράγοντες κινδύνου για CVT δεν εντοπίστηκαν στα αναφερόμενα αυτά περιστατικά. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα αναλυτικά δεδομένα των περιστατικών αυτών δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί πλήρως σε διεθνή ιατρικά περιοδικά.

Ορισμός του συνδρόμου προθρομβωτικής ανοσοποιητικής θρομβοπενίας επαγόμενης από εμβολιασμό (Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia -VIPIT)

Η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που φαίνεται να σχετίζεται με εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της CVT, κατόπιν εμβολιασμού με AZD1222, αναφέρεται ως προθρομβωτική θρομβοπενία ανοσολογικά επαγόμενη από εμβολιασμό (Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia -VIPIT).¹¹⁻¹³ Αξίζει να αναφερθεί ότι το VIPIT έχει προηγουμένως παρατηρηθεί μετά από εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένων εμβολίων κατά της εποχιακής γρίπης, του ιού H1N1, του πνευμονιοκόκκου και διφθερίτιδας-τέτανου-κοκκύτη,¹⁴ με μέσο διάστημα εμφάνισης 2 εβδομάδων από τον εμβολιασμό, ενώ το σύνδρομο έχει αποδοθεί σε επαγωγή αυτοανοσίας με

εμφάνιση αυτοαντισωμάτων μέσω «μοριακού μιμητισμού». Να σημειωθεί ότι στην εμφάνιση VIPIT κατόπιν χορήγησης του εμβολίου AZD1222, που χρησιμοποιεί ιό-φορέα (ανασυνδυνασμένο αδενοϊό που εκφράζει μια πλήρους μήκους spike πρωτεΐνη του SARS-CoV-2),¹⁵ πιθανολογείται επίσης η εμπλοκή μηχανισμών «μοριακού μιμητισμού», καθώς μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί ανάλογα περιστατικά VIPIT μετά από mRNA εμβολιασμούς.

Συγκεκριμένα, το σύνδρομο VIPIT σχετίζεται με την ανάπτυξη αντισωμάτων που «ενεργοποιούν» αιμοπετάλια, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν σχηματισμό θρόμβων και οδηγούν σε θρομβοπενία. Ο υποκείμενος μηχανισμός του VIPIT σε σχέση με τον εμβολιασμό AZD1222 βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση, φαίνεται όμως πως είναι παρόμοιος με την προκαλούμενη από ηπαρίνη ανοσολογική θρομβοπενία (Heparin Induced Thrombocytopenia – HIT). Σε μία πρόσφατη έρευνα (που βρίσκεται ακόμη υπό κρίση),¹¹ ερευνητές από το πανεπιστήμιο του Greifswald της Γερμανίας, μετά από διερεύνηση 9 περιπτώσεων ασθενών που εμφάνισαν θρόμβωση (8 με CVT και 1 με πνευμονική εμβολή) μετά τον εμβολιασμό AZD1222, ανίχνευσαν αντισώματα έναντι του παράγοντα 4 της επιφάνειας των αιμοπεταλίων (Platelet Factor 4 – PF4) σε όλους τους ασθενείς. Στην έρευνα αυτή χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι ανίχνευσης συμπλεγμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης, ενώ η ανάλυση ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ήταν θετική παρουσία PF4 και ανεξάρτητη από την επίδραση ηπαρίνης. Επί του παρόντος, επιπλέον στοιχεία συλλέγονται για τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό του ποσοστού VIPIT μετά από εμβολιασμό AZD1222. Με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα, το VIPIT φαίνεται να σχετίζεται με θνητότητα, με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 30% και 40%.^{10 11} Ωστόσο, η θνησιμότητα μπορεί να μειωθεί σημαντικά με έγκαιρη αναγνώριση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας.

Αναγνώριση, διάγνωση και θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων σε έδαφος VIPIT

Η χορήγηση του AZD1222 συστήνεται να διενεργείται στην Ελλάδα σε άτομα όλων των ηλικιών, άνω των 18 ετών με βάση τη σχετική εισήγηση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμού.¹⁶ Η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία συστήνει τα ακόλουθα σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου VIPIT:

