

A tromboembóliás események kockázata és megelőzése COVID-19 betegségben

Nagy-Kardos Cintia¹, Tihanyi László¹, Veress Gábor¹,
Merkely Béla², Aradi Dániel^{1, 2}



A főszerkesztő
video-összefoglalója

¹Állami Szívkórház, Balatonfüred

²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím

Dr. Nagy-Kardos Cintia, e-mail: cintikardos@gmail.com

COVID-19-betegeknél a betegség súlyosságától függően jelentős arányban fordulhatnak elő artériás és vénás tromboembóliás események, amelyek a fertőzés magas mortalitásáért is felelősek. A tromboembóliás események gyakorisága meghaladja más vírusinfekciók (pl. influenza) kapcsán észlelt arányokat. A SARS-CoV-2 koronavírus és az immunválasz jelentős prokoaguláns szerepét hangsúlyozva a szakirodalom önálló COVID coagulopathiáként említi a kialakult véralvadási zavart, amelynek megelőzése nagy kihívást jelent a napi gyakorlatban. Szerencsére nemzetközi adatok alapján a folyamatosan mutálódó vírus új variánsai az omikron-változattól kezdve szelídebb betegséget és kisebb tromboembóliás kockázatot jelentenek, de kérdéses, hogy ez a kockázat a jövőbeli variánsok mellett miként alakul. Jelen tanulmány célja, hogy összegezze a COVID-coagulopathia jellemzőit és patofiziológiai hátterét, valamint bemutassa azokat a klinikai vizsgálati eredményeket, amelyeket ezen szövődmények kivédése céljából végeztek, kiemelve az antikoaguláns és vérlemezkegátló kezelés lehetséges jelentőségét.

Kulcsszavak: COVID-19, tromboembólia, antitrombotikus terápia, vérlemezkegátlás, antikoaguláns kezelés

Risk and prevention of thromboembolic events in COVID-19 disease

Depending on the severity of the disease, a significant proportion of arterial and venous thromboembolic events may occur in COVID-19 patients, which are also responsible for the high mortality of the infection. The prevalence of thromboembolic events exceeds the prevalence that can be seen in other viral infections (e.g. influenza). Emphasizing the significant procoagulant activity of the SARS-CoV-2 coronavirus and the immune response in the development of the coagulation disorder, the medical literature refers it as an independent COVID-coagulopathy, the prevention of which is a great challenge in daily practice. Fortunately, based on international data, the new variants of the constantly mutating virus, starting with the omicron variant, mean a milder disease and a lower risk of thromboembolism, but it is questionable how this risk will develop with future variants. The purpose of the review is to summarize the characteristics and pathophysiological background of the COVID-coagulopathy, as well as to present the results of clinical studies that have been performed to prevent these complications, highlighting the possible importance of anticoagulant and antiplatelet treatment.

Keywords: COVID-19, thromboembolism, antithrombotic therapy, antiplatelet therapy, anticoagulant treatment

A COVID-19 egy leginkább cseppfertőzéssel terjedő betegség, amelyet 2019 decemberében jelentettek először Wuhan tartományban, Kínában. A COVID-19-et a SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), egy egyszálú RNS béta-koronavírus okozza (1), amely az angiotenzinkonvertáló enzim-2 (ACE2) receptoron keresztül jut be a sejtekbe és ott replikálódik (2). A megbetegedések halmozott előfordulása miatt a WHO 2020 márciusában jelentette be a világjárvány kialakulását. 2022. szeptember 28-ig 613 410 796 igazolt esetet jelentettek és 6 518 749 esetben volt halálos kimenetelű a betegség, amely 1%-os mortalitást jelent (3). A betegség jelentősen aluldiagnosztizált, emiatt a valós halálozási arány ennél lényegesen alacsonyabb lehet, de így is egy magas mortalitású vírusfertőzésnek tekintendő. A SARS-CoV-2-t elsősorban légúti kórokozónak tartották számon, mára azonban már világossá vált a széles skálán mozgó tüneteknek köszönhetően, hogy sok esetben szisztémás betegségről van szó.

A pandémia kezdete óta számos vírusvariáns jelent meg a mutációk miatt, amelynek eredményeként a tünetek és a kórlefordulás is jelentősen változott (4). 2022 év végén az omikron-BA1 és -BA2 variánsai a dominánsak a WHO-klasszifikáció aggodalomra okot adó (VOC) csoportjában, a korábbi alfa-, béta-, gamma- és delta-variánsok deeszkalálódtak (5). Számos obszervációs tanulmány monitorozza a pandémia első hónapjai óta a betegség tünetprofilját, amelyek eredményei alátámasztják azokat a klinikai tapasztalatokat, miszerint a kezdeti vírusvariánshoz képest az omikronvariáns enyhébb lefolyású betegséget eredményez, kisebb hospitalizációs rátával és alacsonyabb össz mortalitással (6, 7).

Tromboembóliás szövődmények COVID-19 betegségben

Már a pandémia elején megjelent retrospektív, majd prospektív tanulmányok feltételezték az összefüggést a COVID-19 és a trombotikus kardiovaszkuláris szövődmények között, ám ezen vizsgálatok eredményei meglehetősen inkonzisztensek voltak, 15% és 85% közötti előfordulási gyakoriságokról számoltak be (1. táblázat). Ennek a nagyfokú szórásnak több oka is lehetett, például a különböző tanulmányokban alkalmazott eltérő diagnosztikus algoritmus, a kiválasztott betegpopuláció kis méretéből adódó torzítás, vagy a vizsgálatokba vont páciensek tüneteinek eltérő súlyossága (kritikus állapotú, intenzív osztályon kezelt vs. nem kritikus állapotú) (8).

Klok és munkatársai 2020 júliusában egy 184 COVID-19-fertőzött, intenzíven kezelt beteget követő obszervációs tanulmányban a tromboembóliás szövődményeket illetően 31%-os előfordulási arányt találtak. A leggyakoribb trombotikus komplikáció a pulmonalis embólia volt, amely 25 beteget érintett a vizsgált populációban (9). Egy 1988 beteg adatait elemző korai metaanalízis kap-

csán COVID-19-fertőzött betegekben a vénás tromboembóliás szövődmények prevalenciája közel 30% volt, mélyvénás trombózis a betegek 20%-ában, pulmonalis embólia 18%-ában fordult elő (10). *Cor-don-Cardo és munkatársai* a COVID-19-et komplex, progresszív mivolta miatt szakaszokra osztották (staging), a staging során objektív klinikai és molekuláris kritériumok alapján mérik a betegség progresszióját és súlyosságát. Ez alapján a Stage IV-et elérő betegeknél magasabb mortalitási rátát tapasztaltak a mikro- és makrovaszkuláris fokozott vérrögképződés miatt (11). 2020. március és 2021. márciusa között 374 244 COVID-19-fertőzött adatait elemző angol tanulmányban a vénás tromboembólia a betegek 4,6%-ánál került diagnosztizálásra. Ezen betegek 86%-ának pulmonalis embóliája volt (12). *Vincent Lo Re és munkatársai* az egyik legnagyobb elemszámú retrospektív kohorsz vizsgálatban az artériás és a vénás tromboembólia 90 napos kockázatát vizsgálták a COVID-19-fertőzéssel kórházba került betegeknél a COVID-19-vakcinák rendelkezésre állása előtt és alatt, és ezt hasonlították össze az influenza miatt kórházba került betegek körében észlelt kockázattal. A vizsgálatban 8269 influenza miatt hospitalizált beteg adatát vetették össze 41 443 COVID-19 miatt hospitalizált beteg eredményével a vakcina előtti időszakból és 44 194 COVID-19-beteg adatával a vakcináció elérhetősége alatti időszakból. A vénás tromboembóliák 90 napos előfordulási aránya influenzásoknál 5,3%, COVID-19-betegeknél a vakcina előtt 9,5%, és a vakcina alatt 10,9%-os volt. Az influenzás betegekkel összehasonlítva a vénás tromboembólia relatív kockázata a kiegyensúlyozott elemzésben 60%-kal magasabb volt a COVID-19-ben szenvedő betegeknél a vakcina rendelkezésre állása előtt (HR = 1,60 [95% CI: 1,43–1,79]) és 89%-kal magasabb az oltás elérhetősége alatt (HR = 1,89 [95% CI: 1,68–2,12]); azaz az oltás nem befolyásolta a magasabb kockázatot. Ugyanakkor a szerzők nem találtak különbséget az artériás tromboembóliás szövődmények tekintetében a három csoport között (13).

A COVID-19-fertőzés akut szakát követheti egy második fázis, amelyet az úgynevezett posztakut COVID-szindróma (PACS) képez. A PACS-on belül két szakaszt különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közötti szubakut vagy tünetes COVID-19-et és a 12 héten túl is perzisztáló tünetekkel jellemzett krónikus vagy poszt-COVID-szindrómát (14). Korán felismerésre került, hogy a tromboembóliás szövődmények megjelenésével az akut fertőzés lezajlását és a kórházi elbocsátást követően is számolni kell. A CORE-19 volt az egyik első és legnagyobb elemszámú prospektív regiszter, ami 2020 márciusától májusáig tartó időszakban 4906 COVID-19 miatt hospitalizált beteget követett átlag 92 napon keresztül a kórházi elbocsátást követően. A kórházi távozás után tromboprofilaxis az esetek 13,2%-ában került felírásra. Eredményeik alapján a vénás tromboembóliák gyakorisága 1,55%, az artériás trom-

1. TÁBLÁZAT. Tromboembóliás szövődmények gyakorisága COVID-19-fertőzött betegekben

Szerzők	Vizsgálat éve	Betegszám	Betegtípus	Megfigyelés időszaka	Vénás tromboembóliák előfordulása	Artériás tromboembóliák előfordulása
Klok és mtsai	2020	184	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 27%	Stroke: 3,7%
Helms és mtsai	2020	150	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 43%	Stroke: 2%
Poissy és mtsai	2020	107	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 20,6%	NA
Middeldorp és mtsai	2020	74	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 39%	NA
Melazzini és mtsai	2020	259	Hospitalizált középsúlyos-súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT: 8,1% PE: 1,5%	NA
Cui és mtsai	2020	81	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 25%	NA
Litijos és mtsai	2020	26	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 69%	NA
Mao és mtsai	2020	214	Hospitalizált középsúlyos-súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	NA	Stroke: 5,7%
Lodigiani és mtsai	2020	388	Hospitalizált középsúlyos-súlyos COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT/PE: 21%	Stroke: 2,5% ACS/MI: 1,1%
Bilaloglu és mtsai	2020	3334	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi kezelés során	MVT: 3,9% PE: 3,2%	Stroke: 1,6% MI: 8,9%
Lalor és mtsa	2020	1125	Hospitalizált COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	PE: 2,8%	MI: 1,3% Stroke: 0,26%
Bozóky és mtsai	2020–2021	1590	Pneumónia miatt hospitalizált COVID-19-fertőzöttek	Kórházi kezelés során	MVT: 13% PE: 17%	NA
Jurin és mtsai	2020–2021	4014	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi kezelés során	MVT: 2,1% PE: 3,6%	Stroke: 2,8% MI: 1,7%
Komagamine és mtsai	2020–2021	1116	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi kezelés során	MVT: 0% PE: 0,1%	Stroke: 0,3% MI: 0%
Giannis és mtsai	2020	4906	COVID-19 miatt hospitalizált betegek	Kórházi elbocsátást követő átlag 92 napos időszak	VTE: 1,55%	ATE: 1,71%

boembóliák száma 1,71%, az ösztörtalítás 4,83% volt. A primer végponti események rizikóját az antikoaguláns terápia 46%-kal csökkentette (15). Mindezek az eredmények azt igazolják, hogy a COVID-19-megbetegedés korai (pre-omikron) szakaszában igen jelentős kockázatonövekedést lehetett megfigyelni a tromboembóliás szövődmények tekintetében, amely események jelentősen hozzájárulhattak az észlelt magas mortalitáshoz. Ezen események annál magasabb arányban jelentek meg, minél súlyosabb és disszemináltabb volt a COVID-19-megbetegedés; intenzív osztályos kezelés alatt álló esetekben gyakor-

latilag az intenzíves napok számával arányos, lineáris kapcsolatot figyeltek meg a szövődmények jelentkezésében, de a fokozott kockázat a betegek kórházi hazabocsátását követő 1-3 hónapban is magas maradt (1. táblázat).

A protrombotikus állapot patofiziológiája: COVID-coagulopathia

Amikor a COVID-19-asszociált tromboembóliás események pontos patofiziológiai magyarázatát keressük,

a trombózisok kialakulásához hozzájáruló tényezők *Virchow* által leírt triászát kell szem előtt tartanunk: az endothelsérülést és diszfunkciót, a stasist és a hypercoagulabilitást. Számos tanulmány hangsúlyozza, hogy a COVID-19 az endothel betegsége, az endothelium a SARS-CoV-2 támadásának egyik fő célpontja. Az érsérülés létrejöhet az endothelsejtek direkt vírusinváziója, illetve indirekt gyulladásos mechanizmusok által. Az endothel- és az intercelluláris junkciók károsodása révén felszínre kerül a subendothelialis mátrix, ami kollagént és szöveti faktort tartalmaz. Ez aktiválja a koagulációs kaszkádot, ami fokozott vérrögképződéshez vezet (16). Az endothelsérülés mellett direkt hypercoagulabilitást írtak le számos betegben autoantitestek megjelenése és antifoszfolipid-szindróma kialakulása mellett (17). Emellett a COVID-19-hez társuló coagulopathiában a protrombotikus hatások közvetítésében a trombocyttaaktiváció is szerepet játszik. A vérlemezkék két különböző mechanizmuson keresztül aktiválódhatnak: egy, a gyulladás által közvetített nonspecifikus útvonalon és a SARS-CoV-2-specifikus receptorán keresztül. A SARS-CoV-2 azáltal fertőzi meg a gazdasejteket, hogy a spike protein kötődik az angiotenzin-konvertáló enzim-2 (ACE2) receptorhoz. Ez a receptor többek között alveoláris hámsejteken, enterocytákon, monocytákon/makrofágokon, és vaszkuláris endothelsejteken expresszálódik, de jelentős számban van jelen vérlemezkéken is. *Zhang és munkatársai* egy elegáns tanulmányban igazolták, hogy a specifikus vérlemezke-aktiváció a SARS-CoV-2 spike proteinjének a trombocytta ACE2-receptorhoz történő kapcsolódása révén jön létre (18). A fent részletezett változások összességében hozzájárulnak a COVID-19 protrombotikus állapotának kialakulásához, amelyek mind mikrovaszkuláris, mind makrovaszkuláris tromboembóliás szövődmények formájában jelenhetnek meg, és a magas kockázat miatt jogos az önálló COVID-coagulopathia említése (19). A vírus-specifikus hatásokon túl ugyanakkor a COVID-19-asszociált coagulopathia tagadhatatlanul összefügg az intenzív osztályos ellátás iatrogén következményeivel, ágyhoz kötöttséggel, centrális kanülök jelenlétével, súlyos hypoxiával és a kiterjedt gyulladásos válasszal, amely miatt a szövődmények nagyobb arányban jelentkeznek a betegség súlyosságának fokozódásával az intenzív osztályos ellátást igénylő kritikus állapotú betegekben.

Tromboembóliás prognosztikai markerek COVID-19-betegekben

A véralvadási zavar jelentőségét hangsúlyozza, hogy számos véralvadási és vérlemezke-funkciót jellemző biomarker nagyon szoros összefüggését igazolták a mortalitással. *Zhang és munkatársai* által 343 beteg bevonásával készült tanulmányban a D-dimer-szint meghatározásával (optimális cut-off 2,0 µg/ml) a

COVID-19-fertőzött betegek kórházon belüli mortalitását 93%-os szenzitivitással és 83%-os specificitással tudták megjósolni. Azon betegeknél, akiknek D-dimer-szintje magasabb volt 2 µg/ml-nél, magasabb mortalitással kellett számolniuk. Eredményeik alapján a D-dimer-szint mérésével hatékonyan előre tudták jelezni a fertőzöttek kórházi halálozását (20). Egy 191 beteg bevonásával készült retrospektív, multicentrikus kohorsz tanulmányban a betegek laborparamétereit vették össze a mortalitással. A hsTropI, a szérumferritin, az LDH- és az IL-6 szintje mellett a D-dimer emelkedése egyértelműen összefüggött a betegség súlyosbodásával és a magasabb mortalitási kockázattal (21). Korán megfigyelték, hogy a COVID-19-fertőzöttekben gyakran fordul elő thrombocytopenia is. *Yang és munkatársai* 1476, COVID-19 miatt hospitalizált beteg adatait vizsgálták annak eldöntésére, hogy a vérlemezkeszám-csökkenés együtt jár-e a mortalitás növekedésével. Vizsgálataik során a betegek 20,7%-ának volt thrombocytopeniája. A (0–50), (50–100), (100–150) és (150–) csoportokba sorolt betegeknél 92,1%, 61,2%, 17,5%, illetve 4,7% volt a mortalitás, vagyis a kórházi halálozás pozitívan egyezett a vérlemezkeszám-csökkenés mértékével és 50 G/l alatti szint gyakorlatilag minimális túlélési eséllyel társult (22).

Az omikron-éra

A pandémia kezdete óta számos vírusvariáns jelent meg a mutációknak köszönhetően, amelyek eredményeként a tünetek és a kórlefordulás is jelentősen változott (23). Jelenleg az omikron-variáns található a WHO-klasszifikáció aggodalomra okot adó (VOC) csoportjában, a korábbi alfa-, béta-, gamma- és delta-variánsok deeszkalálódtak (24). A REACT-1 (Real-Time Assessment of Community Transmission-1) tanulmány a SARS-CoV-2-fertőzés terjedését és klinikai manifesztációját monitorozta a 2020 májusától 2022 márciusáig tartó időszakban, Angliában. Változó tünetprofilról számoltak be, ami egyértelműen a variánsok változásával volt összefüggésben (25). A ZOE COVID Study több mint 63 000 SARS-CoV-2-pozitív beteg adatait dolgozta fel annak érdekében, hogy számszerűsítsék azt a szubjektív tapasztalatot, miszerint a kezdeti vírusvariánshoz képest az omikron enyhébb lefolyású betegséget eredményez. Adataik alapján megállapítható, hogy a kórházi felvétel szignifikánsan alacsonyabb volt az omikron esetében, továbbá az akut tünetek időtartama rövidebb volt az omikron-prevalencia alatt, mint a delta-prevalencia alatt. A multiorgan komplikációk sokkal szűkebb spektrumban és gyorsabb gyógyulási idővel jelentkeztek az omikron esetében (26). Ezzel párhuzamosan több klinikai vizsgálat azt tapasztalta, hogy a korai időszakban észlelt magasabb tromboembóliás kockázat jelentős mértékben csökkent az omikron-korszakban. Ez a jelentős változás később a különböző

terápiákra adott klinikai vizsgálati eredményeket is megalapozta; több futó COVID-19-vizsgálatot idő előtt le kellett állítani amiatt, mert a primer végpontban meghatározott végpontgyakorosság drámai mértékben csökkent (pl. ACTIV-4B) (33). Mindezek alapján a komorbiditások mellett a tromboembóliás rizikót a SARS-CoV-2 vírusvariáns típusa is jelentősen befolyásolja, amely az omikron után már kisebb kockázatot eredményez.

Antitrombotikus kezelés a COVID-19-szövődmények megelőzésére

Antikoaguláns terápia

A világgjórány kezdete óta számos obszervációs tanulmány és esetriport jelent meg, amelyek a COVID-19 miatt kórházi kezelésben áteső betegeknél észlelt magas tromboembóliás kockázat miatt antitrombotikus kezelés szükségességét javasolták. A *Tang és munkatársai* által végzett korai retrospektív vizsgálatba 449 súlyos COVID-19-ben szenvedő beteget vontak be a vuhani Tongji Kórházban. A 449 beteg közül 94 kapott LMWH-t (40-60 mg enoxaparin/nap), míg 5 beteg kapott UFH-t (10 000-15 000 E/nap) 7 napig vagy tovább. Nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az összmortalitásban a heparinnal kezelt, illetve nem kezelt betegek között (30,3% vs. 29,7%). Ugyanakkor szignifikáns különbségek voltak a 28 napos mortalitásban azon betegek alcsoportjában, akiknél a D-dimer koncentrációja (>3 µg/ml) meghaladta a normálérték felső határának hatszorosát (32,8% vs. 52,4%), illetve akiknél a szepszis indukálta coagulopathia (SIC) score értéke ≥ 4 (40,0% vs. 64,2%). Az eredmények alapján a heparinnal végzett antikoaguláns terápia jobb prognózist mutatott azokban a súlyos COVID-19-fertőzöttekben, akiknél jelentősen emelkedett a D-dimer-szint, vagy akik megfeleltek a SIC kritériumainak (27). Később már amerikai adatbázis-elemzések is hasonló összefüggéseket mutattak. A *Paranjpe és munkatársai* által közzétett, 2773 COVID-19 miatt hospitalizált beteg bevonásával készült tanulmány során azt figyelték meg, hogy azon betegek között, akik mechanikus légzéstámogatásra szorultak (n=395), az antikoaguláns kezelés alkalmazása jelentősen csökkentette a mortalitást (28).

A kezdeti obszervációs vizsgálatok után szükség volt magasabb szintű randomizált tanulmányokra, hogy az antitrombotikus kezelés pontos klinikai jelentőségét és optimális formáját tisztázzák.

A legfőbb válaszra váró kérdések a következők voltak:

- Profilaktikus vagy teljes dózisú antikoaguláns kezelés szükséges?
- Betegség lefolyásának súlyosságától függjön-e a dózis (szükséges-e az ITO-n kezelt betegeknél magasabb dózis a nagyobb szövődmenyráta miatt)?
- Heparinok mellett NOAC-ok is alkalmazhatók-e?
- Van-e hatása a kórházi elbocsátás után is a tromboprofilaxisnak?

- Van-e előnye a vérlemezke-gátló kezelés alkalmazásának?

A REMAP-CAP-, ACTIV-4a- és ATTACC-vizsgálatok összevonásából képzett Multiplatform-vizsgálat kritikus beteg ágába 1098 kritikus állapotú, intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19-beteget vontak be, akiket terápiás dózisú vagy profilaktikus heparinkezelésre randomizáltak. A 21 napos követési idő során a kritikus szervi elégtelenség miatti szervtámogatás nem különbözött a két csoportban, sőt tendencia szerint a szokásos tromboprofilaxis csoportban volt hosszabb (4 nap) az eseménytelen időszak a terápiás dózisú csoporthoz képest (1 nap). Bár a tromboembóliák száma tendencia szerint kisebb volt a terápiás antikoagulánst kapó csoportban (7,2% vs. 11,1%), a major vérzések aránya nem szignifikáns növekedést mutatott, amely a negatív eredményt részben magyarázhatja. Ezen randomizált tanulmány eredménye kétségbe vonta azt a korábbi terápiás gyakorlatot, amely szerint a legsúlyosabb állapotú, intenzíven kezelt COVID-19-betegeket kellene teljes dózisú heparinnal kezelni és felhívta a figyelmet a major vérzések szövődmenyek fontosságára ebben a betegcsoportban (29). A HEP-COVID, multicentrikus randomizált klinikai vizsgálatba olyan COVID-19-pozitív betegek kerültek beválasztásra, akiknek D-dimer-szintje a normálérték felső szintjének négyszerese vagy nagyobb volt, oxigén-szupplementációra szorultak, vagy a szepszis indukálta coagulopathia (SIC) score-ja 4 vagy annál nagyobb volt. 124 beteg a standard profilaktikus dózisú LMWH-ágra, míg 129 a terápiás dózisú LMWH-ban részesülő csoportba került. A nem intenzív osztályon kezelt betegek körében a súlyos tromboembóliás szövődmeny, illetve halálozás incidenciája 16,7% volt terápiás dózis mellett, míg 36,1% profilaktikus/közepes dózisú heparinnal ($p < 0,05$). Ilyen előnyt az intenzív osztályon kezelt betegek körében nem észleltek (terápiás: 51,1% vs. standard: 55,3%, $p = ns$), amely alapján a Multiplatform-vizsgálattal azonos konklúziót hozott a tanulmány (30).

Az ACTION multicentrikus, randomizált vizsgálat szintén a terápiás és a profilaktikus antikoaguláns kezelés hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítását célozta. A vizsgálatban 310 beteg került beválasztásra a terápiás dózisú antikoaguláns csoportba, 303 pedig a profilaktikus dózisú csoportba. Érdekeség, hogy a terápiás dózisú csoportban a betegek jelentős száma rivaroxabant kapott (280 rivaroxaban, 29 enoxaparin, 1 UFH) míg a profilaktikus csoport heparinnal volt kezelve (256 enoxaparin, 47 UFH). A 30 napos követés során a tromboembóliás szövődmenyek, illetve a mortalitás gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a csoportok között (terápiás 14,8% vs. profilaktikus 14,5%, RR = 1,03; 95% CI: 0,70–1,50; $p = ns$), ugyanakkor a terápiás dózisú antikoagulánst kapó betegek körében a major vagy klinikailag releváns vérzés jelentős emelkedést mutatott, a betegek 8,4%-ában fordult elő, míg a profilaktikus dózisú csoport esetében

ez 2,3% volt (RR = 3,64; 95% CI: 1,61–8,27; $p < 0,05$) (31). A tromboembóliák megelőzésének és a vérzések provokációjának kényes egyensúlyát igazolta a COVID-PACT-vizsgálat is, amelyben intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19-betegeket randomizáltak terápiás vagy profilaktikus dózisú heparinterápiára. A bevont 382 beteg követése során jelentősen csökkent a primer hatékonysági végpont a terápiás dózisú antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél (HR = 0,56; 95% CI: 0,32–0,99; $p = 0,046$), de jelentősen emelkedtek az elsődleges és másodlagos vérzéses végpontok is (32).

Az ACTIV-4B klinikai vizsgálatot azért indították el, hogy a tünetekkel járó, klinikailag stabil COVID-19-járó betegek körében megvizsgálják az antikoaguláns vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonyságát, illetve biztonságosságát, ám a vizsgálatot 2021 júniusában 657 beteg bevonását követően leállították a vártnál alacsonyabb eseményráta (vénás és artériás tromboembólia, hospitalizáció, halál) miatt (33).

A kórházi hazabocsátást követő időszakot vizsgáló MICHELLE-trial eredményei alapján COVID-19 miatt hospitalizált, magas kockázatú betegek esetében a kiterjesztett, kórházi elbocsátást követően fenntartott tromboprofilaxis (10 mg rivaroxaban/nap 35 napon keresztül) jelentősen javította a klinikai kimenetelt, beleértve a súlyos tromboembóliás események, illetve a halálozás csökkenését anélkül, hogy súlyosabb vérzést okozott volna (34).

Összefoglalva, az aszimptomatikus, vagy enyhe lefolyású, otthon kezelt COVID-19-fertőzésben preventív célú antikoagulálás nem javasolt, viszont a hospitalizált betegek esetében a vérzéses rizikó figyelembevételével javasolható az antikoaguláns terápia a tromboembóliás szövődmények kivédésére. Az antikoaguláns kezelés alapesetben profilaktikus dózisú legyen, főként LMWH formájában. Alacsony vérzéses kockázat esetén nem intenzív osztályon kezelt betegnél a terápiás dózissal történő áttérés megfontolható. A kritikus állapotú, intenzív osztályos kezelés alatt álló betegeknél rutinszerűen nem javasolt a teljes dózisú antikoaguláns prevenció célzattal a magas vérzéses kockázat miatt (35). Kórházi távozást követően magas VTE-kockázat vagy emelkedett D-dimer-szint esetén megfontolható profilaktikus antikoaguláns egy hónapig, ha a vérzéses rizikó alacsony. NOAC-ok kórházi kezelés időszakában előnyt nem mutattak, a távozás utáni profilaxisra lehetőségként felmerülnek a Michelle-vizsgálat alapján (34).

Thrombocytáaggregáció-gátlók

A COVID-coagulopathiában a thrombocytáaktiváció igazolt szerepe miatt több randomizált vizsgálat indult a vérlemezkegátló kezelések hatásának tisztázására COVID-19-betegeknél. A RECOVERY randomizált, kontrollált tanulmány az aspirin hatékonyságát vizsgálta COVID-19-fertőzéssel kórházba került betegek köré-

ben. A vizsgálatba 14 892 beteget vontak be, közülük 7351 beteget választottak véletlenszerűen az aspirin ágra. A 28 napos követés során mortalitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (17% vs. 17%). A trombotikus események előfordulását vizsgálva az aspirinágon valamivel alacsonyabb előfordulást tapasztaltak (4,6% vs. 5,3%), míg a major vérzések száma magasabb volt (1,6% vs. 1,0%). 1000 betegre vetítve az aspirin megelőzhet 6 tromboembóliás eseményt, de cserébe provokál 6 major vérzéses szövődményt, amely nem kedvező nettó klinikai profilt jelez (36). A clopidogrel klinikai hatását vizsgálta intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19-betegek között a COVID-PACT randomizált tanulmány. A 290 beteg között a clopidogrelcsoportban nem csökkentek az elsődleges hatékonyság végpontját jelző klinikai események (HR = 0,90; 95% CI: 0,48–1,69; $p = 0,75$), de a vérzéses oldalon sem találtak fokozott rizikót (32).

Profilaktikus NOAC és a vérlemezkegátló kombinációját elemezte az ACT-vizsgálat hospitalizált COVID-19-betegeknél. A vizsgálatba bevont 2500 beteget 1:1 arányban randomizálták kis dózisú, 2x2,5 mg rivaroxaban + aspirinterápiára vagy szokásos kezelésre. A kombinált antitrombotikus terápiát kapó csoportban nem észleltek kedvezőbb kimenetelt (26,4% vs. 28,4%; $p = 0,32$). Hasonlóan az ACT kórházi vizsgálatához, a járóbetegeket tanulmányozó ACT-vizsgálati ág (ACT Outpatient) sem találta előnyösnek az aspirin alkalmazását kórházi kezelést nem igénylő, COVID-19-betegeknél (HR = 0,80; 95% CI: 0,57–1,13; $p = 0,21$) (37) (2. táblázat).

Összefoglalva, a vérlemezkegátló kezelést alkalmazó tanulmányok eredményei alapján a COVID-19 miatt hospitalizált vagy otthon kezelt betegeknél a vérlemezkegátló kezelés alkalmazása nem jár klinikai előnnyel.

Következtetések

COVID-19-betegeknél a betegség súlyosságától függően jelentős arányban fordulhatnak elő artériás és vénás tromboembóliás események, amelyek alapvetően meghatározzák a betegek morbiditását és mortalitását. A tromboembóliás események gyakorisága meghaladja más vírusinfekciók (pl. influenza) kapcsán észlelt kockázati arányokat, a vírus specifikus prokoaguláns hatására utalnak, amely alapján a nemzetközi szakirodalom önálló COVID-coagulopathiaként említi a fertőzés kapcsán kialakuló véralvadási zavart. Az újabb és újabb mutációk megjelenésével a koronavírus menekülő mutánsokat hoz létre, amik szerencsére az omikron-változattól kezdve szelídebb betegséget és kisebb tromboembóliás kockázatot jelentenek, de kérdéses, hogy ez a kockázat a jövőbeli variánsok mellett miként alakul. A randomizált klinikai tanulmányok alapján a tromboembóliás szövődmények megelőzésére a kórházi kezelést igénylő COVID-19 megbetegedés esetén antikoaguláns kezelés javasolt, a vérlemezkegátló

2. TÁBLÁZAT. Antitrombotikus terápiás megoldások COVID-19-ben

Vizsgálat neve	Év	Beteg-szám	Betegtípus	Összevetett kezelések	Primer végpont	Eredmény
I. Antikoaguláns kezelést vizsgáló tanulmányok						
Multiplatform	2021	1098	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID	Terápiás heparin vs. szokásos antikoaguláns kezelés	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	Terápiás vs. profilaktikus: 1 vs. 4 nap p = NS
Multiplatform	2021	2219	Hospitalizált, de nem kritikus állapotú COVID-fertőzöttek	Terápiás heparin vs. szokásos antikoaguláns kezelés	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	A terápiás dózisu antikoaguláns 98,6%-kal növelte a valószínűségét a szervtámogatás nélkül töltött napoknak
HEP-COVID Trial	2020–2021	253	COVID-19 miatt hospitalizált, magas kockázatú betegek	Terápiás vs. standard profilaktikus dózisu heparinkezelés	Vénás és/vagy artériás tromboembólia és/vagy halálozás incidencia	Terápiás vs. profilaktikus non-ICU: 16,7% vs. 36,1% ICU: 51,1% vs. 55,3%
INSPIRATION Trial	2020	562	Intenzív osztályon kezelt súlyos COVID	Intermediate vs. standard profilaktikus dózisu heparinkezelés	Vénás és/vagy artériás trombózis, ECMO igény, halálozás incidencia	Intermedier vs. profilaktikus: 45,7% vs. 44,1%
ACTION	2020–2021	615	Hospitalizált COVID-19-betegek elevált D-dimer-szinttel (normál érték felső határánál magasabb)	Terápiás dózisu véralvadásgátló 30 napig (rivaroxaban, ha klinikailag stabil, vagy enoxaparin, ha klinikailag instabil), vs. profilaktikus dózisu véralvadásgátló (enoxaparin vagy nem frakcionált heparin)	Halálozás, hospitalizáció időtartama, O ₂ szuppl. szükségessége	Primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között
II. Thrombocytáaggregáció-gátlók hatását vizsgáló tanulmányok						
RECOVERY	2020–2021	14892	COVID-19 miatt hospitalizált, nem súlyos betegek	Aszpirin + szokásos ellátás vs. szokásos ellátás	28 napos mortalitás	Primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között
ACTIV-4a	2021	562	COVID-19 miatt hospitalizált, nem kritikus állapotú betegek	P2Y ₁₂ -inhibitor + terápiás dózisu heparin vs. terápiás dózisu heparin P2Y ₁₂ -inhibitor nélkül	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	Primer végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (21-21 nap)
ACT Inpatient	2021–2022	2611	Hospitalizált COVID-19-fertőzöttek	Aszpirin + 2x2,5 mg rivaroxaban vs. szokásos terápia	Major trombózis, mechanikus légzés-támogatás, high-flow oxigén-szupplementáció, halál	Kombinált terápia vs. kontroll 26,4% vs. 28,4%
ACT Outpatient	2021–2022	3917	Otthon kezelt, szimptomás COVID-19-betegek	Aszpirin vs. szokásos terápia	Major trombózis, hospitalizáció, halál	Aszpirin vs. kontroll 3,1% vs. 3,7%
Berger és mtsai	2021	562	Nem kritikus állapotú, kórházban kezelt COVID-19-fertőzött	Terápiás dózisu heparin + P2Y ₁₂ -inhibitor vs. terápiás dózisu heparin	Szervtámogatás szükségessége nélkül töltött napok	A kombinált terápia nem eredményezett javulást

