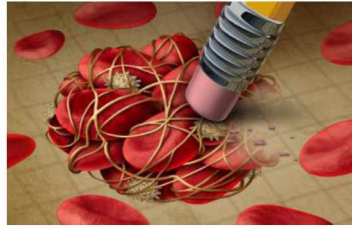




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



**Μεταπτυχιακή  
Διπλωματική Εργασία**

**Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς  
νοσηλευόμενους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας  
Τρέχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας για τη θρομβοεμβολική  
νόσο σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19**

υπό

**Δαμάσκου Ασπασίας**

Νοσηλεύτριας ΤΕ, Αγγειοχειρουργική Κλινική, ΠΓΝΛ

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

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,*  
*Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**Τριμελής Εξεταστική επιτροπή:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας,
2. Μηλίωνης Χαράλαμπος
3. Τσίαρα Σταυρούλα

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Ρούσας Νικόλαος

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Venous thromboembolic (VTE) events in critically ill patients**  
**Current literature on thromboembolic events in COVID-19 critically ill patients**

## **Περίληψη**

### **Εισαγωγή**

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αντιπροσωπεύουν μια δυναμική ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση τόσο αιμορραγικών όσο και θρομβωτικών επιπλοκών. Χαρακτηριστικά η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ αυτών των ασθενών φτάνει το 15%. Από το 2019, η πανδημία που σχετίζεται με τη λοίμωξη από τον COVID-19 έχει επηρεάσει περαιτέρω την καθημερινή κλινική πρακτική. Οι ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 και νοσηλεύονται σε ΜΕΘ θεωρούνται ως πολύ υψηλού κινδύνου για θρόμβωση. Οι αναφερόμενοι ασθενείς εμφανίζουν έναν κίνδυνο θνητότητας πέντε φορές υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές.

### **Σκοπός**

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να πραγματοποιηθεί μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Επιπλέον, θα παρουσιαστεί η επίπτωση, οι διαγνωστικές μέθοδοι και η αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων ασθενών με πνευμονία από COVID-19 βάσει της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

### **Μεθοδολογία**

Στο γενικό μέρος θα παρουσιαστεί μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη θρομβοεμβολική νόσο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και στη συνέχεια, αυτή θα εμπλουτιστεί από μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μελετών που σχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς από COVID-19. Η

παρουσίαση των δεδομένων θα γίνει περιγραφικά και θα αφορά στην επίπτωση, τα διαγνωστικά εργαλεία και την αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

### **Αποτελέσματα**

Η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι εξαιρετικά υψηλή και φαίνεται πως το ένα τρίτο των ασθενών θα εμφανίζει τέτοιου είδους θρομβωτικά επεισόδια ενώ η παρατεταμένη νοσηλεία στις ΜΕΘ σχετίζεται με αύξηση αυτών των επιπλοκών. Τόσο το υπερηχογράφημα όσο και τα Δ-διμερή φαίνεται πως μπορούν να αποτελέσουν εργαλεία παρακολούθησης και διάγνωσης της ΘΕΝ στους ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή στην εφαρμογή τους και τροποποίηση στις ανάγκες των αναφερόμενων ασθενών. Αναδρομικές μελέτες, κατά τις οποίες οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της προσλαμβανόμενης δόσης ΗΧΜΒ σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή δόση έδειξαν πως ασθενείς με υψηλή δόση εμφάνισαν μειωμένη θνητότητα (13.5%) έναντι της μέτριας και χαμηλής δόσης ενώ ανάλογες μελέτες που μελέτησαν την κλιμάκωση της αντιπηκτικής αγωγής διαπίστωσαν πως παρά τη χορήγηση αντιπηκτικών, ένα 12.2% εμφάνισε θρομβωτικές επιπλοκές ενώ τόσο Δ-διμερή όσο και η υψηλή δόση θρομβοπροφύλαξης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες εκδήλωσης θρόμβωσης. Μια επιθετικότερη θρομβοπροφύλαξη με αυξημένη αλλά όχι θεραπευτική δόση αντιπηκτικών δύναται να παρέχει την απαραίτητα κάλυψη των βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19 από θρομβωτικά επεισόδια, χωρίς να αυξάνει ταυτόχρονα των κίνδυνο αιμορραγιών.

### **Συμπέρασμα**

Όταν αναφερόμαστε σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19, τότε η επίπτωση της ΘΕΝ είναι ακόμα υψηλότερη και φτάνει το 30%. Τα Δ-διμερή και η αγγειακή υπερηχογραφία έχουν θέση στην προσέγγιση αυτών των ασθενών, ωστόσο η χρήση τους τροποποιείται βάσει των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους. Η χρήση της θρομβοπροφύλαξης κρίνεται απαραίτητη, ενώ φαίνεται πως μια εντατικοποιημένη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης έχει σημαντικό όφελος καθώς σχετίζεται με μείωση της θνητότητας. Η μελέτη των ασθενών που πάσχουν από COVID-19 είναι μια διαδικασία υπό εξέλιξη και νεότερα δεδομένα αναμένονται τα επόμενα έτη.

**Λέξεις κλειδιά:** φλεβική θρομβοεμβολική νόσος; θρόμβωση; βαρέως πάσχοντες; μονάδα εντατικής θεραπείας; COVID-19

## **Summary**

### **Background**

Intensive care unit (ICU) patients represent a dynamic high-risk group for both hemorrhagic and thrombotic events. It is of note that deep venous thrombosis incidence is estimated up to 15%. Since 2019, the COVID-19 pandemic has further affected the daily clinical practice regarding thromboembolism among critically ill patients. ICU COVID-19 patients are considered at very high risk for thrombotic complications. These patients present a five-fold higher mortality rate.

### **Purpose**

The aim of this analysis is to perform a review of the current literature regarding thromboembolic events in critically ill patients. Additionally, the incidence, diagnosis, management of thrombotic events in critically ill patients hospitalized due to COVID-19 pneumonia will be presented.

### **Methods**

At the general part of the analysis, a review of the literature regarding VTE events among critically ill patients is performed. A review of the literature is conducted on studies reporting on thromboembolic events in critically ill patients with COVID-19. A narrative review will be conducted regarding the incidence, diagnostic modalities, and management of VTE events in COVID-19 critically ill patients.

### **Results**

The incidence of thrombotic complications in COVID-19 critically ill patients is extremely high, as one third of patients will suffer from a thrombotic episode during hospitalization while the length of stay accelerates the incidence of VTE. Duplex ultrasound and D-dimmers can be used in these patients in terms of screening or as a diagnostic. However, they should be alternate and adjusted to this special group of patients. Retrospective studies have shown that patients at high dose of anticoagulants present a lower mortality rate (15%) compared to patients at low or intermediate dose. Despite thromboprophylaxis, almost 12% of patients will present VTE while other studies have shown that D-dimmers value and high dose of prophylaxis are associated to a higher rate for VTE. An intermediate dose may offer benefit in terms of VTE prevention in critically ill patients suffering from COVID-19, without affecting the bleeding risk.

## **Conclusion**

VTE incidence in critically ill patients with COVID-19 is estimated up to 30%. D-dimmers and duplex ultrasound may be used as diagnostic tools in these patients, but they should be adjusted to their specific needs. Thromboprophylaxis is of major importance while an intermediate dose offers a higher benefit in terms of mortality. Further studies are under evolution and scientific data are suspected to be enriched the upcoming years.

**Key words:** venous thromboembolism; thrombosis; critically ill; intensive care unit; COVID-19

# Πίνακας Περιεχομένων

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή** .....

**1.1 Θρομβοεμβολική νόσος: επίπτωση, παράγοντες κινδύνου, διάγνωση, αντιμετώπιση**

**1.2 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες  
Εντατικής Θεραπείας**

**1.3 Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται  
σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας**

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία**

**2.1 Στόχος μελέτης** .....

**2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

**2.2 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης** .....

**2.3 Εξαγωγή δεδομένων** .....

**Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

**3.1 Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών**

**3.2 Σύνοψη αποτελεσμάτων**

**Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

**Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα**

**Σύνοψη Διατριβής**.....

**Βιβλιογραφία** .....



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

##### 1.1 Θρομβοεμβολική νόσος: επίπτωση, παράγοντες κινδύνου, διάγνωση, αντιμετώπιση

Η θρομβοεμβολική νόσος (ΘΕΝ) είναι ένα από τα συχνότερα καρδιαγγειακά νοσήματα, του οποίου η επίπτωση αναμένεται να αυξηθεί καθώς ο παγκόσμιος πληθυσμός γηράσκει με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής και την πρόοδο της επιστήμης.<sup>1</sup> Η ΘΕΝ περιλαμβάνει διαφορετικές κλινικές οντότητες, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ).<sup>2</sup> Η γενική επίπτωση της ΘΕΝ υπολογίζεται στο 25%, συμπεριλαμβανομένων των επεισοδίων ΠΕ.<sup>3,4,5</sup> Ειδικότερα, η ετήσια επίπτωση πρώτου επεισοδίου συμπτωματικής ΕΒΦΘ σε ενήλικο πληθυσμό υπολογίζεται μεταξύ 50 και 100 περιπτώσεων ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού.<sup>4,5</sup> Η επίπτωση της ΕΒΦΘ είναι υψηλότερη στις γυναίκες μεταξύ 20 και 45 ετών, πιθανά λόγω των ιδιαίτερων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η χρήση αντισυλληπτικών, η εγκυμοσύνη και η λοχεία.<sup>6,7</sup> Αντίθετα, φαίνεται να αυξάνεται στον ανδρικό πληθυσμό άνω των 45 ετών, ενώ αν εξαιρέσει κανείς τους ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου που συνοδεύουν το γυναικείο φύλο, τότε η γενικότερη επίπτωση είναι υψηλότερη στους άρρενες.<sup>7</sup> Ένας επιπλέον παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την επίπτωση της ΘΕΝ, είναι η ηλικία. Η αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη φαίνεται ότι σχετίζεται με διπλασιασμό της επίπτωσης της ΘΕΝ ενώ υπολογίζεται πως ένας στους δύο ενήλικες άνω των 65 ετών θα εμφανίσει θρομβοεμβολικό επεισόδιο.<sup>8</sup>

Όσον αφορά στην επίπτωση της νόσου και της γεωγραφική της κατανομή, φαίνεται πως οι Αφρο-αμερικανοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσής της σε σχέση με τις υπόλοιπες φυλές ενώ στον Ασιατικό πληθυσμό εμφανίζεται η μικρότερη επίπτωση.<sup>9</sup> Αντίστοιχα, η νόσος εμφανίζει εποχικότητα, με υψηλότερη επίπτωση κατά τους χειμερινούς μήνες, πιθανά λόγω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας.<sup>9</sup> Η συχνότητα επανεμφάνισης ΘΕΝ εκτιμάται περί το 10% κατά τον πρώτο χρόνο μετά το επεισόδιο ενώ αυτό το ποσοστό αυξάνεται στο 30% στα 5-10 έτη μετά την εκδήλωση απρόκλητης ΕΒΦΘ.<sup>10</sup> Παράγοντες όπως ο καρκίνος, οι μείζονες χειρουργικές παρεμβάσεις, το τραύμα και η παχυσαρκία φαίνεται να επηρεάζουν την ετήσια επίπτωση της ΘΕΝ, η οποία, ωστόσο, παραμένει σταθερή τα τελευταία 30 έτη.<sup>11</sup> Η χρήση εξελιγμένων διαγνωστικών μεθόδων, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία φαίνεται να σχετίζονται με αύξηση της διάγνωσης της ΘΕΝ και συνεπώς της επίπτωσης της τα τελευταία έτη, σε ασθενείς οι οποίοι παραμένουν ασυμπτωματικοί και η νόσος εντοπίζεται ως τυχαίο εύρημα.<sup>11</sup>

Η ΕΒΦΘ χαρακτηρίζεται ως απρόκλητη όταν δε δύναται κατά τη διάγνωση να ταυτοποιηθεί παράγοντας κινδύνου που να σχετίζεται με την εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>3</sup> Οι παράγοντες κινδύνου χαρακτηρίζονται ως κληρονομικοί ή πιο συχνά επίκτητοι και σε αυτούς περιλαμβάνονται ο καρκίνος, η συνυπάρχουσα υποκείμενη παθολογία, οι χειρουργικές παρεμβάσεις, το τραύμα, οι ακινητοποίηση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, η παχυσαρκία, οι φλεγμονώδεις νόσοι, αυτοάνοσες ή λοιμώδεις, η ορμονοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των αντισυλληπτικών φαρμάκων, η κύηση και η λοχεία, τα ταξίδια μεγάλων αποστάσεων, η πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.<sup>3,12</sup> Από τους κληρονομικούς παράγοντες κινδύνου, ο πλέον γνωστός είναι η ομάδα αίματος.<sup>13</sup> Άνθρωποι με ομάδα αίματος 0 φαίνεται να διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο

εκδήλωσης επεισοδίων ΘΕΝ.<sup>13</sup> Επιπλέον, ένας ακόμα παράγοντας θρομβοφιλίας είναι η ετεροζυγωτία για τον παράγοντα V της πήξης ή παράγοντα Leiden, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης της ΘΕΝ κατά τρεις με οκτώ φορές σε συγκεκριμένους πληθυσμούς.<sup>3</sup> Σοβαρές μορφές θρομβοφιλίας περιλαμβάνουν την ομοζυγωτία για τον παράγοντα Leiden, ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C και S, και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.<sup>14</sup> Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται πως σχετίζονται με σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΕΒΦΘ από 20 ως και 80 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>14</sup> Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται ειδικά με τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια φαίνεται να επηρεάζουν της εκδήλωση της ΘΕΝ αλλά η σπουδαιότητα τους είναι σημαντικά μειωμένη.<sup>15</sup>

Η διάγνωση της στηρίζεται στην κλινική υποψία, καθώς και τη χρήση απεικονιστικών και εργαστηριακών μεθόδων και διαγνωστικών αλγορίθμων με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.<sup>1</sup> Πέρα από την κλινική υποψία, κατά τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πιθανή ΕΒΦΘ, η χρήση διαγνωστικών αλγορίθμων επιτρέπει την εξατομικευμένη διαγνωστική προσέγγιση.<sup>16,17</sup> Το πλέον γνωστό και ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο είναι το Wells score, το οποίο ταξινομεί τους ασθενείς βάσει της πιθανότητας εκδήλωσης ΕΒΦΘ σε δύο ή τρεις κατηγορίες.<sup>18</sup> Παρότι το Wells score είναι χρήσιμο για την ταυτοποίηση των υψηλού κινδύνου ασθενών, φαίνεται πως ένα ποσοστό περί το 5% των ασθενών που χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου είναι πιθανό να εκδηλώσουν ΕΒΦΘ.<sup>18</sup> Η πιθανή εξαγωγή ψευδώς αρνητικών συμπερασμάτων, δεν επιτρέπει τη χρήση του Wells score ως μοναδικό διαγνωστικό εργαλείο για τον αποκλεισμό διάγνωσης της ΕΒΦΘ, ωστόσο όταν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες, όπως είναι τα Δ-διμερή ή ο υπέρηχος, είναι ένα σημαντικό εργαλείο της διαγνωστικής διαδικασίας.<sup>19</sup>

Αντίστοιχα, άλλα διαγνωστικά εργαλεία αποτελούν τα Δ-διμερή και οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως ο υπέρηχος, η αξονική και μαγνητική τομογραφία. Τα Δ-διμερή είναι προϊόν της διάσπασης του ινικής, το οποίο αποτελεί μη ειδικό δείκτη της ΕΒΦΘ, καθώς αυξάνεται σε κάθε περίπτωση που συνδυάζεται με αύξηση της σύνθεσης ινικής, όπως είναι και ΘΕΝ. Η ευαισθησία του φτάνει το 95% ενώ η προγνωστική του ικανότητα το 100%.<sup>20</sup> Παρά ταύτα, ψευδώς θετικά αποτελέσματα απαντώνται σε διάφορες κλινικές οντότητες, όπως ο καρκίνος, η κύηση και οι λοιμώξεις ενώ ψευδώς αρνητικά μπορεί να ανακύψουν σε ασθενείς με αντιπηκτικά.<sup>21</sup> Επιπλέον, με την πάροδο της ηλικίας μπορεί να συναντώνται υψηλότερες τιμές Δ-διμερών ενώ η χρήση υψηλότερων επιπέδων αναφοράς δε φαίνεται να υπερνικά την πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.<sup>22</sup>

Σε επίπεδο απεικονιστικών μεθόδων, το υπερηχογράφημα του φλεβικού δικτύου φαίνεται ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη διάγνωση της ΕΒΦΘ. Καταγράφονται δύο τεχνικές ανίχνευσης, αυτή με τα δύο ή τρία σημεία πίεσης προκειμένου να ελεγχθεί η δυνατότητα συμπίεσης των φλεβών του και η τεχνική μελέτης όλου του φλεβικού δικτύου του σκέλους.<sup>23,24</sup> Και οι δύο τεχνικές είναι όμοια αποτελεσματικές στη διάγνωση της συμπτωματικής ΕΒΦΘ με διαφορετικά πλεονεκτήματα σε καθεμία από αυτές.<sup>25,26,27</sup> (34) Η κύρια διαφορά εντοπίζεται στο γεγονός ότι ο πλήρης υπερηχογραφικός έλεγχος επιτρέπει τη διάγνωση ΕΒΦΘ στο επίπεδο της γαστροκνημίας, το οποίο δεν εκτιμάται με τον υπέρηχο τριών σημείων.<sup>27</sup> Πέρα από την υπερηχογραφική μελέτη, η αξονική και η μαγνητική φλεβογραφία μπορεί να αξιοποιηθούν σαν υψηλής διαγνωστικής αξίας μέθοδοι, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εγγύς ΕΒΦΘ καθώς και ΠΕ καθώς και σε ασθενείς που πρόκειται να αντιμετωπιστούν παρεμβατικά.<sup>3,28,29,30,31</sup> Η κλασική φλεβογραφία θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ.<sup>28</sup> Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως πρόκειται

για μία επεμβατική διαγνωστική μέθοδο, συνεπώς πλέον σπανίως χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πρακτική.<sup>28</sup>

Για πάρα πολλά έτη, η αντιμετώπιση της ΘΕΝ στηριζόταν στη χρήση της ηπαρίνης, μη κλασματοποιημένης και χαμηλού μοριακού βάρους, και στα από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά.<sup>3</sup> Ωστόσο, η πρόοδος των τελευταίων ετών τόσο στο επίπεδο των παρεμβατικών μεθόδων που σχετίζονται με την απομάκρυνση του θρομβωτικού υλικού, όσο και η προοδευτική εδραίωση των από του στόματος νεότερων αντιπηκτικών βοήθησε σημαντικά στην ευκολότερη αντιμετώπιση της ΘΕΝ, βελτιώνοντας τόσο τα αποτελέσματα όσο και την ασφάλεια της θεραπευτικής παρέμβασης.<sup>1</sup> Ωστόσο, η χορηγούμενη αγωγή, τόσο ο παράγοντας που επιλέγεται κάθε φορά όσο και η διάρκεια της, θα πρέπει να προσαρμόζεται στην υποκείμενη νόσο, τις ανάγκες και τον αιμορραγικό κίνδυνο κάθε ασθενούς.<sup>1</sup>

### **Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας**

Η ΘΕΝ είναι μια συνήθης επιπλοκή στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε κρίσιμη κατάσταση σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).<sup>2</sup> Στην ιδιαίτερη αυτή κατηγορία ασθενών εντοπίζονται διάφοροι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορούν να συσχετισθούν με την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>2</sup> Μεταξύ των μείζονων παραγόντων κινδύνου αναγνωρίζονται η επιβαρυσμένη γενική κατάσταση των ασθενών, ο μηχανικός αερισμός, η καταστολή, και η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων.<sup>2</sup> Η χρήση της θρομβοπροφύλαξης, με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ), έχει αποδειχθεί πως μειώνει σημαντικά την επίπτωση της ΘΕΝ στους ασθενείς σε ΜΕΘ, γεγονός το οποίο επέβαλε τη χρήση προφυλακτικής ηπαρίνης σαν έναν από τους βασικούς κανόνες

διαχείρισης αυτών των ασθενών.<sup>2</sup> Ταυτόχρονα, ο αυξημένος αιμορραγικός κίνδυνος που εμφανίζεται σε αυτούς τους ασθενείς αποτελεί ένα μείζονα προβληματισμό της καθημερινής κλινικής πρακτικής, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της αγωγής σε μη αποτελεσματική δοσολογία.<sup>2</sup>

### **Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με λοίμωξη από COVID-19**

Η ΘΕΝ αποτελεί μια κοινή επιπλοκή σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 με συνέπεια την τακτική χορήγηση αντιθρομβωτικών παραγόντων. Ωστόσο, ο κίνδυνος ΘΕΝ εμφανίζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ασθενών με COVID-19 και συνεπώς αυτό μεταβάλλει και την αναγκαιότητα καθώς και τη δοσολογία χορήγησης των αντιπηκτικών παραγόντων. Οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε κρίσιμη κατάσταση σε ΜΕΘ εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ΘΕΝ σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε κοινούς θαλάμους, μάλιστα με επίπτωση που ξεπερνά το 9% (11-70%) σε βάθος νοσηλείας 14 ημερών.<sup>32-36</sup> Η χορήγηση κλασικής δόσης θρομβοπροφύλαξης μοιάζει επαρκής σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε κοινούς θαλάμους ενώ μπορεί να μην επαρκεί να καλύψει τις ανάγκες των ασθενών στις ΜΕΘ.<sup>32</sup> Αυτό ίσως να δικαιολογείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ εμφανίζουν ήδη εξαιρετικά προχωρημένη νόσο, οπότε η προφυλακτική δόση των αντιπηκτικών μπορεί να μην παίζει ρόλο στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Σε επίπεδο εργαστηριακών ευρημάτων, οι ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ εμφανίζουν υψηλότερη τιμή ινωδογόνου, LDH, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και Δ-διμερή. Παρότι πρόσφατα διαπιστώθηκε πως σε αυτούς τους ασθενείς εμφανίζονται αυξημένες τιμές του αντιπηκτικού του λύκου με συνεπώς αύξηση του aPTT, η αύξηση αυτή δε φαίνεται να έχει απόλυτη συσχέτιση με τα

θρομβοεμβολικά επεισόδια.<sup>32,37</sup> Διαπιστώνεται πως οι ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω COVID στις ΜΕΘ, παρουσιάζουν έναν ιδιαίτερο κλινικό φαινότυπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένους δείκτες φλεγμονής με συνοδό αναπνευστική ανεπάρκεια και αυξημένη επίπτωση ΘΕΝ σε σχέση με αυτούς που δε χρήζουν νοσηλεία σε ΜΕΘ.<sup>32</sup> Διαπιστώνεται πως αυτή η ενεργοποίηση τόσο του καταρράκτη της φλεγμονής όσο και της θρόμβωσης εκδηλώνεται σε 2 στάδια της νόσου, κατά την αρχή της νοσηλείας και σε ένα δεύτερο στάδιο, κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.<sup>32</sup> Πιθανά ο μηχανισμός που ενεργοποιεί τη θρόμβωση στην πρώτη φάση σχετίζεται με την Έντονη φλεγμονώδη αντίδραση ενώ στη δεύτερη φάση, συνεπιδρούν οι κλασικοί παράγοντες της ΘΕΝ όπως η παρατεταμένη ακινητοποίηση.<sup>32</sup>

Η επιλογή του φαρμακευτικού παράγοντα για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ΘΕΝ σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ κλίνει προς τη χορήγηση ηπαρινών παρά από τους στόματος αντιπηκτικών.<sup>32</sup> Η επιλογή των ηπαρινών έναντι των από του στόματος αντιπηκτικών ενισχύεται για διάφορους λόγους, όπως τα φαινόμενα δυσαπορρόφησης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε κρίσιμη κατάσταση, σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τα από του στόματος αντιπηκτικά, σε καταστάσεις ανεπάρκειας οργάνων καθώς και στην ευκολότερη διαχείριση των ηπαρινών σε περιπτώσεις εκδήλωσης αιμορραγίας.<sup>32,38</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

#### **Κριτήρια επιλογής**

Η παρούσα ανάλυση συντάχθηκε προκειμένου να παρουσιάσει τους βασικούς άξονες και τις διαμορφούμενες επί του παρόντος τάσεις της βιβλιογραφίας στη διαχείριση

ασθενών με COVID οι οποίοι νοσηλεύονται στις ΜΕΘ και εμφανίζουν ΘΕΝ. Η βιβλιογραφία που αναζητήθηκε αφορά σε αυτήν των 2 τελευταίων ετών (2019-2021), οπότε και εκδηλώθηκε και εξελίχθηκε η πανδημία του SARS-COV-2. Οι μελέτες που κρίνονταν ως δόκιμες για εισαγωγή στην παρούσα ανάλυση έπρεπε να πληρούν τα κάτωθεν κριτήρια: Τυχαιοποιημένες ή μη, προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες που μελέτησαν την επίπτωση της ΘΕΝ σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ λόγω λοίμωξης από COVID-19.

Να σημειωθεί πως η συγκεκριμένη μελέτη δεν απαιτούσε τη συγκατάθεση ασθενών ή την έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου καθώς για τη διενέργεια της χρησιμοποιήθηκαν αναλύσεις οι οποίες είχαν ήδη δημοσιευθεί. Η πρωταρχική επιλογή έγινε βάσει τίτλου και περίληψης ενώ οι μελέτες τελικά επιλέχθηκαν με βάσει το συνολικό κείμενο.

### **Σχεδιασμός αναζήτησης**

Η αναζήτηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας έγινε μέσω των βάσεων δεδομένων, Medline και Scopus. Η ημερομηνία έναρξης της αναζήτησης τοποθετείται στις 30 Απριλίου του 2021 ενώ σαν ημερομηνία λήξης της αναζήτησης ορίζεται η 31<sup>η</sup> Μαΐου 2021. Οι παρακάτω ορισμοί, χρησιμοποιώντας τους Expanded Medical Subject Headings (MeSH), χρησιμοποιήθηκαν σε ποικίλους συνδυασμούς: θρομβοεμβολική νόσος, ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, μονάδα εντατικής θεραπείας, λοίμωξη από COVID-19.

### **Εξαγωγή δεδομένων**



Τα δεδομένα εξήχθησαν από τα κείμενα και τους πίνακες. Τα δεδομένα συμπεριελάμβαναν τα χαρακτηριστικά των μελετών καθώς και τα καταληκτικά σημεία αυτών σχετικά με τη ΘΕΝ σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 στις ΜΕΘ όσον αφορά στην επίπτωση, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση.

## **Στατιστική ανάλυση**

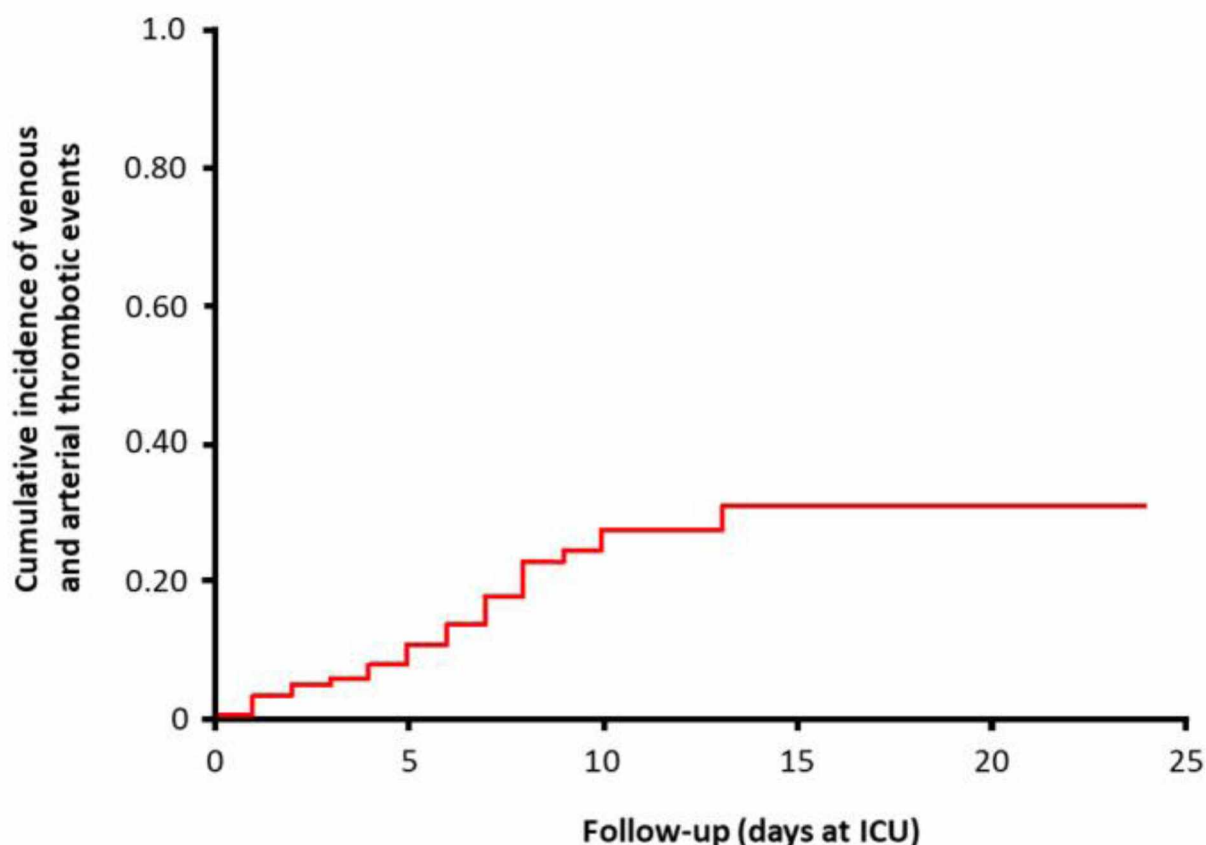
Μόνο περιγραφικά δεδομένα παρατίθενται στην παρούσα μελέτη καθώς στόχος δεν είναι η συγκριτική παρουσίαση των δεδομένων με μαθηματικά μοντέλα.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Επίπτωση ΘΕΝ σε νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ με λοίμωξη από COVID-19**

Η λοίμωξη από COVID-19 σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση τόσο αρτηριακών όσο και φλεβικών θρομβώσεων, οι οποίες οφείλονται στην έντονη φλεγμονώδη αντίδραση, την υποξία, την παρατεταμένη ακινητοποίηση και τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.<sup>33</sup> Η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι εξαιρετικά υψηλή και φαίνεται πως το ένα τρίτο των ασθενών θα εμφανίζει τέτοιου είδους θρομβωτικά επεισόδια. Το γεγονός αυτό ενισχύει την ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικών σε όλους τους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που πάσχουν από COVID-19.<sup>33</sup> Όπως αποδεικνύεται και από το παρακάτω γράφημα, όπως αυτό παρατίθεται στη μελέτη των Klok et al,<sup>33</sup> η παρατεταμένη νοσηλεία αυτών των ασθενών στις ΜΕΘ σχετίζεται με αύξηση των επιπλοκών που σχετίζονται με θρομβωτικά επεισόδια τόσο αρτηριακής όσο και φλεβικής φύσεως, με την τάση να είναι ιδιαίτερα αυξητική κατά

τις πρώτες 15 ημέρες νοσηλείας ενώ στη συνέχεια παρατηρείται επιπέδωση της καμπύλης.



**Εικόνα 1.** Από το διάγραμμα φαίνεται πως η παρατεταμένη νοσηλεία σε ΜΕΘ των ασθενών με λοίμωξη από COVID-19 σχετίζεται με αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 15 ημέρες της νοσηλείας.<sup>33</sup>

Ταυτόχρονα, σε μελέτες όπου εφαρμόστηκε η ανίχνευση θρομβοεμβολικών επεισοδίων με χρήση υπερήχου, η επίπτωση της ΘΕΝ φαίνεται πως είναι ακόμη υψηλότερη και αγγίζει το 70% σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Μάλιστα, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς που λάμβαναν προφυλακτική δόση αντιπηκτικών εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση της ΘΕΝ (100% έναντι 56%,  $P = .03$ ) σε σχέση με όσους ήταν σε θεραπευτική δόση ηπαρίνης. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτήν την ομάδα

ασθενών, η επίπτωση ήταν σημαντική (56%) και μάλιστα περιελάμβανε και επεισόδια ΠΕ.<sup>39</sup> Συνεπώς, δύναται να συμπεραθεί πως ιδιαίτερα για τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, τόσο η διερεύνηση με υπέρηχο όσο και η αυξημένη δόση αντιπηκτικών έχουν θέση στη διαχείριση αυτών των ασθενών.<sup>39</sup>

Ταυτόχρονα, μελέτες που συμπεριέλαβαν μόνο ασθενείς υπό προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σημειώνουν πως η επίπτωση της ΕΒΦΘ εκτιμάται στο 42% ενώ η παρακολούθηση με χρήση υπερήχου διαπιστώνεται πως έπαιξε ρόλο στον αυξημένο ρυθμό διάγνωσης.<sup>40</sup> Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα στους διαφορετικούς τύπους θρομβοπροφύλαξης παρά το μικρό αριθμό ασθενών στην αναφερόμενη μελέτη.<sup>40</sup>

Τα τρέχοντα μετα-αναλυτικά δεδομένα καταδεικνύουν πως ο επιπολασμός της ΘΕΝ μεταξύ ασθενών που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ και λαμβάνουν είτε προφυλακτική ή θεραπευτική δόση αντιπηκτικής αγωγής είναι περί το 30% (95% CI 20-43%).<sup>40</sup> Όταν η μετα-ανάλυση αφορά μόνο σε μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, ο επιπολασμός είναι ακόμα υψηλότερος και φθάνει το 38% (95% CI 10-70%). Μπορεί να εξαχθεί συνεπώς το συμπέρασμα πως η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι σε θέση να προφυλάσσει από τις θρομβωτικές επιπλοκές της νόσου COVID-19 σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.<sup>41</sup> Πιθανά η εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων να μην έχει θέση στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών και μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση να είναι σε θέση να παρέχει τα βέλτιστα ή έστω βελτιωμένα αποτελέσματα.<sup>41</sup>

## **Ο ρόλος των Δ-διμερών και του αγγειακού υπερηχογραφήματος στη διάγνωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της COVID-19**

Όπως προαναφέρθηκε ο υπέρηχος είναι ένα σημαντικό εργαλείο στην ανίχνευση των θρομβωτικών επιπλοκών της λοίμωξης από COVID-19, ακόμα και σε περιπτώσεις ασθενών χωρίς συνοδή συμπτωματολογία.<sup>39,40</sup> Τα Δ-διμερή φαίνεται πως παρότι ελέγχονται αυξημένα, όπως άλλωστε αναμένεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης υποκείμενης ΘΕΝ. Η μετάθεση της διαγνωστικής ουδού σε υψηλότερα επίπεδα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα φαίνεται πως έχει ρόλο ως κριτήριο για την εφαρμογή του διαγνωστικού υπερήχου καθώς και τη χρήση της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>40</sup> Συγκεκριμένα, όταν η τιμή των Δ-διμερών ξεπερνά αυτή των 2,000 ng/mL φαίνεται πως θέτει την ένδειξη για υπερηχογράφημα με ευαισθησία στο 95% και ειδικότητα στο 46% ενώ ανάλογα, μια τιμή μεγαλύτερη από 5,500 ng/mL μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο για την επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής με ευαισθησία στο 53% και ειδικότητα στο 88%.<sup>40</sup>

Κατά τα αρχικά στάδια των διαταραχών της πήκτικότητας που συνοδεύουν τη λοίμωξη από COVID-19 προεξάρχει η αυξημένη παραγωγή των προϊόντων της ινικής και ειδικά των Δ-διμερών.<sup>42</sup> Αντιθέτως, καθυστερημένες εκδηλώσεις αποτελούν η παράταση του χρόνου προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, η θρομβοκυττάρωση και τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου.<sup>42</sup> Η διάγνωση και η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου στηρίζεται στην καταγραφή αυτών των εργαστηριακών παραμέτρων, ιδιαίτερα των Δ-διμερών και του ινωδογόνου.<sup>41</sup> Μάλιστα, διαπιστώνεται πως οι διαταραχές του μηχανισμού της πήξης αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες, λόγο για τον οποίο απαιτείται κατά το δυνατό άμεση διάγνωση, πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών των θρομβωτικών επιπλοκών.<sup>42</sup>

Σχετικά με το ρόλο των Δ-διμερών στην διαταραχή της πήκτικότητας που συνοδεύει τη λοίμωξη από COVID-19, μια αναδρομική μελέτη κατέδειξε πως σε

συμπτωματικούς ασθενείς όπου έχει τεθεί απεικονιστικά η διάγνωση της ΘΕΝ, η διαγνωστική ουδός των Δ-διμερών ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΕΒΦΘ ( $p < 0.001$ ).<sup>43</sup> Η αρνητική προγνωστική αξία  $< 1.0 \mu\text{g/ml}$  Δ-διμερών ήταν 90% στη ΘΕΝ και 98% σε περιπτώσεις ΠΕ.<sup>43</sup> Αντιθέτως, η θετική προγνωστική αξία ήταν 44 και 67% στη ΘΕΝ όταν το όριο οριζόταν σε  $\geq 1.0 \mu\text{g/ml}$  και  $\geq 3 \mu\text{g/ml}$ , αντίστοιχα.<sup>43</sup> Η συσχέτιση των Δ-διμερών με τον κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΝ φαίνεται να επηρεάζεται θετικά όταν κανείς λάβει υπόψιν την τελευταία διαθέσιμη τιμή αυτών πριν την απεικονιστική διαγνωστική προσέγγιση.<sup>43</sup> Δεδομένου, λοιπόν, πως η τιμή των Δ-διμερών μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για την εφαρμογή διαγνωστικού απεικονιστικού ελέγχου, πιθανά επηρεάζει και τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, με αυξημένες δόσεις ηπαρίνης.<sup>43</sup>

Επιπλέον, πέραν του αυτόνομου ρόλου των Δ-διμερών στη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΘΕΝ, η συσχέτιση τους με άλλους δείκτες φλεγμονής όπως η φερριτίνη και η CRP, δίνει τη δυνατότητα η τιμή των Δ-διμερών να «διορθωθεί» βάσει των τιμών αυτών των παραμέτρων και να ενισχύσει τη δυνατότητα ταυτοποίησης των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ΘΕΝ.<sup>44</sup> Η υψηλότερη διαγνωστική ικανότητα των Δ-διμερών παρατηρείται όταν αυτά συσχετίζονται γραμμικά με τις τιμές των υπολοίπων παραγόντων φλεγμονής που προαναφέρθηκαν καθώς και του ινωδογόνου με αποδεκτή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα (98%).<sup>44</sup> Δεδομένων των προαναφερθέντων ευρημάτων η τιμή των Δ-διμερών μπορεί να αποτελέσει κριτήριο για την εφαρμογή διαγνωστικού απεικονιστικού ελέγχου, και πιθανά επηρεάζει και τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, με αυξημένες δόσεις ηπαρίνης.<sup>43,44</sup>

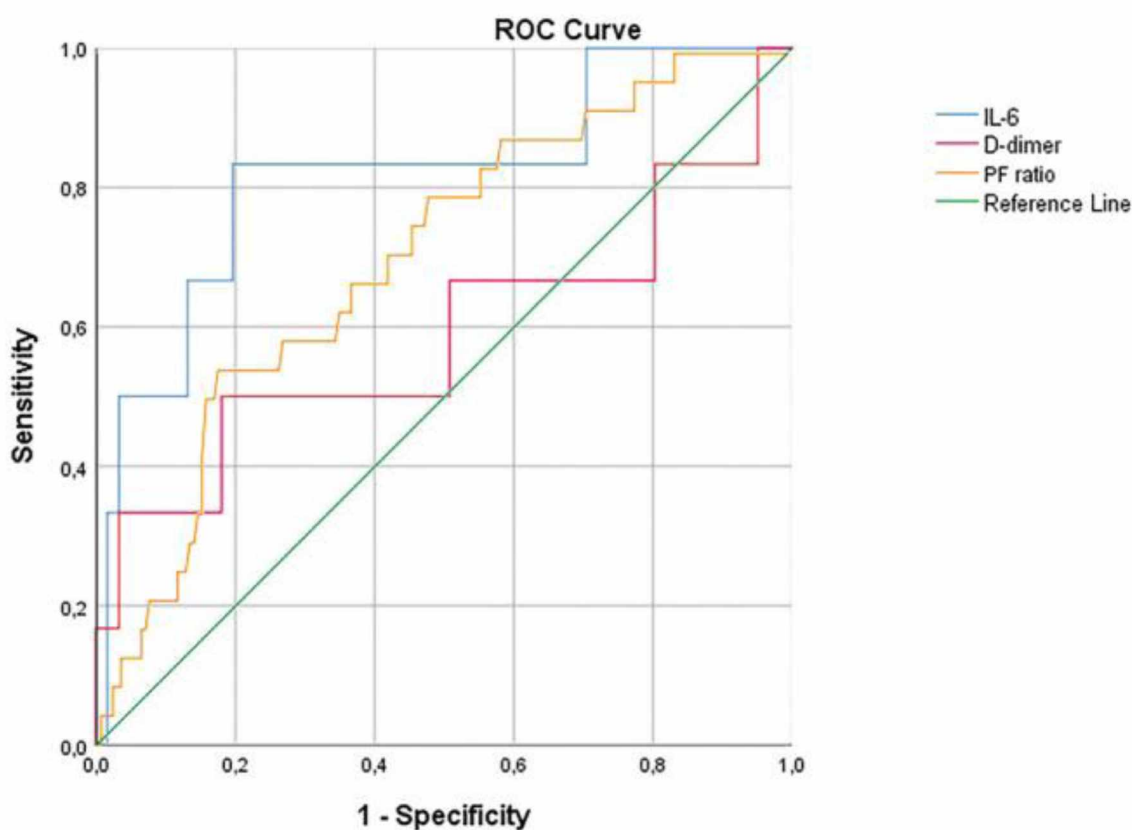
Μάλιστα, αν κανείς επικεντρωθεί στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι διατρέχουν όπως αναφέραμε προηγουμένως υψηλότερο κίνδυνο για επεισόδια ΘΕΝ και παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα, η ανάγκη για άμεση διάγνωση επιτείνεται.<sup>45</sup>

Σε μια αναδρομική μελέτη με 127 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ και στους οποίους διεγνώσθη θρομβοεμβολικό επεισόδιο, με χρήση υπερήχου ή αξονική τομογραφίας, έγινε προσπάθεια συσχέτισης κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με την ανάπτυξη αυτών των επεισοδίων. Οι παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν η θετική τελοεκπνευστική πίεση, ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$ , τα αιμοπετάλια, το INR, ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) καθώς και τα επίπεδα του ινωδογόνου, των Δ-διμερών και της CRP.<sup>45</sup> Στην αναφερόμενη μελέτη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των Δ-διμερών τόσο με τη CRP.<sup>45</sup> Η πιθανότητα διάγνωσης ΘΕΝ όταν η τιμή των Δ-διμερών ήταν >15 και της CRP > 280 έφθανε το 98%.<sup>45</sup>

Διαπιστώνεται πως τα Δ-διμερή είναι ένας από τους πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες στη διαγνωστική προσέγγιση της ΘΕΝ σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 σε κρίσιμη κατάσταση. Ωστόσο, και από τις παραπάνω μελέτες προκύπτει το ερώτημα της βέλτιστης ουδού που απαιτείται ώστε να αυξάνεται η διαγνωστική τους ικανότητα σε αυτήν την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών ενώ επιπλέον ζητήματα ανακύπτουν σε τι βαθμό μπορεί αν αξιοποιηθεί η τιμή τους για την εφαρμογή αλλά και δοσολογική τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>46</sup> Εκτός από την εφαρμογή βιολογικών δεικτών, αξίζει να αναφερθεί και ο ρόλος του αγγειακού υπερήχου σε ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι πάσχουν ή είναι σε αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικές επιπλοκές.

Σε ασθενείς με διαπιστωμένη λοίμωξη από COVID-19, οι οποίοι είτε εμφανίζουν συμπτωματολογία συμβατή με ΕΒΦΘ, έχουν αυξημένη υποψία για ΕΒΦΘ (Wells score >2) ή έχουν αυξημένα Δ-διμερή χωρίς κλινικά σημεία συμβατά με ΕΒΦΘ και αρνητική αξονική αγγειογραφία πνευμόνων για ΠΕ, πρέπει να γίνεται διερεύνηση με αγγειακό υπερηχογράφημα προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή

αποκλειστεί η πιθανότητα υποκείμενης ΕΒΦΘ.<sup>47</sup> Να σημειωθεί, ωστόσο, πως οι ασθενείς με διαπιστωμένη ΠΕ δε χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με αγγειακό υπέρηχο καθώς το θεραπευτικό πρωτόκολλο δεν τροποποιείται.<sup>47</sup> Ανάμεσα στις δύο τεχνικές που εφαρμόζονται για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ (απεικόνιση καθ' όλο το μήκος του φλεβικού δικτύου και της τεχνικής με 4 σημεία συμπίεσης), προτιμάται αυτή με τα τέσσερα σημεία συμπίεσης.<sup>47</sup> Αν και η συστηματική απεικόνιση με υπερηχογράφημα στους ασθενείς με COVID-19 δε συστήνεται, εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ.<sup>47,48</sup> Καθώς η πιθανότητα ανάπτυξης ΘΕΝ σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς εκτιμάται υψηλή, ο υπέρηχος φαίνεται πως μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στην πρόιμη διάγνωση των επιπλοκών αυτών στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.<sup>48,49</sup> Μια συνδυαστική προσέγγιση η οποία στηρίζεται στις αναπνευστικές παραμέτρους, τους δείκτες φλεγμονής και την εφαρμογή του αγγειακού υπερηχογραφήματος μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση την ΘΕΝ στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ.<sup>48</sup>



**Εικόνα 2.** Από το διάγραμμα φαίνεται πως τόσο τα Δ-διμερή όσο και άλλοι παράγοντες φλεγμονής μπορούν να αξιοποιηθούν με ασφάλεια για τη διάγνωση των ασθενών που εμφανίζουν θρομβωτικές επιπλοκές στα πλαίσια νόσου από COVID-19.<sup>47</sup>

### **Η χρήση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 σε ΜΕΘ**

Παρά το γεγονός πως οι ασθενείς με COVID-19 διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επιπλοκών, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν έχει καταφέρει να διευκρινίσει επί του παρόντος με σαφήνεια κατά πόσο αυτήν η ομάδα ασθενών θα επωφελούταν από μια μεγαλύτερη δόση θρομβοπροφύλαξης, ειδικά όσον αφορά στη σχετιζόμενη θνητότητα.<sup>50</sup> Αναδρομικές μελέτες, κατά τις οποίες οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της προσλαμβανόμενης δόσης ΗΧΜΒ σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή δόση έδειξαν πως ασθενείς με υψηλή δόση εμφάνισαν μειωμένη θνητότητα (13.5%) έναντι της μέτριας και χαμηλής δόσης, όπου η θνητότητα υπολογιζόταν περί το 25 και 40%, αντίστοιχα ( $p=0.02$ ).<sup>50</sup> Αντίστοιχα, τα θρομβωτικά επεισόδια ήταν μειωμένα στην ομάδα υψηλής δόσης αντιπηκτικής αγωγής (2.7% έναντι 18.8% και 17.9%,  $p = 0.04$ ).<sup>50</sup>

Ωστόσο τα δεδομένα από την τρέχουσα βιβλιογραφία δε φαίνεται να είναι σε πλήρη συμφωνία. Ανάλογες μελέτες που μελέτησαν την κλιμάκωση της αντιπηκτικής αγωγής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19, διαπίστωσαν πως παρά τη χορήγηση αντιπηκτικών, ένα 12.2% εμφάνισε θρομβωτικές επιπλοκές.<sup>51</sup> Μάλιστα φάνηκε πως τόσο τα Δ-διμερή και η υψηλή δόση θρομβοπροφύλαξης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες εκδήλωσης θρόμβωσης.<sup>51</sup> Αντίστοιχα, το 16.5% των ασθενών εμφάνισαν αιμορραγικές επιπλοκές, οι οποίες σχετίστηκαν με τη χορήγηση



θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικών αλλά όχι με την επιθετική χορήγηση θρομβοπροφύλαξης.<sup>51</sup> Φαίνεται λοιπόν πως μια επιθετικότερη θρομβοπροφύλαξη με αυξημένη αλλά όχι θεραπευτική δόση αντιπηκτικών δύναται να παρέχει την απαραίτητα κάλυψη των βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19 από θρομβωτικά επεισόδια, χωρίς να αυξάνει ταυτόχρονα τον κίνδυνο αιμορραγιών.<sup>51,52</sup>

Ανάλογα, μια πολυκεντρική μελέτη καταγραφής από Ευρωπαϊκές ΜΕΘ κατά το 1<sup>ο</sup> κύμα της πανδημίας, η οποία συμπεριέλαβε 852 ασθενείς από 28 ΜΕΘ αναφέρει πως συνολικά καταγράφηκαν 146 θρομβωτικές επιπλοκές (17%) ενώ η θνητότητα υπολογιζόταν στο 39.3%.<sup>37</sup> Η επιθετική ωστόσο θρομβοπροφύλαξη, η οποία χρησιμοποιήθηκε στο 32% των ασθενών, φάνηκε πως επέδρασε ως προφυλακτικός παράγοντας στη θνητότητα σε ΜΕΘ, χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγιών.<sup>37</sup> Συνεπώς, συμπεραίνεται πως η εντατικοποίηση της θρομβοπροφύλαξης μπορεί να αποφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα τόσο σε επίπεδο αποτελεσματικότητας όσο και ασφάλειας.<sup>37</sup>

Η βέλτιστη θρομβοπροφύλαξη παραμένει ωστόσο πεδίο διαμάχης μεταξύ των ειδικών. Μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση η οποία στηρίζεται στο σωματικό βάρος του ασθενούς, αλλά και σε αξιολόγηση θρομβωτικών και αιμορραγικών παραγόντων που συνοδεύουν κάθε ασθενή αποτελεί μια εναλλακτική θεώρηση σχετικά με τη χορήγηση της αντιπηκτικής αγωγής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19.<sup>52</sup> Διαπιστώνεται πως μια τέτοια προσέγγιση σχετίζεται με σημαντική μείωση των επεισοδίων ΘΕΝ, καθώς και με μειωμένο χρόνο νοσηλείας σε ΜΕΘ, ενώ δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αιμορραγικών επεισοδίων.<sup>52</sup>

Ερωτηματικά ταυτόχρονα ανακύπτουν σχετικά με τη διάρκεια της αγωγής (θεραπευτικής ή εντατικοποιημένης προφυλακτικής).<sup>53</sup> Φαίνεται πως η χορήγηση αυξημένης δόσης θρομβοπροφύλαξης παρέχει οφέλη και ενδείκνυται κατά τα πρώιμα

στάδια της λοίμωξης όταν ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι μεγάλος αλλά τα θρομβωτικά επεισόδια είναι ακόμα δυνατό να προληφθούν.<sup>53</sup> Κατά την πορεία της νόσου, εφόσον δεν υπάρχει απόλυτη ένδειξη χορήγησης θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής, η δόση των αντιπηκτικών πρέπει να τροποποιηθεί προς τα κάτω στη συνήθη προφυλακτική δόση, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγιών ενώ απαιτείται συνεχής αξιολόγηση των δεικτών φλεγμονής και του πηκτικού μηχανισμού προκειμένου αν απαιτείται να γίνει εκ νέου τροποποίηση.<sup>53</sup>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαταραχή της πηκτικότητας που συνοδεύει τη λοίμωξη από COVID-19 είναι μια τεκμηριωμένη παθολογία όπως καταδεικνύεται και από την τρέχουσα παρουσίαση της βιβλιογραφίας.<sup>54</sup> Η έντονη φλεγμονώδης αντίδραση σε συνδυασμό με τη διαταραχή της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων, τόσο ΕΒΦΘ όσο και ΠΕ, σε αυξημένη συχνότητα, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.<sup>33,39,40,55-58</sup> Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται στο 30%, ενώ σημαντικό ρόλο στην πρόληψη αυτής φαίνεται να διαδραματίζει η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής, καθώς επιθετικότερες παρεμβάσεις όσον αφορά τη θρομβοπροφύλαξη επηρεάζουν την επίπτωση της ΘΕΝ.<sup>41</sup>

Σχετικά με το διαγνωστικό πλαίσιο της νόσου, φαίνεται πως εργαλεία που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της ΘΕΝ, όπως τα Δ-διμερή και ο αγγειακός υπέρηχος, έχουν θέση στη διαδικασία της ταυτοποίησης των επεισοδίων θρόμβωσης και στους ασθενείς με COVID-19.<sup>42-47</sup> Ωστόσο, δεδομένης της ιδιαιτερότητας της υποκείμενης νόσου η χρήση αυτών των μεθόδων χρήζει

τροποποίησης και προσαρμογής στις ανάγκες των ασθενών με λοίμωξη από COVID-19. Οι τρέχουσες οδηγίες, οι οποίες επικεντρώνονται σημαντικά στη διαχείριση των βαρέως πασχόντων ασθενών, ενώ στην αρχική φάση της πανδημίας ήταν επιφυλακτικές σε σχέση με το ρόλο των βιολογικών παραμέτρων, προτείνουν την μέτρηση και καταγραφή των αιματολογικών δεικτών που σχετίζονται με τη θρόμβωση, όπως τα Δ-διμερή, το χρόνο προθρομβίνης, το ινωδογόνο και τα αιμοπετάλια, καθώς φαίνεται πως η εκτίμηση αυτών των δεικτών επηρεάζει τόσο το διαγνωστικό πλαίσιο όσο και το θεραπευτικό ως προς την κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει του κινδύνου εμφάνισης ΘΕΝ.<sup>59-66</sup>

Σχετικά με την εφαρμογή του αγγειακού υπέρηχου, οι τρέχουσες οδηγίες δεν παίρνουν θέση για την αναγκαιότητα εφαρμογής του ως μέσο παρακολούθησης των ασθενών με COVID-19, ωστόσο η τρέχουσα βιβλιογραφία επισημαίνει πως υπάρχει θέση στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών που πάσχουν από COVID-19.<sup>67</sup> Μελέτες ασθενών με COVID-19, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαγνωστικό υπέρηχο ή αξονική αγγειογραφία, εμφάνισαν επίπτωση της ΘΕΝ που ξεπερνούσε το 25%.<sup>68,69</sup> Συνεπώς, εφόσον η επίπτωση της ΘΕΝ είναι τόσο υψηλή, ακόμα και σε ασθενείς που λαμβάνουν εντατική θρομβοπροφύλαξη, ο αγγειακός υπέρηχος φαίνεται να έχει θέση, αν όχι στην ολότητα των ασθενών, σε ένα μέρος αυτών που εμφανίζουν σημεία συμβατά με ΕΒΦΘ ή εμφανίζουν αύξηση των παραμέτρων που σχετίζονται με θρομβωτικά επεισόδια, όπως τα Δ-διμερή.<sup>47</sup>

Σχετικά με την θρομβοπροφύλαξη και τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικών, βάσει των τρεχουσών οδηγιών, φαίνεται πως οι ΗΧΜΒ υπερέχουν τόσο των από τους στόματος αντιπηκτικών όσο και της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης.<sup>59-66</sup> Η τάση στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς δε διαφοροποιείται στην πλειονότητα των οδηγιών, σε σχέση με την πάγια τακτική χορήγησης προφυλακτικής δόσης, η οποία θα τροποποιείται βάσει της νεφρικής λειτουργίας αλλά και του

υποκείμενου κινδύνου αιμορραγίας ή αιμορραγικών επεισοδίων.<sup>59-66</sup> Ωστόσο, από αυτό το πλαίσιο διαφοροποιούνται κάποιες οδηγίες, οι οποίες συστήνουν τη χορήγηση εντατικοποιημένης δόσης αντιπηκτικής αγωγής στα πλαίσια θρομβοπροφύλαξης, ειδικά στην ομάδα των υψηλού κινδύνου ασθενών.<sup>60,65</sup>

Ένα σημαντικό ζήτημα που αξίζει να συζητηθεί είναι, ωστόσο η ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Φαίνεται πως οι ασθενείς αυτοί ακόμα και μετά το εξιτήριο εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων και χρήζουν παράταση της θρομβοπροφύλαξης, είτε με συνέχιση της αγωγής με ηπαρίνη ή και μέσω της χορήγησης εγκεκριμένων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως είναι η ριβαροξαμπάνη, ιδιαίτερα αν χαρακτηρίζονται ως χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου.<sup>59-66,70</sup> Η διάρκεια παράτασης της θρομβοπροφύλαξης, εφόσον δεν υπάρχουν άλλοι κοινοί παράγοντες για ΘΕΝ που επιτάσσουν τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης, είναι από μία εβδομάδα ως και ένα μήνα μετά.<sup>60,65</sup>

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Η τρέχουσα παρουσίαση της βιβλιογραφίας δεν αποτελεί συστηματική ανασκόπηση γεγονός που ενέχει τον κίνδυνο να απουσιάζουν μελέτες οι οποίες παραθέτουν σημαντικά δεδομένα. Ωστόσο, ο στόχος της μελέτης ήταν να παρουσιάσει κατά το δυνατό τα νεότερα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ΘΕΝ σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19. Δεδομένου ότι υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον την τρέχουσα χρονική περίοδο σχετικά με τις θρομβωτικές επιπλοκές της νόσου COVID-19, η βιβλιογραφία ανανεώνεται με ταχύτατο ρυθμό, γεγονός που εμποδίζει να συμπεριληφθούν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα. Οι γνώσεις μας σχετικά με τη ΘΕΝ σε ασθενείς που πάσχουν

από COVID-19 είναι υπό εξέλιξη και πιθανά, να τροποποιηθούν στα επόμενα έτη.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων. Ιδιαίτερα, όταν αναφερόμαστε σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19, τότε η επίπτωση της ΘΕΝ είναι ακόμα υψηλότερη και φτάνει το 30%. Τα Δ-διμερή και η αγγειακή υπερηχογραφία έχουν θέση στην προσέγγιση αυτών των ασθενών, ωστόσο η χρήση τους τροποποιείται βάσει των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους. Η χρήση της θρομβοπροφύλαξης κρίνεται απαραίτητη, ενώ φαίνεται πως μια εντατικοποιημένη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης έχει σημαντικό όφελος καθώς σχετίζεται με μείωση της θνητότητας. Η μελέτη των ασθενών που πάσχουν από COVID-19 είναι μια διαδικασία υπό εξέλιξη και νεότερα δεδομένα αναμένονται τα επόμενα έτη.

## ΣΥΝΟΨΗ

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αντιπροσωπεύουν μια δυναμική ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση τόσο αιμορραγικών όσο και θρομβωτικών επιπλοκών. Χαρακτηριστικά η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ αυτών των ασθενών φτάνει το 15%. Από το 2019, η πανδημία που σχετίζεται με τη λοίμωξη από τον COVID-19 έχει επηρεάσει περαιτέρω την καθημερινή κλινική πρακτική. Οι ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 και νοσηλεύονται σε ΜΕΘ θεωρούνται ως πολύ υψηλού κινδύνου για θρόμβωση. Οι αναφερόμενοι ασθενείς εμφανίζουν έναν κίνδυνο θνητότητας πέντε φορές υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς θρομβωτικές επιπλοκές. Στόχος αυτής της μελέτης είναι να πραγματοποιηθεί μια ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Επιπλέον, θα παρουσιαστεί η επίπτωση, οι διαγνωστικές μέθοδοι και η αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων ασθενών με πνευμονία από COVID-19 βάσει της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

Στο γενικό μέρος παρουσιάζεται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη θρομβοεμβολική νόσο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και στη συνέχεια, αυτή θα εμπλουτιστεί από μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μελετών που σχετίζονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς από COVID-19. Η παρουσίαση των δεδομένων θα γίνει περιγραφικά και θα αφορά στην επίπτωση, τα διαγνωστικά εργαλεία και την αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

Η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι εξαιρετικά υψηλή και φαίνεται πως το ένα τρίτο των ασθενών θα εμφανίζει τέτοιου είδους θρομβωτικά επεισόδια ενώ η

παρατεταμένη νοσηλεία στις ΜΕΘ σχετίζεται με αύξηση αυτών των επιπλοκών. Τόσο το υπερηχογράφημα όσο και τα Δ-διμερή φαίνεται πως μπορούν να αποτελέσουν εργαλεία παρακολούθησης και διάγνωσης της ΘΕΝ στους ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή στην εφαρμογή τους και τροποποίηση στις ανάγκες των αναφερόμενων ασθενών. Αναδρομικές μελέτες, κατά τις οποίες οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της προσλαμβανόμενης δόσης ΗΧΜΒ σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή δόση έδειξαν πως ασθενείς με υψηλή δόση εμφάνισαν μειωμένη θνητότητα (13.5%) έναντι της μέτριας και χαμηλής δόσης ενώ ανάλογες μελέτες που μελέτησαν την κλιμάκωση της αντιπηκτικής αγωγής διαπίστωσαν πως παρά τη χορήγηση αντιπηκτικών, ένα 12.2% εμφάνισε θρομβωτικές επιπλοκές ενώ τόσο Δ-διμερή όσο και η υψηλή δόση θρομβοπροφύλαξης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες εκδήλωσης θρόμβωσης. Μια επιθετικότερη θρομβοπροφύλαξη με αυξημένη αλλά όχι θεραπευτική δόση αντιπηκτικών δύναται να παρέχει την απαραίτητα κάλυψη των βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19 από θρομβωτικά επεισόδια, χωρίς να αυξάνει ταυτόχρονα τον κίνδυνο αιμορραγιών.

Όταν αναφερόμαστε σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19, τότε η επίπτωση της ΘΕΝ είναι ακόμα υψηλότερη και φτάνει το 30%. Τα Δ-διμερή και η αγγειακή υπερηχογραφία έχουν θέση στην προσέγγιση αυτών των ασθενών, ωστόσο η χρήση τους τροποποιείται βάσει των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους. Η χρήση της θρομβοπροφύλαξης κρίνεται απαραίτητη, ενώ φαίνεται πως μια εντατικοποιημένη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης έχει σημαντικό όφελος καθώς σχετίζεται με μείωση της θνητότητας. Η μελέτη των ασθενών που πάσχουν από COVID-19 είναι μια διαδικασία υπό εξέλιξη και νεότερα δεδομένα αναμένονται τα επόμενα έτη.

## Βιβλιογραφία

1. Schulman S, Ageno W, Konstantinides SV. Venous thromboembolism: Past, present and future. *Thromb Haemost.* 2017;117:1219-29.
2. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:68-74.
3. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61:9-82.
4. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3e14.
5. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:401e9.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585e93.
7. Roach RE, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost* 2014;12: 1593e600.
8. Bell EJ, Lutsey PL, Basu S, Cushman M, Heckbert SR, Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk of venous thromboembolism in two cohort studies. *Am J Med* 2016;129:339.e19e26.
9. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous



- thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 2011;106:439e47.
10. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:14363.
  11. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, McBane RD, Petterson TM, Bailey KR. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:390e400.
  12. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Venous thromboembolism risk associated with protracted work- and computer-related seated immobility: a casecontrol study. *JRSM Open* 2016;7:2054270416632670.
  13. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost* 2014;112:1103e9.
  14. Olaf M, Cooney R. Deep venous thrombosis. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:743e70.
  15. Gaertner S, Cordeanu EM, Mirea C, Frantz AS, Auger C, Bilbault P, et al. Increased risk and severity of unprovoked venous thromboembolism with clustering cardiovascular risk factors for atherosclerosis: results of the REMOTEV registry. *Int J Cardiol* 2018;252:169e74.
  16. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006;10:1e168.

17. Stevens SM, Ageno W. Review: the Wells rule is more useful than individual clinical features for predicting risk of deep venous thrombosis. *Evid Based Med* 2006;11:56.
18. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199e207. 27
19. Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1340.
20. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589e602.
21. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 2018;163:201e6.
22. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res* 2018;166:63e70.
23. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;137:1505e15.
24. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009;7:2035e41.

25. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;316:17e20.
26. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003;89:228e34.
27. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006;95:56e64.
28. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y, Baliyan V, Mishra V, Ganguli S, et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:493e507.
29. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2007;17:175-81.
30. Mendichovszky IA, Priest AN, Bowden DJ, Hunter S, Joubert I, Hilborne S, et al. Combined MR direct thrombus imaging and non-contrast magnetic resonance venography reveal the evolution of deep vein thrombosis: a feasibility study. *Eur Radiol* 2017;27:2326-32.
31. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom A, Ghanima W, Gleditsch J, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood* 2020;135:1377-85.
32. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest*. 2020;158:2130-5.

33. Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
34. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1995-2002.
35. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142:184-6.
36. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40:1130-51.
37. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38.
38. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:287-91.
39. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Thromb Haemost.* 2020; 18: 1743-6.
40. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, Siddiqui AA, Craft MK, Khan BA, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients Receiving Prophylactic Anticoagulation. *Crit Care Med.* 2020;48:e805-8.
41. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic

- anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 814-21.
42. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:211-6.
43. Eljilany I, Elzouki A-N. D-Dimer, Fibrinogen and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;13:455-62.
44. Rueda-Camino JA, Sendin-Martin V, Joya-Seijo MD, Angelina-Garcia M, Zamarro-Garcia C, Gimena-Rodriguez FJ, et al. Plasma D-dimer value corrected by inflammatory markers in patients with SARS-COV-2 infection: Its prognostic value in the diagnosis of venous thromboembolism. *Med Clin (Barc)*. 2021;S0025-7753(21)00253-0.
45. Dujardin RWG, Hilderink BN, Haksteen WE, Middeldorp S, Vlaar APJ, Thachil J, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients. *Thromb Res*. 2020;196:308-12.
46. Lopez-Reyes R, Oscullo G, Jimenez D, Cano I, Garcia-Ortega A. Thrombotic risk and COVID-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:55-64.
47. Ieradi AM, Coppola A, Fusco S, Stellato E, Aliberti S, Andrisani MC, Vespro V, et al. Early detection of deep vein thrombosis in patients with coronavirus disease 2019: who to screen and who not to with Doppler ultrasound? *J Ultrasound*. 2021;24:165-73.
48. Sebuhyan M, Mirailles R, Crichi B, Frere C, Bonnin P, Bergerib-Lafaurie A, et al. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients

- hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. *J Med Vasc.* 2020;45:334-43.
49. Giorgi-Pierfranceschi M, Paoletti O, Pan A, De Gennaro F, Nardecchia AL, Morandini R, et al. Prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia: a cross-sectional study. *Intern Emerg Med.* 2020;15:1425-33.
50. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O, Litorell J, Everhoy AH, et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24:653.
51. Atallah B, Sadik ZG, Salem N, Nekidy WSEI, Almahmeed W, park Wm, et al. The impact of protocol-based high-intensity pharmacological thromboprophylaxis on thrombotic events in critically ill COVID-19 patients. *Anesthesia.* 2021;76:327-35.
52. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care.* 2021;25:155.
53. Fattorutto M, Bouckaert Y, Brauner J, Frank S, Bouton F, Heuse D, et al. Pragmatic study of a thromboprophylaxis algorithm in critically ill patients with SARS-COV-2 infection. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;1-9.
54. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Gruel Y, Susen S, Godier A, et al. Anticoagulation in COVID-19: not strong for too long? *Anaesth Crit Care Pain med.* 2021;40:100857.
55. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033-40.

56. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020;41:1858.
57. Martinelli I, Ferrazzi E, Ciavarella A, Erra R, Iourlao E, Ossola M, et al. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:36–37.
58. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood.* 2020;136:489-500.
59. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
60. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023-6.
61. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020.
62. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. June 23, 2020 .
63. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158:1143-63.
64. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1859-65.

65. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:72-81.
66. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950-73.
67. Hamadé A, Jambert L, Tusch J, Talbot M, Dervieux B, El Nazer T, et al. Systematic duplex ultrasound screening in conventional units for COVID-19 patients with follow-up of 5 days. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9:853-8.
68. Lee E, Krajewski A, Clarke C, O'Sullivan D, Herbst T, Lee S. Arterial and venous thromboembolic complications of COVID-19 detected by CT angiogram and venous duplex ultrasound. *Emerg Radiol*. 2021 ;28:469-76.
69. Baccellieri D, Bertoglio L, Apruzzi L, Ardita V, D'Angelo A, Bossi M, et al. Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 hospitalized patients during the first peak of the Italian outbreak. *Phlebology*. 2021;36:375-83.
70. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care*. 2020;24:559