- Άτομα που λαμβάνουν το εμβόλιο AZD1222 θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα θρομβοεμβολής ή/και θρομβοπενίας μεταξύ 4 και 20 ημερών μετά τη λήψη του εμβολίου. Ιδιαίτερη επαγρύπνηση συνιστάται για συμπτώματα δύσπνοιας, πόνου στο στήθος, οιδήματος στα κάτω άκρα, επίμονου κοιλιακού άλγους, νεοεμφανισθείσες πετέχειες, καθώς και νευρολογικά συμπτώματα, όπως ξαφνική έναρξη σοβαρών πονοκεφάλων, θάμβους όρασης, σύγχυσης και επιληπτικών σπασμών.
- Επιπλέον, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και ιδιαίτερα οι νευρολόγοι πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν έγκαιρα το VIPIT, και να είναι ενήμεροι για τον τρόπο διάγνωσης και αντιμετώπισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων – συμπεριλαμβανομένης της CVT – μετά από εμβολιασμό.
- Καταρχήν αναφορικά με την διαφοροδιάγνωση του VIPIT, λόγω των αναφερθέντων περιστατικών μόλυνσης από SARS-CoV-2 σε εμβολιασμένους ασθενείς, αλλά και λαμβάνοντας υπ'όψιν την αυξημένη συσχέτιση του SARS-CoV-2 με θρομβοεμβολικά επεισόδια και CVT, κρίνεται αναγκαίος ο μοριακός έλεγχος για SARS-CoV-2 σε ασθενείς που προσέρχονται με θρομβώσεις και θρομβοπενία μετά από εμβολιασμό. Κλινικά score ανάλογα με αυτά που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του φαινομένου HIT, όπως το 4 T score (Thrombocytopenia, Timing of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, Other causes for thrombocytopenia),¹⁷ σε συνδυασμό με εργαστηριακό έλεγχο που περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό των αιμοπεταλίων, επίχρισμα περιφερικού αίματος για αναγνώριση σχιστοκυττάρων, λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων, καθώς και

προσδιορισμό αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης, αναμένεται να θέσουν άμεση διάγνωση επί υποψίας VIPIT.

- Αναφορικά με την αντιμετώπιση ασθενών με VIPIT, τονίζεται ότι αντενδείκνυται αυστηρά η χορήγηση αιμοπεταλίων, και απαιτείται άμεση διακοπή της ηπαρίνης, ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους ή άλλων ηπαρινοειδών, τα οποία μπορεί να επιδεινώσουν την απόκριση τύπου HIT. Επί υποψίας VIPIT, συνιστάται η αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου (χρήσιμη η χρήση του προγνωστικού 4 T score),¹⁷ ενώ σε συνεργασία με αιματολόγους οφείλει να προσδιοριστεί η ένδειξη προληπτικής αντιπηκτικής αγωγής.
- Συγκεκριμένα ως προς την ενδεδειγμένη αντιπηκτική αγωγή, τόσο σε επίπεδο πρόληψης όσο και στην αντιμετώπιση θρομβώσεων σε έδαφος VIPIT, συνιστάται η χορήγηση είτε νεότερων αντιπηκτικών από του στόματος (direct oral anticoagulants - DOAC) είτε άλλων άμεσων αναστολέων της θρομβίνης (argatroban and bivalirudin), που μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως.¹⁸ Υπενθυμίζεται ότι σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αποδείχθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά των DOAC (σε σχέση με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά) στη θεραπεία της CVT.¹⁹
- Εκτός της αντένδειξης χορήγησης ηπαρίνης, αντενδείκνυται αυστηρά και η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών, καθώς τα κουμαρινικά έχουν συσχετιστεί με σημαντική επιδείνωση της υπερπηκτικής διάθεσης. Ειδικά σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης K.²⁰
- Ως προς τη χρήση φονταπαρινόξης (fondaparinux), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί HIT, παραμένει ακόμη ασαφές το αν μπορεί να χορηγηθεί ασφαλώς σε έδαφος VIPIT λόγω του πιθανού κινδύνου επαγωγής αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης.^{12 13 20 21}

- Τέλος, πέραν της αντιπηκτικής αγωγής, οι ασθενείς με θρομβωτικά επεισόδια σε έδαφος VIPIT οφείλουν να λαμβάνουν ενδοφλέβια θεραπεία με γ σφαιρίνη, σε δοσολογία 1g/kg για 2 ημέρες, καθώς έχει δειχθεί πως η ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρινών αναστέλλει ταχέως την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων που προκαλείται από αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης.^{11 17 22} Επίσης, υπενθυμίζεται ότι οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να ανατρέχουν σε κατευθυντήριες οδηγίες για την εξατομικευμένη στάθμιση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου κάθε προσβεβλημένου ασθενούς, καθώς και σε οδηγίες σχετικά με την ενδεδειγμένη εργαστηριακή παρακολούθηση μετά την έναρξη αγωγής.^{18 20}