kezelés hozzáadása vagy önálló alkalmazása nem csökkenti ezen események előfordulását. A kórházi szakban antikoaguláns kezelés tekintetében elsősorban LMWH javasolt, intenzív osztályos kezelés esetén profilaktikus dózisban. Alacsony vérzéses kockázat és nem kritikus állapotú beteg esetén terápiás dózis alkalmazása is megfontolható. A kórházi távozást követően magas tromboembóliás kockázat esetén egyhónapos, megnyújtott profilaxis megfontolható. Tünetmentes és kórházi kezelést nem igénylő tünetes betegeknél rutinszerű tromboprofilaxis jelen eredmények alapján nem javasolt.

További vizsgálatok szükségesnek ahhoz, hogy a változó vírusvariánsok mellett bekövetkező tromboembóliás események kockázatát pontosan felmérjük, mert a legtöbb adat és randomizált tanulmány még az omikronvariáns előtti korszakból származik, ezért ezen adatok alkalmazása a jelen vírustörzsek mellett nem teljesen releváns.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-3-march-2020>
2. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proceedings of the national academy of Sciences 2020; 117(21): 11727–11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117> <https://covid19.who.int/>
3. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments Annals of Internal Medicine 2022; 175(6): 831–837. <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
4. Riley S, Atchison C, Ashby D, et al. REAL-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study protocol. Wellcome open research 2021; 5: 200. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16228.2>
5. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. The Lancet 2022; 399(10335): 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
6. Ribes A, Vardon-Bouines F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. Advances in Biological Regulation 2020; 77: 100735. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100735>
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research 2020; 191: 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
8. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2020; 46: 763–771. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>. ISSN 0094-6176.
9. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, et al. COVID-19: Staging of a New Disease. Cancer Cell 2020; 38(5): 594–597. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.006>
10. Roberts LN, Navaratnam AV, Arya R, Briggs TWR, Gray WK. Venous thromboembolism in patients hospitalised with COVID-19 in England. Thrombosis Research 2022; 213: 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.017>
11. Lo Re V, Dutcher SK, Connolly JG, et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients. JAMA 2022; 328(7): 637–651. doi:10.1001/jama.2022.13072
12. Szekanez Z, Vályi-Nagy I. Posztakut COVID-19 szindróma. Orvosi hetilap 2021; 162(27): 1067–1078. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32282>
13. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood 2021; 137(20): 2838–2847. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010529>

14. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence. Preprints 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0204.v1>
15. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stéphanian A, Mégarbane B. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? Thrombosis Research 2020; 195: 74–76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.016>
16. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. Journal of hematology & oncology 2020; 13(1): 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
17. Iba T, Hideo Wada H, Levy JH. Platelet activation and thrombosis in COVID-19. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. June 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749441>
18. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(6): 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
19. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18: 1469–1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
20. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 2020; 395(10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
21. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments Annals of Internal Medicine 2022; 175(6): 831–837. <https://doi.org/10.7326/M22-0308>
22. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
23. Riley S, Atchison C, Ashby D, et al. REAL-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study protocol. Wellcome open research 2021; 5: 200. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16228.2>
24. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. The Lancet 2022; 399(10335): 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
25. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Thrombosis and Haemostasis 2020; 18: 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
26. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. Journal of the American College of Cardiology 2020; 76(1): 122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
27. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; 385: 777–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>
28. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP- COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021; 181(12): 1612–1620. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>
29. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet 2021; 397(10291): 2253–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
30. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. Circulation 2022; 146(18): 1344–1356. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533>
31. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 326(17): 1703–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272>
32. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet 2022; 399(10319): 50–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
33. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology, ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. European Heart Journal 2022; 43(11): 1059–1103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>
34. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2022; 399: 143–151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0)
35. Eikelboom J, Rangarajan S, Jolly SS, et al. The Anti-Coronavirus Therapies (ACT) Trials: Design, Baseline Characteristics, and Challenges. CJC Open 2022; 4(6): 568–576. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.02.010>