Συμπεράσματα

Στην παρούσα ενημέρωση παρουσιάστηκε μια σύνοψη των διαθέσιμων δεδομένων επί της εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων και ειδικότερα CVT σε έδαφος SARS-CoV-2 λοίμωξης και κατόπιν εμβολιασμού για τη νόσο COVID-19. Εφιστούμε την προσοχή ως προς την ανάγκη έγκαιρης διαφοροδιάγνωσης των δύο αυτών τύπων θρομβωτικών επεισοδίων. Επί υποψίας VIPIT απαιτείται εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος, που περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό αιμοπεταλίων, επίχρισμα περιφερικού αίματος, λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων, καθώς και προσδιορισμό αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης. Σε περίπτωση διάγνωσης θρόμβωσης (συμπεριλαμβανομένης της CVT) στα πλαίσια του VIPIT αντενδείκνυται αυστηρά η χορήγηση ηπαρινών και κουμαρινικών αντιπηκτικών. Αντιθέτως, συνιστάται η χορήγηση DOAC. Τέλος, για την αντιμετώπιση του VIPIT, κρίνεται αναγκαία η συγχορήγηση θεραπείας με ανοσοσφαιρίνες, σε δοσολογία 1g/kg για 2 ημέρες ενδοφλεβίως. Υπογραμμίζεται τέλος ότι οι παρούσες συστάσεις συνοψίζουν τις γνώμες νευρολόγων με εξειδίκευση στην αγγειακή νευρολογία και νευροανοσολογία με βάση τα μέχρι στιγμής

γνωστά δεδομένα, τονίζουμε ωστόσο ότι χρήζουν επαναξιολόγησης λόγω της ταχείας μεταβολής των σχετικών στοιχείων που ανακοινώνονται ή δημοσιεύονται διαρκώς σε καθημερινή βάση.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research* 2020;**192**:152-60.
2. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 2021;**88**(1):15-27.
3. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology* 2021.
4. Shahjouei S, Naderi S, Li J, et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine* 2020;**59**:102939.
5. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012;**43**(12):3375-7.
6. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke* 2016;**47**(9):2180-2.
7. Mowla A, Shakibajahromi B, Shahjouei S, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *Journal of the neurological sciences* 2020;**419**:117183.
8. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines) 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf].
9. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *The Lancet* 2021.
10. Paul-Ehrlich-Institut. Very Rare Cases of Cerebral Venous Thrombosis after Vaccination 2021 [Available from: <https://www.pei.de/DE/service/presse/aktuelles/aktuelles-inhalt.html;jsessionid=7C63F1E4F9A2A12E296611B36952A6F0.intranet241>].
11. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. *Research Square* 2021; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>.
12. Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination:

- Guidance Statement from the GTH. 2021 [Available from: https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Statement-AstraZeneca_english_4-1-2021.pdf],.
13. British Society for Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination. 2021 [Available from: https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf],.
 14. Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, et al. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood* 2012;**120**(25):4938-44.
 15. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature medicine* 2021;**27**(2):270-78.
 16. Υπουργείο Υγείας. Γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών για την επέκταση χρήσης του εμβολίου AstraZeneca/Oxford σε άτομα όλων των ηλικιών. 2021 [Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/systaseis-emboliasmoy-kata-thn-periodo-ths-pandhmias-covid19>],.
 17. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006;**4**(4):759-65.
 18. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood advances* 2018;**2**(22):3360-92.
 19. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2019;**76**(12):1457-65.
 20. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2017;**15**(11):2099-114.
 21. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005;**106**(12):3791-6.
 22. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert review of hematology* 2019;**12**(8):685-98.

Στη συγγραφή της συγκεκριμένης εισήγησης συμμετείχαν οι:

Τσιβγούλης Γεώργιος,
Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
του Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Στεφάνου Μαρία-Ιωάννα,
Νευρολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης
της Β' Νευρολογικής Κλινικής του Εθνικού
και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών

Γιαννόπουλος Σωτήριος, Καθηγητής
Νευρολογίας – Νευροψυχολογίας, Ιατρική
Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος,
Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
του Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Κυλιντηρέας Κωνσταντίνος,
Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας-
Νευροανοσολογίας, Ιατρική Σχολή του
Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Βασιλοπούλου Σοφία,
Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Ιατρική Σχολή του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Γρηγοριάδης Νικόλαος,
Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής
του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Καραπαναγιωτίδης Θεόδωρος,
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας,
Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Τέγος Θωμάς,
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας-
Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων,
Ιατρική Σχολή
του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Μήτσιας Παναγιώτης
Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
του Πανεπιστημίου Κρήτης

Ηλιόπουλος Ιωάννης,
Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

Βαδικόλιας Κωνσταντίνος,
Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

Ελλούλ Ιωάννης,
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
Αγγειακών Εγκεφαλικών Παθήσεων,
Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου
Πατρών

Γρύλλια Μαρία,
Διευθύντρια ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α «Γεώργιος Γεννηματάς»

Ταβερναράκης Αντώνιος,
Διευθυντής ΕΣΥ,
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α.
«Ευαγγελισμός»

Κιαμίλη Αργυρώ,
Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Νευρολογική Κλινική,
Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ»

Ρούντολφ Γιομπστ,
Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική,
Γ. Ν. Θ. «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης