



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19”

Υπό

ΚΟΤΖΑΡΙΔΗ ΑΘΑΝΑΣΙΟ

Ειδικευόμενο παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή»

Λάρισα 2022

Επιβλέπων:

Βασίλειος Κουλούρας , Καθηγητής *Εντατικής θεραπείας ,τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Ιωάννινων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασίλειος Κουλούρας , Καθηγητής *Εντατικής θεραπείας ,τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Ιωάννινων (Επιβλέπων)*

2. Παπαθανάκος Γεώργιος, *Επίκουρος καθηγητής Εντατικής θεραπείας ,τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Ιωάννινων*

3. Ντάιος Γεώργιος , *Αναπληρωτής καθηγητής Παθολογίας ,τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Αναπληρωματικό μέλος: Ρούσας Νικόλαος , MD,MSc ,PhD, Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά: “Thrombotic complications in patients hospitalized with Covid-19”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού προγράμματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ``Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή``. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της παρούσας μελέτης αναπληρωτή Καθηγητή κ. Βασίλειο Κουλούρα , για την πολύτιμη καθοδήγηση και ενθάρρυνση για την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού αποτελέσματος, καθώς και για το χρόνο που μου αφιέρωσε.

Τέλος ευχαριστώ την σύζυγο μου Δωροθέα-Άννα για την κατανόηση και την στήριξη που μου παρείχε κατά την διάρκεια των σπουδών μου

Περίληψη

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι μία συχνή επιπλοκή σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με νόσο Covid-19. Εκλυτικοί παράγοντες θεωρούνται η ιστική υποξία, η εκσεσημασμένη φλεγμονώδης αντίδραση, ο κλινοστατισμός και οι προκαλούμενες από τον ιό διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να διερευνήσει την επίπτωση της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με SARS CoV-2 σε απλούς θαλάμους αλλά και σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Για την ανεύρεση των σχετικών δημοσιεύσεων έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στο *Pubmed* με αναζήτηση των όρων “*coronavirus*” “*covid19*” “*SARS -Cov-2*” “*dvt*” “*pulmonary embolism*” “*venous thromboembolism*” έως και τις 24 Μαρτίου 2022. Στην ανασκόπηση τελικά συμπεριλήφθηκαν 40 μελέτες με συνολικά 16.698 ασθενείς. Το 63% των ασθενών ήταν άντρες, η μέση ηλικία τα 60 έτη και το 17% νοσηλευόταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Από τις 40 μελέτες σε 30 υπήρχαν δεδομένα σχετικά με την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. 14 μελέτες καταγράφουν την επίπτωση τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, 12 μελέτες μόνο της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και 14 μόνο της πνευμονικής εμβολής. Ο σταθμισμένος μέσος όρος της επίπτωσης της πνευμονικής εμβολής ήταν 5,4% και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης 8,4%. Σημαντικές διαφορές στην επίπτωση παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών που νοσηλευθήκαν σε απλούς θαλάμους (πνευμονική εμβολή 4,7% εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση 7,4%) και αυτών που νοσηλευθήκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας (πνευμονική εμβολή 14,02% εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση 17,23%). Παράλληλα στις μελέτες στις οποίες πραγματοποιήθηκε συστηματικός έλεγχος με υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως συμπτωμάτων η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση διαγνώστηκε στο 30,12% των ασθενών ενώ όταν ο απεικονιστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε κατόπιν κλινικών ευρημάτων σε ποσοστό 4,6%. Στις μελέτες που κατέγραφαν την επίπτωση της πνευμονικής εμβολής επί του συνόλου των CTPA (computer tomography, αξονική αγγειογραφία πνευμονικής αρτηρίας) που διενεργήθηκαν η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής έφτασε στο 24,4% ενώ 3,76% ήταν η επίπτωση όταν η εξέταση πραγματοποιήθηκε κατόπιν κλινικών ευρημάτων. Οι τιμές των d-dimers ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (6.669 ng/dl) από ότι σε αυτούς χωρίς (1.154 ng/dl). Συμπερασματικά, η νόσος Covid19 συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά θρομβοεμβολικών επιπλοκών, παρά την χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής, με μεγαλύτερη συχνότητα των επιπλοκών να εμφανίζεται σε όσους νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Αν και τα επίπεδα των D Dimers ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των ασθενών με θρομβοεμβολικά επεισόδια σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς θρομβοεμβολικά αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο αφού αυξάνουν σε μια ποικιλία μη θρομβωτικών καταστάσεων. Όπως και στους non Covid ασθενείς τα χαμηλά επίπεδα των D Dimers έχουν μια καλή αρνητική προγνωστική αξία για την εκδήλωση θρομβοεμβολής ενώ τα υψηλά επίπεδα εκτός από προγνωστικός δείκτης έκβασης θα μπορούσε να μας οδηγήσει ευκολότερα σε διαγνωστικές εξετάσεις για την διάγνωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΪΔΙΑ:SARS Cov 2,Covid-19, πνευμονική εμβολή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ,D-dimers,αντιπηκτική αγωγή.

Abstract

Venous thromboembolism is generally believed to be a common complication in adults hospitalized with Covid-19. Tissue hypoxia, excessive inflammation, immobilization and a prothrombotic state caused by the virus are considered to be some of the causes for that. The aim of this systematic review was to study the incidence of both pulmonary embolism and deep vein thrombosis in patients hospitalized with SARS CoV-2 in the ICU as well as in common wards. A systematic literature search was conducted in *Pubmed* by using the terms 'coronavirus' "covid19" "sars-Cov-2" "dvt" "pulmonary embolism" "venous thromboembolism" with the last day of research being March 24 2022. Finally 40 studies were included in the systematic review with a total of 16.698 patients. 63% were male the mean age was 60 years old and 17% required hospitalization in the ICU. 14 studies report both the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis ,12 studies only report the incidence of deep venous thrombosis and 14 only the incidence of pulmonary embolism. The weighted mean incidence was 5.4% for pulmonary embolism and 8.4% for deep venous thrombosis. Difference was observed in the incidence of thromboembolism between patients hospitalized in the ICU(pulmonary embolism;14.02%%,DVT;17,23%) and those hospitalized in common wards(pulmonary embolism;4.7%,DVT;7.4%). Also when patients underwent systematic screening with lower extremity ultrasound the incidence of deep venous thrombosis was 30.12%% while 4,6% was the incidence of deep venous thrombosis when diagnostic testing occurred in the basis of clinical findings. Regarding pulmonary embolism ,in studies the included the total of patients who underwent CTPA the incidence was found to be 24.4% while the incidence was found to be 3,76% when the diagnostic testing was conducted due to clinical findings. The D-DIMER value was elevated in patients who had a thrombotic complication(6669 ng/dl) in comparison to those who did not have such a complication(1154ng/dl). In conclusion Covid-19 is related to a high rate of thrombotic complications even in patients receiving thromboprophylaxis with a higher rate of events in patients in the ICU. D DIMERS could aid in the diagnosis of those complications in hospitalized patients with Covid-19

Key words: SARS Cov-2,covid-19, venous thromboembolism,pulmonary embolism, d-dimers, antithrombotic treatment.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

1.2 Παρόμοιες δημοσιεύσεις

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

2.5 Ορισμοί

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

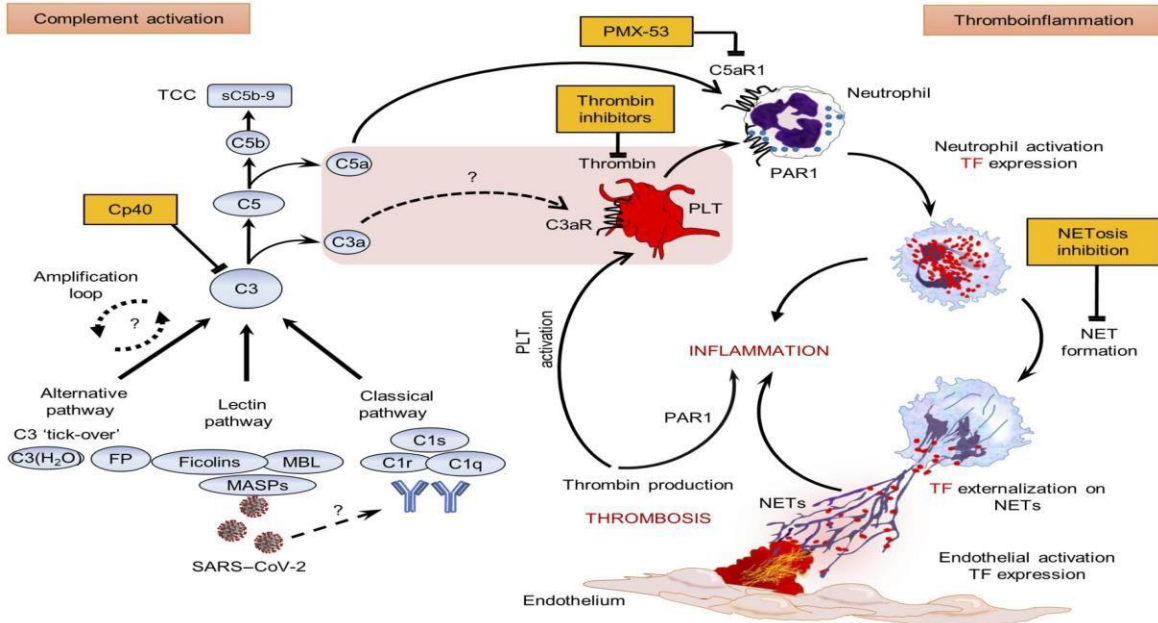
Βιβλιογραφία

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Περιγραφή νόσου

Η νόσος covid-19 που οφείλεται στον ιό SARS COV2 αποτελεί μια παγκόσμια πανδημία δημόσιας υγείας, η οποία έως σήμερα(14/3/2022) είναι υπεύθυνη για 452.201.564 κρούσματα και 6.029.852 θανάτους παγκοσμίως¹. Η νόσος COVID-19 προκαλεί ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων^{2,3} από συμπτωματολογία ιογενούς συνδρομής έως σοβαρού βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια με ανάγκη για μηχανικό αερισμό^{4,5} με συχνά πτωχή μακροχρόνια έκβαση⁶. Από την έναρξη της πανδημίας η μεγάλη ηλικία και η ύπαρξη συννοσηροτήτων αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας⁷. Εκτός από τις σχετιζόμενες επιλογές με το αναπνευστικό σύστημα οι ασθενείς με σοβαρή νόσο παρουσιάζουν μια αποδιοργανωμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος η οποία καταλήγει σε υπερέκκριση κυτταροκινών και ενεργοποίηση του συμπληρώματος με τελικό αποτέλεσμα την βλάβη των οργάνων⁸. Είναι πλέον κοινά αποδεκτό ότι η νόσηση από τον ιό SARS COV 2 οδηγεί σε μια προθρομβωτική κατάσταση⁹ η οποία κυρίως εκδηλώνεται με την παρουσία μικροθρομβώσεων^{10,11} και αγγειακής φλεγμονής όπως παρατηρήθηκε σε μεταθανάτια δείγματα ασθενών με covid 19^{12,13,14,15}. Τα ανωτέρω δεδομένα συσχετίζονται με το φαινόμενο της ανοσοθρόμβωσης κατά το οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα και ο πηκτικός μηχανισμός συνεργάζονται για να περιορίσουν ένα παθογόνο¹⁶. Ένας άλλος δείκτης της προθρομβωτικής κατάστασης είναι τα υψηλά επίπεδα D-Dimers ,τα οποία από την αρχή της πανδημίας θεωρούνται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αρνητική έκβαση¹⁷: τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, ο παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aptt) και ο χρόνος προθρομβίνης (pt) καθώς και η εύρεση θετικού αντιπηκτικού του λύκου.¹⁸⁻²⁰ Η προθρομβωτική κατάσταση λόγω της ανοσοθρόμβωσης σε συνδυασμό με τους κλασικούς παράγοντες για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση όπως ο παρατεταμένος κλινοστατισμός λόγω της οξείας νόσου ,η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας και τα υποκείμενα νοσήματα συντελούν τελικά σε ένα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο αρτηριακών όσο και κυρίως φλεβικών θρομβώσεων και σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση.

EIKONA1.1



Panagiotis Skendros, Alexandros Mitsios, Akriki Chrysanthopoulou, et al. Complement and tissue factor –enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis J Clin Invest 0021-9738 (2020)

1.2

Η συσχέτιση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών και κυρίως της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής με την νόσο covid19 έχει απασχολήσει σε μεγάλο βαθμό την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα με αποτέλεσμα την δημοσίευση ενός μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών που πραγματοποιούνται την επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με SARS COV2. Μετά από αναζήτηση στο pubmed για συστηματικές ανασκοπήσεις με την χρήση των όρων «*covid19 and dvt*», «*covid 19 and pulmonary embolism*» προέκυψαν συνολικά 60 συστηματικές ανασκοπήσεις από τις οποίες οι 15 πραγματοποιούνται την επίπτωση τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με covid 19. Σταθερό συμπέρασμα σε όλες αποτελούν τα υψηλά ποσοστά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής ιδίως σε νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας ακόμα και σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Μάλιστα η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης όσο και της πνευμονικής εμβολής βρέθηκε αυξημένη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με SARS COV2 σε σχέση με ασθενείς νοσηλευόμενους με H1N1²¹, μια ιογενή πνευμονία με υψηλά ποσοστά θρομβωτικών επιπλοκών^{21,22} κάτι που πιθανώς οφείλεται στην καταιγίδα κυτταροκινών και την μεγαλύτερης έκτασης καταστροφή του ενδοθηλίου που προκαλεί ο SARS COV 2 ²³αλλά και στα υψηλά επίπεδα ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία²⁴. Στην κλινική πράξη το υψηλό ποσοστό θρομβοεμβολικών επεισοδίων ακόμα και σε ασθενείς υπό προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή ²⁵ οδήγησε στην εμπειρική χρήση ενδιάμεσων ή και θεραπευτικών δόσεων ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την χορήγηση θεραπευτικών δόσεων ηπαρίνης σε ασθενείς με επίπεδα D- dimers υψηλότερα του φυσιολογικού, οι οποίοι δεν έχουν υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο και δεν χρειάζονται νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή οξυγονοθεραπεία με HFNO ενώ για αυτή την κατηγορία ασθενών συστήνεται η χορήγηση προφυλακτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής²⁶. Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίστηκαν και στην δημοσίευση της μελέτης HEP COVID ²⁷ η οποία ανέδειξε πως η χορήγηση θεραπευτικών δόσεων ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους σε ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα D- dimers ελαττώνει τόσο τα θρομβοεμβολικά επεισόδια όσο και την θνητότητα, χωρίς ιδιαίτερη αύξηση των αιμορραγικών συμβαμάτων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1

Μελέτες	PE incidence %	dvt incidence %
Mohamed et al ²⁸	14	23
Wu et al ²⁹	16.4	25.6
Zang et al ³⁰	19	7
Di Minno et al ³¹	18.9	19.8
Porfidia et al ³²	12	14
Kollias et al ³³	32	27
Jimenez et al ³⁴	7.1	12.1
Hong et al ³⁵	16.5	14.8
Zhang et al ³⁶	8	7
Longchamp et al ³⁷	8	3
Gratz et al ³⁸	8	14
Mansory et al ³⁹	8.5	8.2
Liu et al ⁴⁰	17.6	18.3
Bhakta t et al ⁴¹	4%	7%

Επίπτωση πνευμονικής εμβολής (PE) και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) σε άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος μελέτης

Σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να ερευνηθεί την επίπτωση τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με νόσο covid 19 και τις διαφορές που υπάρχουν αναλόγως με την βαρύτητα της νόσου (νοσηλεία σε κοινό θάλαμο ή μονάδα εντατικής θεραπείας) και την διενέργεια ή όχι συστηματικού ελέγχου.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Πίνακας 2.1

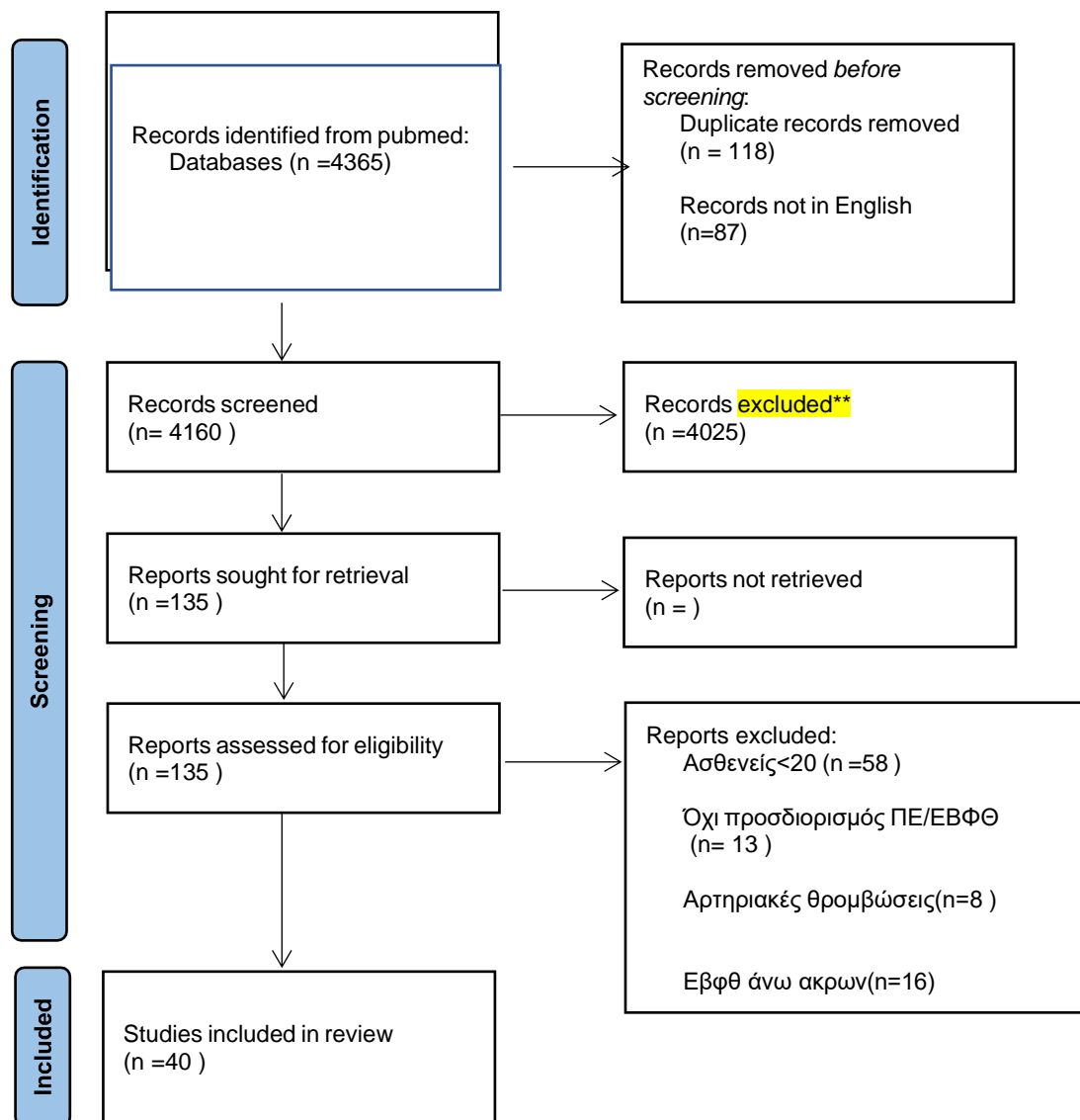
Pico elements	Λέξεις κλειδιά
P(population)	Ενήλικες ασθενείς
I(intervention)	Νοσηλεία λόγω covid 19
C(comparison)	
O(outcome)	Επίπτωση πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης

Στην συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια : 1) Μελέτες κοορτής , case series , αναδρομικές μελέτες οι οποίες περιλαμβάνουν ενήλικες νοσηλευόμενους με νόσο covid 19, και 2) καταγράφουν την επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής ξεχωριστά . Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν ο αριθμός ασθενών κάτω από 20 , οι μελέτες που περιλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άνω άκρων, οι μελέτες σε άλλη γλώσσα πέρα από την αγγλική καθώς και μελέτες σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών όπως έγκυες ασθενείς.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο pubmed με την χρήση των Medical Subject Headings (MeSH) «*coronavirus*» «*covid19*» «*sars-Cov-2*» «*dvt*» «*pulmonary embolism*» «*venous thromboembolism*» με την χρήση των χειρισμών του Boole. Η αναζήτηση περιορίστηκε στα δωρεάν διαθέσιμα άρθρα στην αγγλική γλώσσα. Παράλληλα αναζητήθηκαν μελέτες μέσω της λειτουργίας *similar articles* . Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε έως τις 24 Μαρτίου 2022. Στα πλαίσια της ευρείας αναζήτησης όλα τα σχετικά *abstracts* ανασκοπήθηκαν. Τελικά όλες οι υποψήφιες μελέτες ανασκοπήθηκαν πλήρως για να εκτιμηθεί η ένταξή τους στην συστηματική ανασκόπηση .

Πίνακας 2.2



** απορρίφθηκαν λόγω έλλειψης συσχέτισης με το αντικείμενο ,case reports ,ευρήματα νεκροτομιών , μελέτες για την συσχέτιση θρομβωτικών επιπλοκών και εμβολιασμού έναντι της covid-19

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητα

Πραγματοποιήθηκε εξαγωγή των παρακάτω δεδομένων :η χώρα προέλευσης της μελέτης , ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ,η μέση ηλικία , το ποσοστό των αρρένων , η χρήση θρομβοπροφύλαξης , η τακτική που ακολουθήθηκε για την διάγνωση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών , η βαρύτητα της νόσου δηλαδή η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή σε απλό θάλαμο , το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή καθώς και οι υψηλότερες καταγεγραμμένες τιμές των D-dimers τόσο στους ασθενείς με φλεβοθρόμβωση όσο και σε αυτούς χωρίς. Σε μελέτες που περιείχαν δεδομένα τόσο για ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας όσο και σε απλούς θαλάμους έγινε προσπάθεια να αναζητηθούν δεδομένα για κάθε ομάδα χωριστά.

2.5 Ορισμοί

Ο στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της επίπτωσης τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και τις εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid19. Η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση περιλαμβάνονται στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο . Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση αναφέρεται στον σχηματισμό ενός ή περισσότερων θρόμβων στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο ιδίως των κάτω άκρων και της πυέλου .Η πνευμονική εμβολή ορίζεται ως η απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας ή κάποιου κλάδου της από θρόμβο ο οποίος μεταναστεύει μετά την δημιουργία του στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο⁴². Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση με τον όρο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) περιλαμβάνεται τόσο η εγγύς όσο και η περιφερική εν των βάθει φλεβοθρόμβωση .Ως εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ορίζεται η θρόμβωση που καταλαμβάνει της φλέβες άνωθεν του γόνατος (λαγόνια, κοινή μηριαία ,ιγνυακή) ενώ η περιφερική αφορά το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο κάτωθεν του γόνατος και έχει περιορισμένη κλινική σημασία σε σχέση με την εγγύς εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση⁴² Η διάγνωση της ΕΒΦΘ πραγματοποιήθηκε μέσω της διενέργειας υπερηχογραφικής μελέτης του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων. Η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής βασίστηκε στην διενέργεια αξονικής αγγειογραφίας της πνευμονικής κυκλοφορίας και περιλαμβάνει πνευμονικές εμβολές που εντοπίζονται στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας , σε τμηματικούς και υποτμηματικούς κλάδους . Η διάγνωση της νόσησης με SARS-CoV 2 έγινε είτε με θετικό μοριακό έλεγχο με PCR είτε βάση των χαρακτηριστικών ευρημάτων της Covid19 στην αξονική θώρακος.

2.6 Στατιστική ανάλυση

Υπολογίστηκε ο σταθμισμένος μέσος όρος των τιμών της ηλικίας του συνόλου των ασθενών της μελέτης, των τιμών των d-dimers στους ασθενείς που εμφάνισαν θρομβωτικές επιπλοκές καθώς και σε όσους δεν εμφάνισαν και ο σταθμισμένος μέσος όρος της επίπτωσης της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στο σύνολο των ασθενών , στους νοσηλευόμενους ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας ,στους νοσηλευόμενους ασθενείς σε απλό θάλαμο ,σε όσους η διάγνωση βασίστηκε σε κλινικά ευρήματα , σε όσους έγινε στα πλαίσια συστηματικού ελέγχου, καθώς και στις μελέτες που περιλαμβάνουν αποκλειστικά τους ασθενείς στους οποίους έγινε απεικονιστικός έλεγχος ,

3. Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή Μελετών

Με την ολοκλήρωση της αρχικής αναζήτησης βρεθηκαν 4365 μελέτες. Μετά την πρώτη ανάγνωση των τίτλων και των abstracts 4229 εξαιρέθηκαν είτε ως διπλότυπα ($n=118$) ,είτε λόγω γλώσσας συγγραφής διαφορετικής από την αγγλική ($n=87$) ,είτε λόγω έλλειψης σχετικότητας με το υπό εξέταση θέμα($n=4035$) . Οι εναπομείνουσες 135 μελέτες ανασκοπήθηκαν πλήρως με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού .Από αυτές οι 56 μελέτες αποκλείστηκαν λόγω αριθμού ασθενών κάτω από 20 , 13 μελέτες διότι δεν καθόριζαν εάν τα περιστατικά θρομβοεμβολικής νοσου αφορούν πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση , 8 μελέτες λόγω καταγραφής και των αρτηριακών θρομβώσεων στο σύνολο των συμβάντων και 16 διότι αφορούσαν και εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις των άνω άκρων .Τελικά 40 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση. Από αυτές 28 πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη, 8 στις ΗΠΑ και 4 στην

Κίνα. 13 μελέτες αφορούν αποκλειστικά ασθενείς νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας 16 περιλαμβάνουν τόσο ασθενείς σε ΜΕΘ όσο και σε απλούς θαλάμους και 11 αποκλειστικά ασθενείς σε απλούς θαλάμους .Σε 30/40 μελέτες υπήρχαν δεδομένα σχετικά με την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής . 14 μελέτες καταγράφουν την επίπτωση τόσο της πνευμονικής εμβολής όσο και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ,12 μελέτες μόνο της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και 14 μόνο της πνευμονικής εμβολής . Η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου πραγματοποιήθηκε με βάση κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις σε 21 ,12 στα πλαίσια συστηματικού ελέγχου με υπέρηχο κάτω άκρων από τις οποίες 4 παρέχουν ταυτόχρονα και δεδομένα για τις διαγνώσεις πνευμονικής εμβολής οι οποίες βασίστηκαν σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα , 5 μελέτες περιλαμβάνουν όλες τις αξονικές αγγειογραφίες πνευμονικής κυκλοφορίας που διενεργήθηκαν σε ασθενείς θετικούς στον SARS-CoV 2 χωρίς να καθορίζεται η αιτιολογία πραγματοποίησης της εξέτασης. Σε 23 από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν περιλαμβάνονται δεδομένα για τις τιμές D-dimers . Ο αριθμός των ασθενών ανά μελέτη κυμαίνεται από 26 έως 3334 με τον συνολικό αριθμό όλων των ασθενών να είναι 16.698 .Η μέση ηλικία των ήταν $63,1 \pm 9$ έτη , ενώ οι άρρενες αποτέλεσαν την πλειοψηφία των ασθενών σε ποσοστό από 45,7% έως 83%.Η επίπτωση κυμάνθηκε ,όσον αφορά την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση από 1% έως 79% ενώ για την πνευμονική εμβολή από 0.9 έως 42%. Τα αναλυτικά χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες:

Πίνακας 3.1 Σύνολο μελετών

μελέτη	αρρενες	αριθμός	χώρα	Ηλικία	λόγος διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου	αντιπηκτική αγωγή	τμήμα νοσηλείας	επίπτωση ΠΕ	επίπτωση ΕΒΦΘ	D-dimers σε ασθενείς με ΘΒΝ	d-dimers σε ασθενείς χωρίς ΘΒΝ
Bombard et al. ⁴³	70%	135	Γαλλία	64	σύνολο CTPA σε covid19	100%	ΜΕΘ και θάλαμος	24%(50 στην ΜΕΘ 18% σε θάλαμο)		9841ng/dl	1285ng/dl
Pierali et al ⁴⁴	57%	227	Ιταλία	72	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%(57% προφυλακτική δόση 23% ενδιάμεση δόση 20% θεραπευτική δόση)	θάλαμος		13.7%	5403ng/dl	1723ng/dl
Ierardi et al ⁴⁵	67%	263	Ιταλία	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	-	θάλαμος		25,50%	2000ng/dl	1000ng/dl
Marini et al ⁴⁶	61%	213	ΗΠΑ	61	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επί ενδείξεων	100% προφυλακτική δόση	ΜΕΘ(42%) και θάλαμος	7%	33.8(43% σε ΜΕΘ 26% σε θάλαμο)	3490ng/dl	1410ng/dl
Erben et al ⁴⁷	57.7%	915	ΗΠΑ	60,8	κλινικές ενδείξεις	100% προφυλακτική δόση	θάλαμος		9%	2112ng/dl	650ng/dl
Yu et al ⁴⁸	57.2%	142	ΚΙΝΑ	61,8	κλινικές ενδείξεις	26%	ΜΕΘ(45%) και θάλαμος		34%	9000ng/dl	1000ng/dl
Santoliquido et al ⁴⁹	72.6%	84	Ιταλία	67,6	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%	θάλαμος		11.9%	6000ng/dl	3840ng/dl
Kerbikov et al ⁵⁰	47%	75	Ρωσία	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	-	θάλαμος		20%	1870ng/dl	510ng/dl
Chuanqi et al ⁵¹	51.24%	121	ΚΙΝΑ	64	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	-	θάλαμος		48%	-	-

Middeldrop et al ⁵²	66%	198	Ολλανδία	61	κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ(38%) και θάλαμοις	6.6%(15% στην ΜΕΘ 1.6% στον θάλαμο)	13%(2% στον θάλαμο 32% στην ΜΕΘ)	2600ng/dl	1000ng/dl
Chen et al ⁵³	61%	88	ΚΙΝΑ	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%	ΜΕΘ		46%	6400ng/dl	3100ng/dl
Zhang et al ⁵⁴	51.7	143	ΚΙΝΑ	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	37,10%	θάλαμοις		46,10%	6600ng/dl	900ng/dl
Bilaloglu et al ⁵⁵	61.4	3334	ΗΠΑ	64	κλινικές ενδείξεις	πλειοψηφία	ΜΕΘ(24%) και θάλαμοις	3.2(6.2% ΜΕΘ 2.2% στον θάλαμο)	3.9%(9.4% στην ΜΕΘ 2% στον θάλαμο)	10000ng/dl	657ng/dl
Litjos et al ⁵⁶	77%	26	Γαλλία	68	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επί ενδείξεων	31% προφυλακτική δόση 68% θεραπευτική δόση	ΜΕΘ	32%	69%	-	-
Bennito et al ⁵⁷	-	1275	Ισπανία	-	κλινικές ενδείξεις	86%	θάλαμοις	2,60%		5270ng/dl	1040mg/dl
Hellms et al ⁵⁸	81.3	150	Γαλλία	63	κλινικές ενδείξεις	-	ΜΕΘ	16%	-	-	-
Poissy et al ⁵⁹	-	107	Γαλλία	-	κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ	20,60%			
Voicu et al ⁶⁰	75.9%	56	Γαλλία	-	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%	ΜΕΘ		46%	-	-
Naxum et al ⁶¹	78%	34	Γαλλία	62	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%	ΜΕΘ		79%	5400ng/dl	3300ng/dl
Hill et al ⁶²	-	2748	ΗΠΑ	-	κλινικές ενδείξεις	πλειοψηφία	ΜΕΘ και θάλαμοις	1.2%	1.5%	7500ng/dl	
Cantou et al ⁶³	79%	92	Ισπανία	61	κλινικές ενδείξεις	-	ΜΕΘ	17%		5300ng/dl	1900ng/dl
Klok et al ⁶⁴	76%	184	Ολλανδία	64	κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ	13%		-	-
Fauvel et al ⁶⁵	58%	1240	Γαλλία	64	CTPA σε όλους τους ασθενείς υπό οξυγονοθεραπεία	71,30%	θάλαμοις	8,30%		3519ng/dl	1371ng/dl

Mouhat et al ⁶⁶	67.3%	162	Γαλλία	67.3	σύνολο CTPA σε covid19	87%	ΜΕΘ(42%) και θάλαμο ς	27,2%(42% στην ΜΕΘ 16% στον θάλαμο)		5364ng/dl	1310ng/dl
Whyte et al ⁶⁷		1477	Αγγλία	-	κλινικές ενδείξεις	-	ΜΕΘ (16%) και θάλαμο ς	5,4%(16.2% στην ΜΕΘ 3.5% στον θάλαμο)		-	-
Ooi et al ⁶⁸	50%	972	Αγγλία	59,8	κλινικές ενδείξεις	-	ΜΕΘ(0.5%) και θάλαμο ς	3,30%		6441ng/dl	1625ng/dl
Al-Samkari et al ⁶⁹	57%	400	ΗΠΑ	59,8	κλινικές ενδείξεις	97.5%	ΜΕΘ(36%)και θάλαμο ς	2.5%	1.7%	4000ng/dl	1377ng/dl
ARTIFONI et al ⁷⁰	60%	71	Γαλλία		συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επί ενδείξεων	100%	θάλαμο ς	10%	22.5%	1600ng/dl	0630ng/dl
Poujadji et al ⁷¹	47.5%	328	ΗΠΑ	-	σύνολο CTPA σε covid19	-	θάλαμο ς	22%		9300ng/dl	2800ng/dl
Lodigiani et al ⁷²	68%	388	Ιταλία	66	κλινικές ενδείξεις	86%	ΜΕΘ (16%) και θάλαμο ς	2,8%(4.2% στην ΜΕΘ 2.5% στον θάλαμο)	4,4%(8.3% στην ΜΕΘ 3.8% στον θάλαμο)	-	-
Thomas et al ⁷³	78%	63	Αγγλία	59	κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ	7%			
Maatman et al ⁷⁴	56.9%	109	ΗΠΑ	61	κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ	4%	18%	4000ng/dl	1900ng/dl
Leonard-Lorant et al ⁷⁵	66%	106	Γαλλία	63	Σύνολο CTPA σε covid19	96%	ΜΕΘ(40%) και θάλαμο ς			15385ng/dl	1940ng/dl
Damelo-Rodriguez et al ⁷⁶	65%	156	Ισπανία	68	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	98%	θάλαμο ς		14.7%	4500ng/dl	2000ng/dl

Fraisse et al ⁷⁷	79%	92	Γαλλία	61	Κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ	27%	13%		
Dasborough et al ⁷⁸	72%	66	Αγγλία	59	Κλινικές ενδείξεις	100%	ΜΕΘ	8%	9%	6900ng/dl	2100ng/dl
Tavazzi et al ⁷⁹	83%	54	Ιταλία	68	-	100%	ΜΕΘ	3.7%	3.5%	-	-
Grillet et al ⁸⁰	70%	100	Φιλανδία	68	Σύνολο CTPA σε covid19	-	ΜΕΘ (34%) και θάλαμος	23%(43% στην ΜΕΘ και 10% στον θάλαμο)		-	
Hoppens teel et al ⁸¹	58%	91	ΗΠΑ	56	κλινικές ενδείξεις	-	ΜΕΘ	6%	6%		
Moll et al ⁸²	48%	210	Αγγλία	62	κλινικές ενδείξεις	90%	ΜΕΘ (48%) και θάλαμος	0,9%(0% θάλαμο 1.9% σε ΜΕΘ)	3.3%(0% θάλαμο 6.8% στην ΜΕΘ)		

Σύνολο μελετών, συντομογραφίες : CTPA: αζονική αγγειογραφία πνευμονικής κυκλοφορίας ,us: υπερηχογραφική μελέτη ,ΜΕΘ:μονάδα εντατικής θεραπείας ΠΕ :πνευμονική εμβολή ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΘΒΝ:Θρομβοεμβολική νόσος

Πίνακας 3.2 χώρα προέλευσης



Χώρα προέλευσης των μελετών που περιλήφθηκαν

Πίνακας 3.3 νοσηλεύόμενοι σε ΜΕΘ

ΜΕΛΕΤΗ	άρρνες	αριθμός	χώρα	Ηλικία	λόγος διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου	αντιπηκτική αγωγή	επίπτωση ΠΕ	επίπτωση ΕΒΦΘ	D-dimers σε ασθενείς με ΘΒΝ	D-dimers σε ασθενείς χωρίς ΘΒΝ
Chen et al	61%	88	ΚΙΝΑ	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%		46%	6400ng/dl	3100ng/dl
Litjos et al	77%	26	Γαλλία	68	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επί ενδείξεων	31% προφυλακτική δόση 68% θεραπευτική δόση	32%	69%	-	-
Bombard et al	70%	135	Γαλλία	64	σύνολο CTPA σε covid19	100%	50%		9841ng/dl	1285ng/dl
Marini et al	61%	69	ΗΠΑ	61	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επί ενδείξεων	100% προφυλακτική δόση		43%	3490ng/dl	1410ng/dl
Middeldrop et al	66%	76	Ολλανδία	61	κλινικές ενδείξεις	100%	15%	32%	2600ng/dl	1000ng/dl
Bilaloglu et al	61.4	801	ΗΠΑ	64	κλινικές ενδείξεις	πλειοψηφία	6.2 %	9.4%	10000ng/dl	657ng/dl
Hellms et al	81.3	150	Γαλλία	63	κλινικές ενδείξεις	-	16%	-	-	-
Poissy et al	-	107	Γαλλία	-	κλινικές ενδείξεις	100%	20,60%			
Voicu et al	75.9%	56	Γαλλία	-	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%		46%	-	-
Naxum et al	78%	34	Γαλλία	62	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%		79%	5400ng/dl	3300ng/dl
Cantou et al	79%	92	Ισπανία	61	κλινικές ενδείξεις	-	17%		5300ng/dl	1900ng/dl
Klok et al	76%	184	ολλανδία	64	κλινικές ενδείξεις	100%	13%		-	-

Mouhat et al	67.3%	52	Γαλλία	67.3	σύνολο CTPA σε covid19	87%	42%		5364ng/dl	
Whyte et al		237	Αγγλία	-	κλινικές ενδείξεις	-	16.2%		-	
Lodigianni et al	68%	62	Ιταλία	66	κλινικές ενδείξεις	86%	4.2%	8.3%	-	
Thomas et al	78%	63	Αγγλία	59	κλινικές ενδείξεις	100%	7%			

Maatman et all	56.9%	109	ΗΠΑ	61	κλινικές ενδείξεις	100%	4%	18%	4000ng/dl
Leonard-Lorant et all	66%	43	Γαλλία	63	σύνολο CTPA σε covid19	96%	30%		15385ng/dl
Fraisse et all	79%	92	Γαλλία	61	κλινικές ενδείξεις	100%	27%	13%	
Dasborought et all	72%	66	Αγγλία	59	κλινικές ενδείξεις	100%	8%	9%	6900ng/dl
Tavazi et all	83%	54	Ιταλία	68	-	100%	3.7%	3.5%	-
Grillet et all		34	Φιλανδία	68	σύνολο CTPA σε covid19	-	43%		-
Hoppensteel et all	58%	91	ΗΠΑ	56	κλινικές ενδείξεις	-	6%	6%	
Moll et all	48%	100	Αγγλία	62	κλινικές ενδείξεις	90%	1.9%	6.8%	

Μελέτες που περιλαμβάνουν αποκλειστικά ασθενείς νοσηλεύομενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας, συντομογραφίες : CTPA: αζονική αγγειογραφία πνευμονικής κυκλοφορίας ,us: υπερηχογραφική μελέτη ,ΜΕΘ:μονάδα εντατικής θεραπείας ΠΕ .πνευμονική εμβολή ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΘΒΝ:Θρομβοεμβολική νόσος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.4 ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΙ ΣΕ ΘΑΛΑΜΟ

1.	άρρενες	αριθμός	χώρα	ηλικία	λόγος διενέργειας απεικονιστικού ελέγχου	αντιπηκτική αγωγή	επίπτωση η ΠΕ	επίπτωση η ΕΒΦΘ	D-dimers ασθενείς ΘΒΝ	σε με	D-dimers ασθενείς ΘΒΝ	σε χωρίς
2. Bombard et all	70%		Γαλλία	64	σύνολο CTPA σε covid19	100%	18% σε θάλαμο		9841ng/dl		1285ng/dl	
3. Pieroli et all	57%	227	Ιταλία	72	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%(57% προφυλακτική δόση 23% ενδιάμεση δόση 20% θεραπευτική δόση)		13.7%	5403ng/dl		1723ng/dl	
4. Ierardi et all	67%	263	Ιταλία	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	-		25,50%	2000ng/dl		1000ng/dl	
5. Marini et all	61%	144	ΗΠΑ	61	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επι ενδείξεων	100%	7%	26%	3490ng/dl		1410ng/dl	
6. Erben et all	57.7%	915	ΗΠΑ	60,8	κλινικές ενδείξεις	100%		9%	2112ng/dl		650ng/dl	
7. Santoliquido et all	72.6%	84	Ιταλία	67,6	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	100%		11.9%	6000ng/dl		3840ng/dl	
8. Kerbikov et all	47%	75	Ρωσσία	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	-		20%	1870ng/dl		510ng/dl	
9. Chuanqi et all	51.24%	121	ΚΙΝΑ	64	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	-		48%	-		-	
10. Middeldorp et all	66%	122	Ολλανδία	61	κλινικές ενδείξεις	100%	1.6%	2%	2600ng/dl		1000ng/dl	
11. Bilaloglu et all	61.4%	2533	ΗΠΑ	64	κλινικές ενδείξεις	πλειοψηφία	2.2%	2,00%	10000ng/dl		657ng/dl	
12. Zhang et all	51.7%	143	ΚΙΝΑ	63	συστηματικός έλεγχος με us κάτω άκρου	37,10%		46,10%	6600ng/dl		900ng/dl	
13. Bennito et all	-	1275	Ισπανία	-	κλινικές ενδείξεις CTPA σε όλους τους ασθενείς υπό οξυγονοθεραπεία	86%	2,60%		5270ng/dl		1040mg/dl	
14. Fauvel et all	58%	1240	Γαλλία	64	σύνολο CTPA σε covid19	71,30%		8,30%	3519ng/dl		1371ng/dl	
15. Mouhat et all	67.3%	110	Γαλλία	67.3	σύνολο CTPA σε covid19	87%		16%	5364ng/dl		1310ng/dl	
16. Whyte et all		1240	Αγγλία	-	κλινικές ενδείξεις	-		3.5%	-		-	

17.	Ooi et all	50%	972	Αγγλία	59,8	κλινικές ενδείξεις	-	3,30%		6441ng/dl	1625ng/dl
18.	Antifoni et all	60%	71	Γαλλία		συστηματικός έλεγχος με us	100%	10%	22.5%	1600ng/dl	0630ng/dl
19.	Poujadji et all	47.5%	328	ΗΠΑ	-	κάτω άκρου και έλεγχος για ΠΕ επί ενδείξεων	-	22%		9300ng/dl	2800ng/dl
20.	Lodigianni et all	68%	326	Ιταλία	66	κλινικές ενδείξεις	86%	2.5%	3.8%	-	-
21.	Leonard-Lorant et all	66%	66	Γαλλία	63	σύνολο CTPA σε covid19	96%	30%		15385ng/dl	1940ng/dl
22.	Damelo-Rodriguez	65%	156	Ισπανία	68	συστηματικός έλεγχος με us	98%		14.7%	4500ng/dl	2000ng/dl
23.	Grillet et all	70%	66	Φιλανδία	68	κάτω άκρου	-	10%		-	-
24.	Moll et all	48%	110	Αγγλία	62	σύνολο CTPA σε covid19	90%	0%	0%		
						κλινικές ενδείξεις					

Μελέτες που περιλαμβάνουν αποκλειστικά ασθενείς νοσηλεύομενους σε κοινό θάλαμο , συντομογραφίες : CTPA: αξονική αγγειογραφία πνευμονικής κυκλοφορίας ,us: υπερηχογραφική μελέτη ΠΕ :πνευμονική εμβολή EBΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΘBN:Θρομβοεμβολική νόσος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΙΣ

ΜΕΛΕΤΗ	άρρενες	αριθμός	χώρα	ηλικία	αντιπηκτική αγωγή 100% προφυλακτική δόση	τμήμα νοσηλείας	επίπτωση ΠΕ	επίπτωση EBΦΘ	D-dimers σε ασθενείς με ΘBN	D-dimers σε ασθενείς χωρίς ΘBN
Erben et all	57.7%	915	ΗΠΑ	60,8		θάλαμος		9%	2112ng/dl	650ng/dl
Yu et all	57.2%	142	ΚΙΝΑ	61,8	26%	MEΘ(45%) και θάλαμος		34% 13%(2% στον θάλαμο	9000ng/dl	1000ng/dl
Middeldrop et all	66%	198	Ολλανδία	61	100%	MEΘ(38%) και θάλαμος	6.6%(15% στην MEΘ 1.6% στον θάλαμο)	32% στην MEΘ 3.9%(9.4% στην MEΘ 2% στον θάλαμο)	2600ng/dl	1000ng/dl
Bilaloglu et all	61.4	3334	ΗΠΑ	64	πλειονηφία	MEΘ(24%) και θάλαμος	3.2(6.2 %MEΘ 2.2% στον θάλαμο)		1000ng/dl	657ng/dl
Bennito et all	-	1275	Ισπανία	-	86%	θάλαμος	2,60%		5270ng/dl	1040mg/dl
Hellms et all	81.3	150	Γαλλία	63	-	MEΘ	16%	-	-	-
Poissy et all	-	107	Γαλλία	-	100%	MEΘ MEΘ και	20,60%			
Hill et all	-	2748	ΗΠΑ	-	πλειονηφία	θάλαμος	1.2%	1.5%	7500ng/dl	
Cantou et all	79%	92	Ισπανία	61	-	MEΘ	17%		5300ng/dl	1900ng/dl
Klok et all	76%	184	Ολλανδία	64	100%	MEΘ	13%		-	-
Whyte et all		1477	Αγγλία	-	-	MEΘ (16%) και θάλαμος MEΘ(0.5%)	5.4%(16.2% στην MEΘ 3.5% στον θάλαμο)		-	-
Ooi et all	50%	972	Αγγλία	59,8	-	και θάλαμος MEΘ(36%)και θάλαμος	3,30%		6441ng/dl	1625ng/dl
Al-Samkari et all	57%	400	ΗΠΑ	59,8	97.5%		2.5%	1.7% 4,4%(8.3% στην MEΘ 3.8% στον θάλαμο)	4000ng/dl	1377ng/dl
Lodigianni et all	68%	388	Ιταλία	66	86%	MEΘ (16%) και θάλαμος	2,8%(4.2% στην MEΘ 2.5% στον θάλαμο)		-	-
Thomas et all	78%	63	Αγγλία	59	100%	MEΘ	7%			
Maatman et all	56.9%	109	ΗΠΑ	61	100%	MEΘ	4%	18%	4000ng/dl	1900ng/dl
Fraisse et all	79%	92	Γαλλία	61	100%	MEΘ	27%	13%		
Dasborought et all	72%	66	Αγγλία	59	100%	MEΘ	8%	9%	6900ng/dl	2100ng/dl
Hoppensteel et all	58%	91	ΗΠΑ	56	-	MEΘ	6%	6%		
Moll et all	48%	210	Αγγλία	62	90%	MEΘ (48%) και θάλαμος	0,9%(0% θάλαμο 1.9% σε MEΘ)	3,3%(0% θάλαμο 6.8% στην MEΘ)		

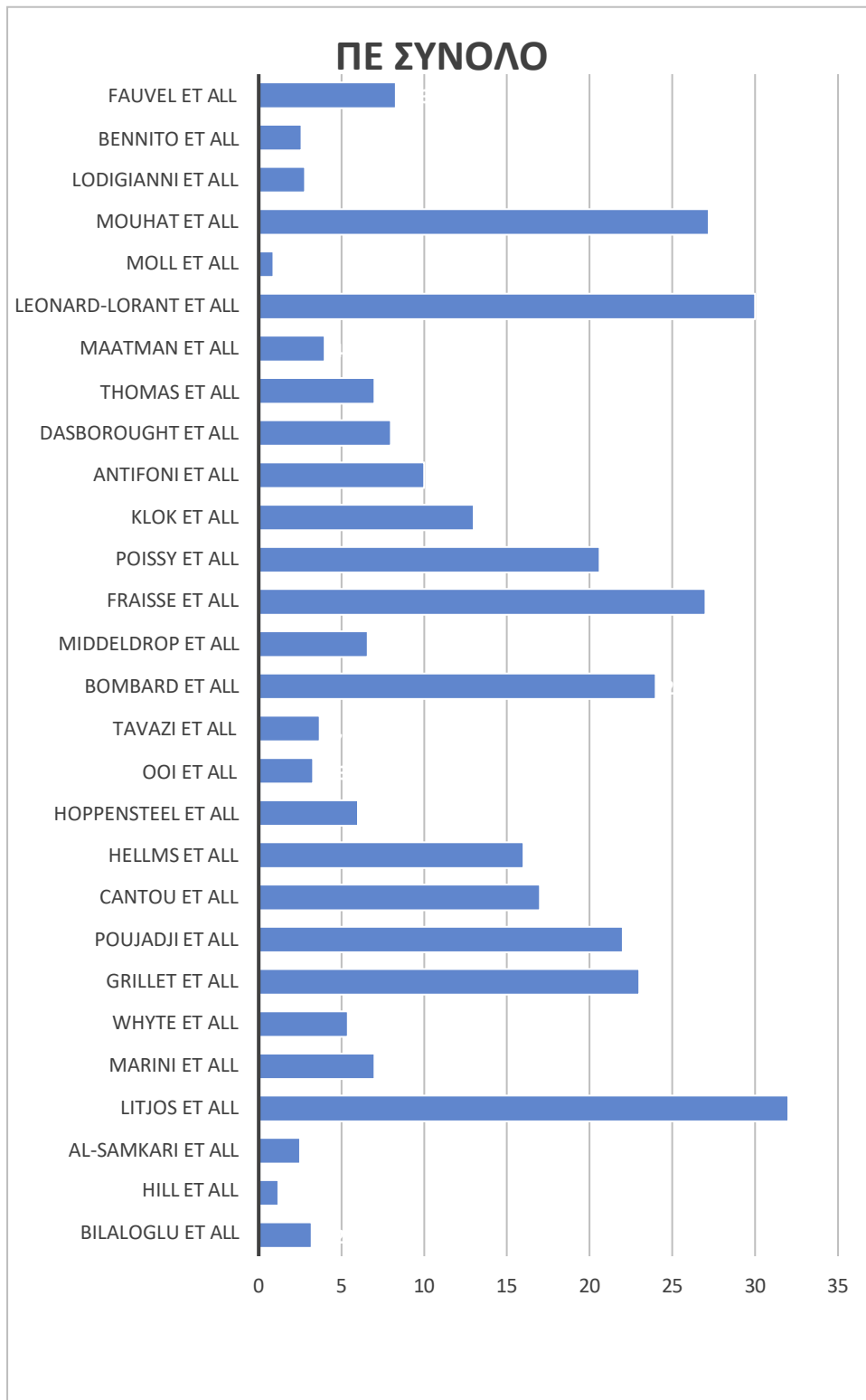
Μελέτες στις οποίες η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου βασίστηκε σε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα , συντομογραφίες : CTPA: αξονική αγγειογραφία πνευμονικής κυκλοφορίας ,us: υπερηχογραφική μελέτη ΠΕ :πνευμονική εμβολή EBΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΘBN:Θρομβοεμβολική νόσος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.6 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

									D-dimers σε ασθενείς με ΘΒΝ	D-dimers σε ασθενείς χωρίς ΘΒΝ
MELETH Ierardi et all Santoliquido et all	άρρνες 67%	αριθμός 263	χώρα Ιταλία	ηλικία 63	Αντιπηκτική αγωγή -	Επίπεδο νοσηλείας θάλαμος	επίπτωση ΠΕ	επίπτωση ΕΒΦΘ 25,50%	2000ng/dl	1000ng/dl
Kerbikov et all	72.6%	84	Ιταλία	67,6	100%	θάλαμος		11.9%	6000ng/dl	3840ng/dl
Chuanqi et all	47%	75	Ρωσία	63	-	θάλαμος		20%	1870ng/dl	510ng/dl
Chen et all	51.24%	121	ΚΙΝΑ	64	-	θάλαμος		48%	-	-
Voicu et all	61%	88	ΚΙΝΑ	63	100%	ΜΕΘ		46%	6400ng/dl	3100ng/dl
Naxum et all	75.9%	56	Γαλλία	-	100%	ΜΕΘ		46%	-	-
Damelo- Rodrigez	78%	34	Γαλλία	62	100%	ΜΕΘ		79	5400ng/dl	3300ng/dl
Zhang et all	65%	156	Ισπανία	68	98%	θάλαμος		14.7%	4500ng/dl	2000ng/dl
Marini et all	51.7	143	ΚΙΝΑ	63	37,10%	θάλαμος		46,10%	6600ng/dl	900ng/dl
Litjos et all	61%	213	ΗΠΑ	61	100% προφυλακτική δόση 31%	ΜΕΘ(42%) και θάλαμος	7%	33.8(43% σε ΜΕΘ 26% σε θάλαμο)	3490ng/dl	1410ng/dl
Antifoni et all	77%	26	Γαλλία	68	68% προφυλακτική δόση	ΜΕΘ	32%	69%	-	-
Fauvel et all	60%	71	Γαλλία	64	100%	θάλαμος	10%	22.5%	1600ng/dl	0630ng/dl
Pieroli et all	58%	1240	Γαλλία	64	71,30%	θάλαμος	8,30%		3519ng/dl	1371ng/dl
					100%(57% προφυλακτική δόση 23% ενδιάμεση δόση 20% θεραπευτική δόση)	θάλαμος		13.7%	5403ng/dl	1723ng/dl

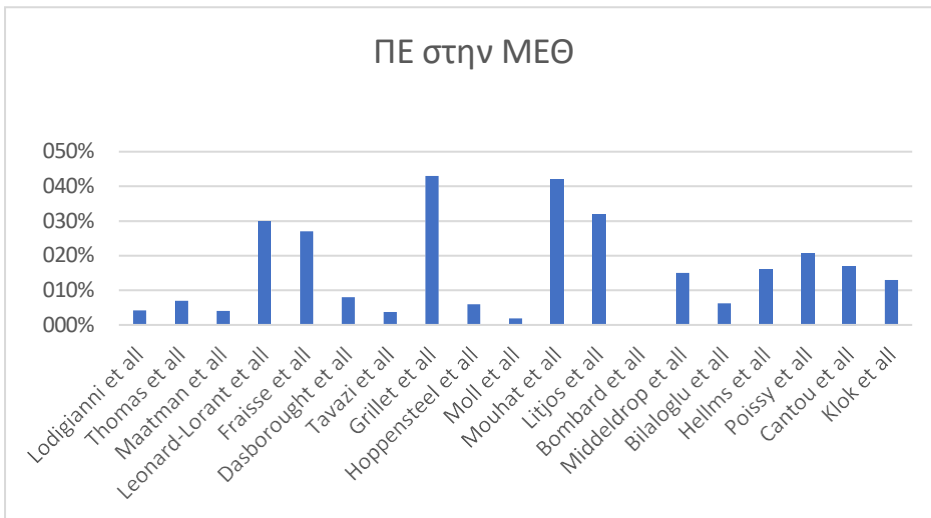
Μελέτες στις οποίες ο απεικονιστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια συστηματικού screening συντομογραφίες : CTPA: αξονική αγγειογραφία πνευμονικής κυκλοφορίας ,us: υπερηχογραφική μελέτη , συντομογραφίες : CTPA: αξονική αγγειογραφία πνευμονικής κυκλοφορίας ,us: υπερηχογραφική μελέτη ΠΕ :πνευμονική εμβολή ΕΒΦΘ: εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΘΒΝ:Θρομβοεμβολική νόσος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.7 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ



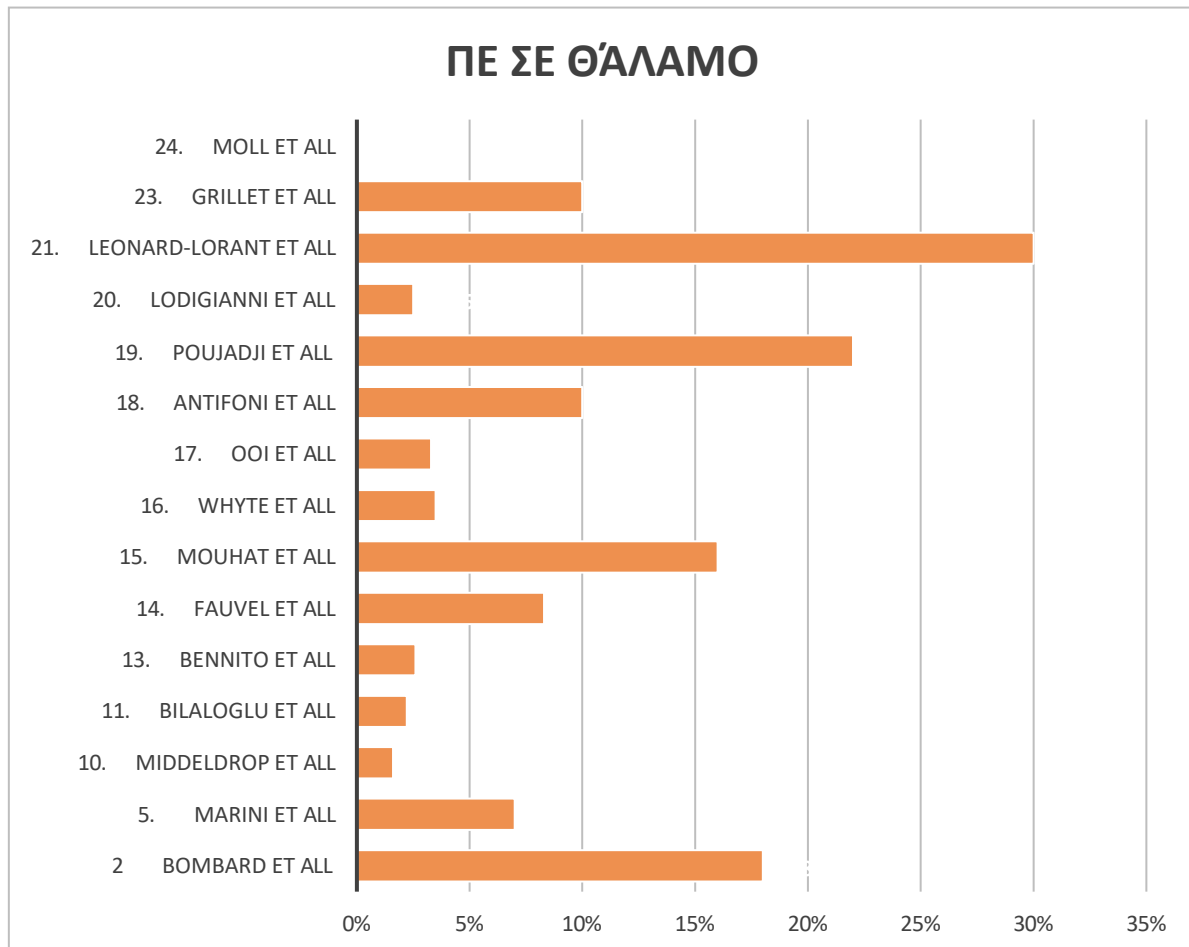
Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής επι της % σε κάθε μελέτη

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.8 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΜΕΘ



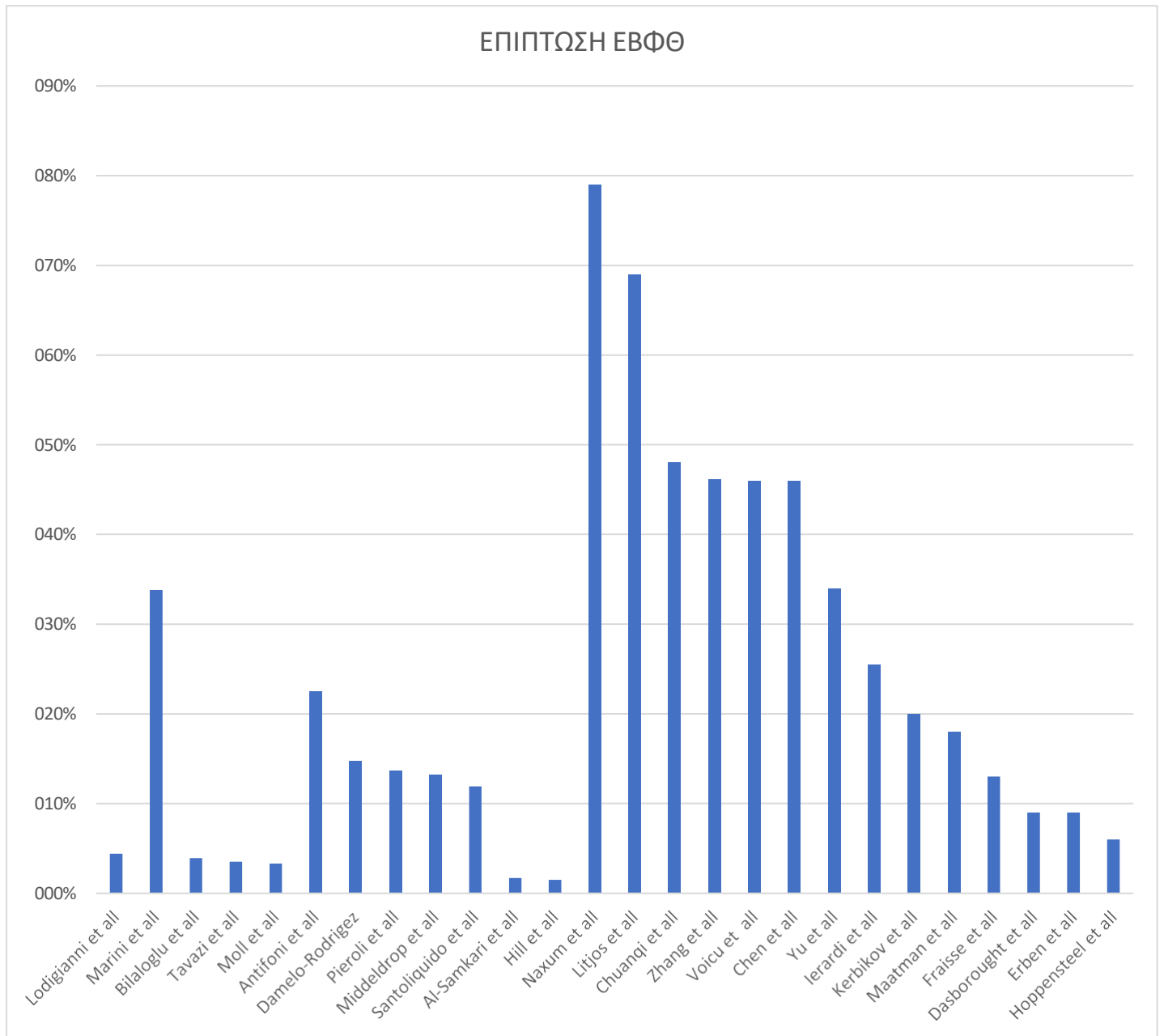
Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς νοσηλεύομενους αποκλειστικά σε μονάδες εντατικής θεραπείας

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.9 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΣΤΟ ΘΑΛΑΜΟ



Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς νοσηλεύομενους αποκλειστικά σε κοινό θάλαμο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.10 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΒΦΘ



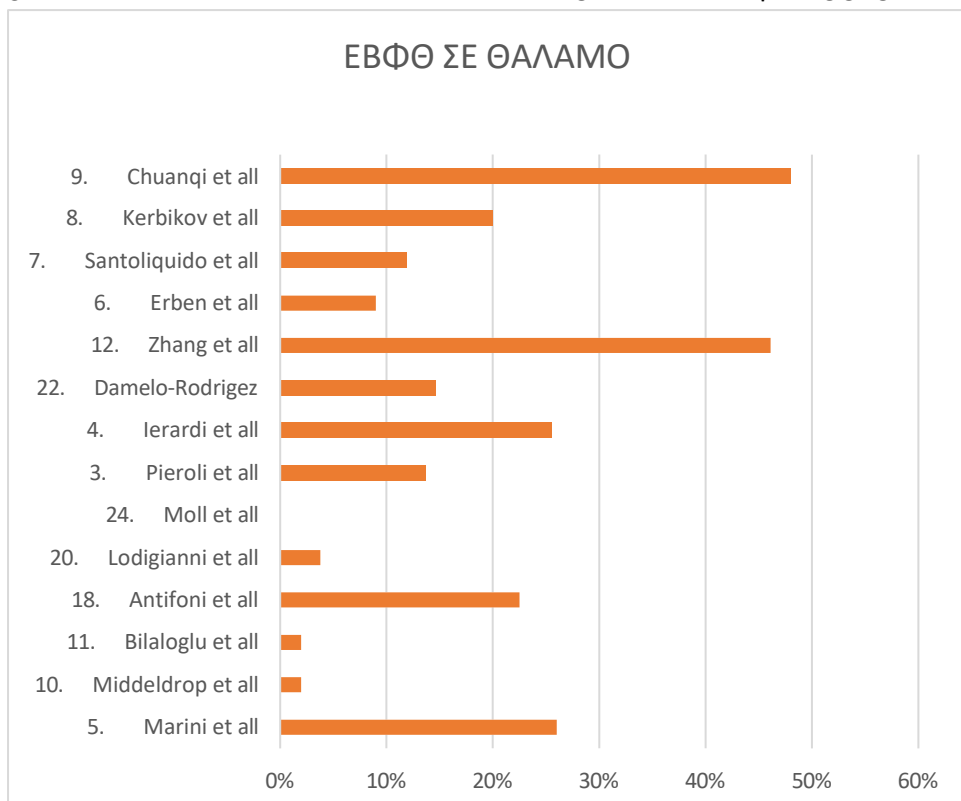
Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στο σύνολο των μελετών

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.11 ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΘ



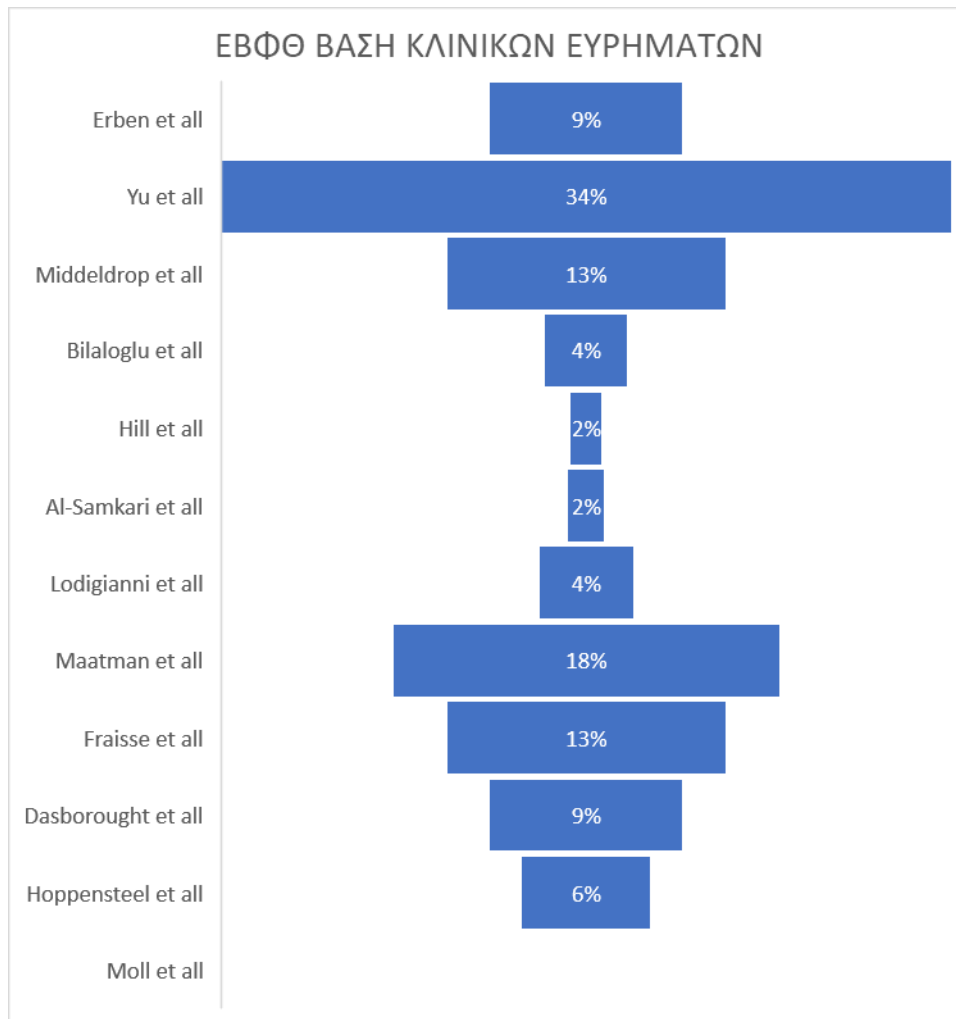
Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς νοσηλευόμενους αποκλειστικά σε μονάδες εντατικής θεραπείας

3.12 EN ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΕ ΘΑΛΑΜΟ



Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε κοινό θάλαμο

3.13 EN ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΒΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

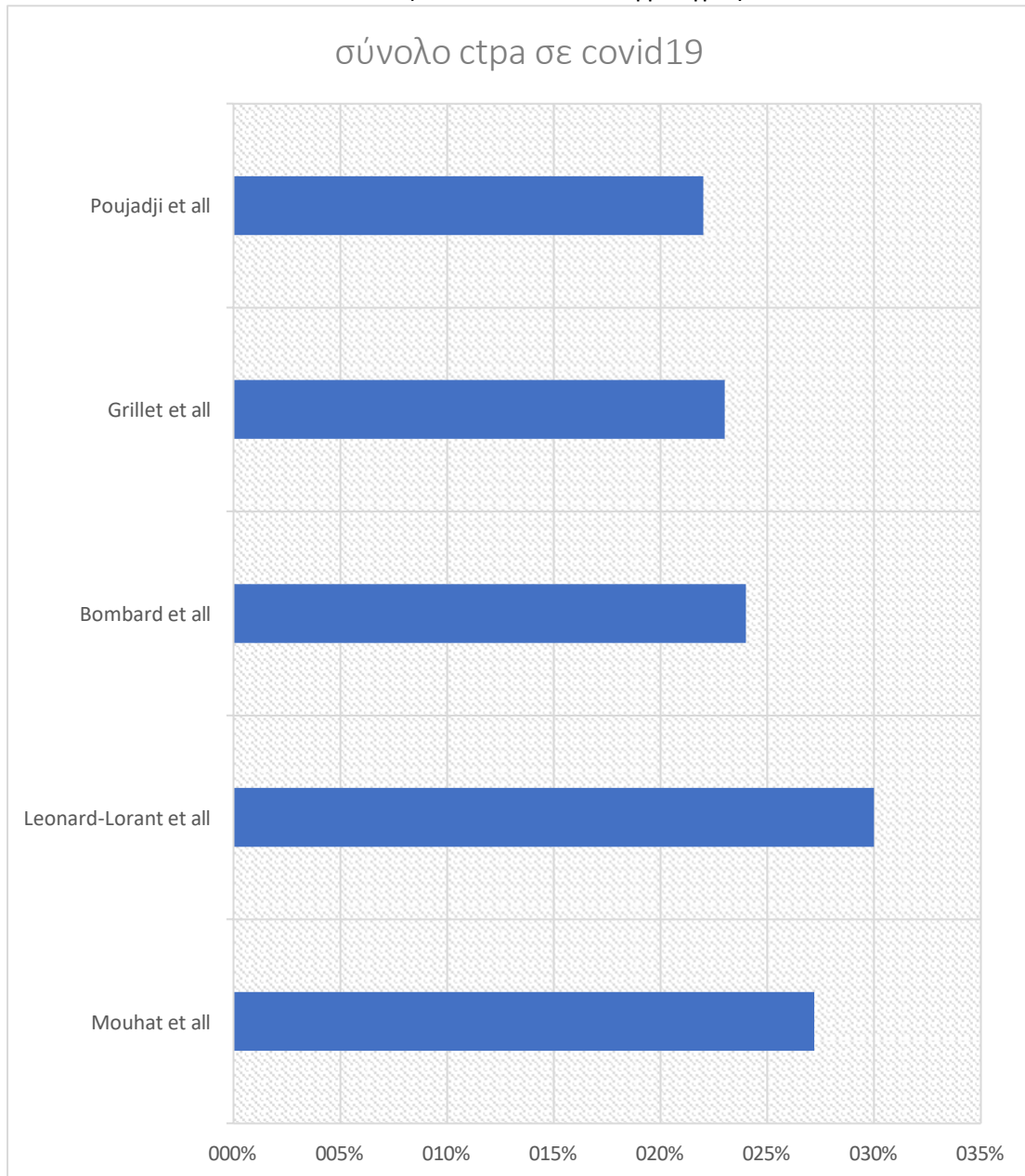


Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στις περιπτώσεις που η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου βασίστηκε σε κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα

3.13 ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΗ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΪΣΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

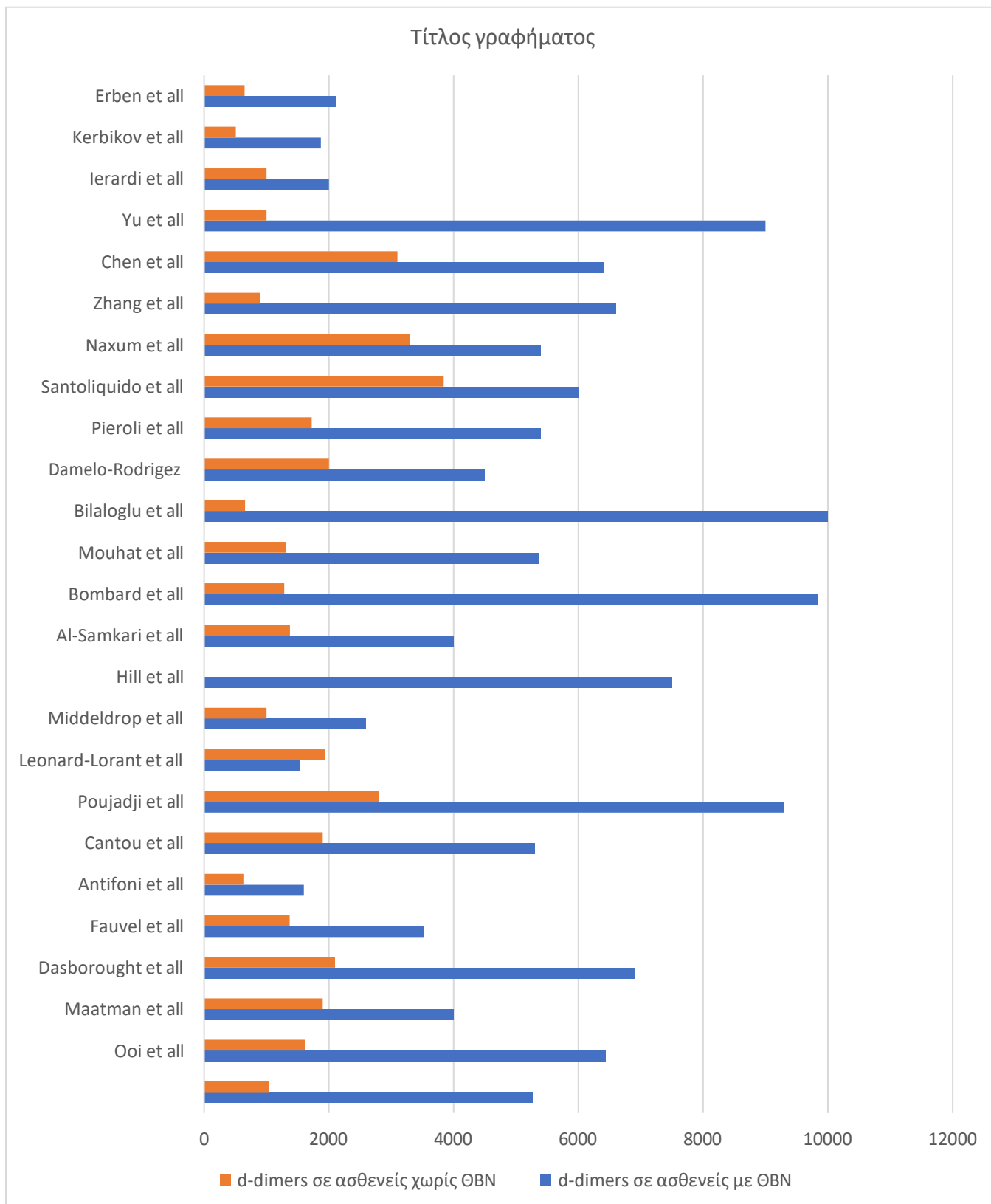


Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στις περιπτώσεις που ο απεικονιστικός έλεγχος έγινε στα πλαίσια συστηματικού screening



Στον πίνακα απεικονίζεται η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής σε μελέτες που περιέλαβαν όλες τις αξονικές αγγειογραφίες πνευμονικής που διενεργήθηκαν σε ασθενείς θετικούς στον SARS-CoV 2 χωρίς να καθορίζεται η αιτιολογία πραγματοποίησης της εξέτασης

3.15 τιμές D-dimers



Στον πίνακα απεικονίζονται οι τιμές των D-dimers ανά μελέτη τόσο στους ασθενείς με θρομβωτικές επιπλοκές (μπλε) όσο και σε αυτούς χωρίς (πορτοκαλί)

3.2 Επιλογή Ασθενών

Ο σταθμισμένος μέσος όρος της ηλικίας επί του συνόλου των ασθενών που μελετήσαμε ήταν τα 63,1 έτη. Οι άντρες αποτέλεσαν την πλειοψηφία των ασθενών με το σταθμισμένο μέσο όρο των αρρένων να είναι 60.4%. Το ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας είναι 16.9%. Σε ποσοστό 16.5% η διάγνωση βασίστηκε στην διενέργεια συστηματικού ελέγχου ενώ σε 76,5% ο διαγνωστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε λόγω κλινικών ευρημάτων.

3.3 Σύνοψη Αποτελεσμάτων

Ο σταθμισμένος μέσος ορός d-dimers στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν θρομβοεμβολικό συμβάν είναι 6.669,9 ng/dl ενώ σε αυτούς χωρίς αντίστοιχη επιπλοκή 1154.3 ng/dl.. Η συνολική επίπτωση της πνευμονικής εμβολής επί του συνόλου των ασθενών υπολογίστηκε σε 5.4%. Στους νοσηλευόμενους σε μονάδα εντατικής θεραπείας ανήλθε στο 14.02% ,στους νοσηλεύόμενους σε απλό θάλαμο σε 4.7% και ενώ 3.76% ήταν ο σταθμισμένος μέσος όρος της επίπτωσης της πνευμονικής εμβολής στις μελέτες στις οποίες ο διαγνωστικός έλεγχος βασίστηκε σε κλινικά σημεία. Αντίστοιχα , για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση , η επίπτωση επί του συνόλου υπολογίστηκε σε 8.4%. Στις μονάδες εντατικής θεραπείας σε 17.23% σε ασθενείς νοσηλεύόμενους σε απλό θάλαμο σε 7,4%. 30,12% ήταν η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης όταν η διάγνωση βασίστηκε στην διενέργεια συστηματικού ελέγχου με υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων ,4,6% όταν ο διαγνωστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στην βάση κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων και τέλος 24,4% ήταν η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στις μελέτες που περιέλαβαν μόνο ασθενείς στους οποίους διενεργήθη απεικονιστικός έλεγχος.

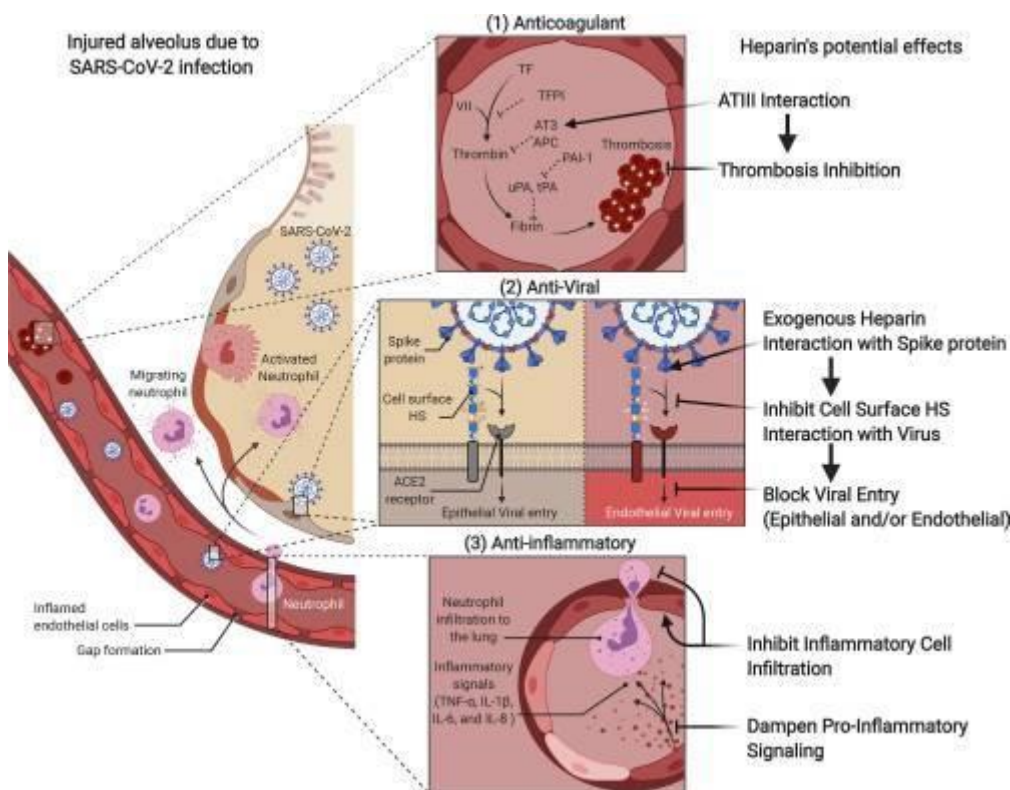
4. Συζήτηση

Τα ανωτέρω αποτελέσματα αποδεικνύουν τον υψηλό κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς νοσηλευόμενους με SARS CoV 2. Η επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου στην συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε 13.8% και πιο συγκεκριμένα 5.4% ήταν η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής και 8,4% η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Σε σύγκριση με άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα αυτά προσεγγίζουν τα αντίστοιχα των *Jimenez et all*³⁴ , *Zhang et all*³⁰ , *Mansory et all*³⁹ και *Longchamp et all*³⁷ ενώ παρουσιάζουν απόκλιση από τις υπόλοιπες. Οι πιθανοί λόγοι για αυτή την διαφορά είναι αρχικά ο αριθμός των συμπεριλαμβανόμενων ασθενών .Στην συστηματική ανασκόπηση μας συμπεριλήφθηκαν 16.698 ασθενείς , 18.038 σε αυτή των *Jimenez et all* , 35.000 σε αυτή των *Mansory et all* ,ενώ κοντά στους 10.000 ασθενείς περιέλαβαν οι ανασκοπήσεις των *Longchamp et all* και *Zang et all*.Εν αντιθέσει οι συστηματικές ανασκοπήσεις με τις οποίες παρατηρείτε απόκλιση περιλαμβάνουν από 1.599 έως 5.000 ασθενείς. Ένας άλλος παράγοντας που πιθανώς συμβάλει στην παρατηρούμενη ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των συστηματικών ανασκοπήσεων είναι η χρήση ή όχι συστηματικού ελέγχου για την διάγνωση των επιπλοκών όπως στην ανασκόπηση των *Kollias et all*³³ η οποία περιελάμβανε αποκλειστικά μελέτες στις οποίες πραγματοποιήθηκε συστηματικός έλεγχος. Επίσης στις διάφορες ανασκοπήσεις χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί τρόποι για τον υπολογισμό της επίπτωσης της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής ,καθώς άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις υπολογίστηκε ο σταθμισμένος μέσος όρος και σε άλλες υπολογίστηκε το pool incidence. Τέλος, η συστηματική ανασκόπηση μας δεν συμπεριέλαβε θρομβώσεις σχετιζόμενες με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και φλεβοθρόμβωση των άνω άκρων ενώ αντίθετα συμπεριλήφθηκαν περιφερικές εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις . Παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση μας με την επίπτωση της πνευμονικής εμβολής να κυμαίνεται από 0.9% έως 32 % και τις εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης από 1.5% έως 79 %.Αυτές οι διαφορές οφείλονται αρχικά στον σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτες και τον διαγνωστικό αλγόριθμο που ακολουθήθηκε για την διάγνωση των θρομβωτικών επιπλοκών, εάν δηλαδή πραγματοποιήθηκε συστηματικός έλεγχος ή εάν η απεικονιστικές εξετάσεις διενεργήθηκαν κατόπιν κλινικών ευρημάτων. Ένας άλλος λόγος για αυτές τις παρατηρούμενες διαφορές στην επίπτωση είναι ο πληθυσμός των

ασθενών της μελέτης. Η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών στην μελέτη μας βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς νοσηλεύομενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας (14.02% πνευμονική εμβολή και 17.23% εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση) σε σχέση με τους νοσηλεύομενους σε κοινούς θαλάμους (4.7% πνευμονική εμβολή, 7.4% εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση) γεγονός που ταυτίζεται με τα ευρήματα προηγούμενων ανασκοπήσεων. Η συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων και η μεγάλη διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα σε ασθενείς νοσηλεύομενους σε ΜΕΘ με τους νοσηλεύομενους σε απλό θάλαμο συσχετίζεται πιθανώς με την βαρύτητα της νόσησης από Covid 19 αλλά και τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση όπως η παρατεταμένη ακινησία, η παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων. Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής μπορεί σε κάποιο βαθμό να υποεκτιμάται καθότι ο μεγαλύτερος αριθμός των μελετών περιλαμβάνει διαγνώσεις που βασίστηκαν σε κλινικά ευρήματα. Η κλινική εικόνα της πνευμονικής εμβολής επικαλύπτεται σε σημαντικό βαθμό με την κλινική εικόνα της νόσησης με Covid-19 και είναι πιθανόν για αυτό τον λόγο καθώς και για λόγους διαθεσιμότητας των απεικονιστικών μέσων αλλά και περιορισμού της μετάδοσης του ιού ένας αριθμός πνευμονικών εμβολών να παρέμεινε αδιάγνωστος. Στην μελέτη του *Fauvel*⁶⁵ όπου διενεργήθηκε αξονική αγγειογραφία πνευμόνων στο σύνολο των ασθενών που εμφάνισαν ανάγκες σε οξυγονοθεραπεία η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής βρέθηκε στο 8,3% ,ποσοστό μεγαλύτερο από το 4,7% στην δική μας συστηματική ανασκόπηση για την επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στους νοσηλεύομενους σε απλό θάλαμο. Στην μελέτη μας συμπεριελήφθησαν και πνευμονικές εμβολές σε υποτμηματικούς κλάδους καθώς στην πλειοψηφία των μελετών ήταν αδύνατο να διαχωριστούν από τις υπόλοιπες ενώ την ίδια στιγμή δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτές σχετίζονται με ταυτόχρονη παρουσία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, εάν είναι πολλαπλές ή συμπτωματικές. Με δεδομένο ότι η πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με Covid-19 πιθανώς να σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με θρομβωτική διαδικασία εντοπισμένη στους πνεύμονες και όχι με αμιγώς εμβολικά επεισόδια, η διάγνωση των πνευμονικών εμβολών εντοπισμένων σε υποτμηματικούς κλάδους μπορεί να αποκτά διαφορετική διαγνωστική αξία⁸³. Οι τιμές των d-dimers έχουν ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με Covid 19 τόσο ως προγνωστικός δείκτης¹⁷ όσο και για την διάγνωση θρομβωτικών επιπλοκών⁷⁰. Ο σταθμισμένος μέσος όρος των επιπέδων d-dimers στους ασθενείς που εμφάνισαν θρομβωτική επιπλοκή ήταν 6.669.9 ng/dl 5 περίπου φορές μεγαλύτερος από την αντίστοιχη τιμή στους ασθενείς χωρίς θρομβωτική επιπλοκή. Βέβαια τόσο οι ασθενείς με θρομβωτικές επιπλοκές όσο και αυτοί χωρίς παρουσιάζουν τιμές d dimers μεγαλύτερες από το όριο (500ng/dl). Η τιμή των d dimers πάνω από την οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται συστηματικός διαγνωστικός έλεγχος για την διάγνωση της πνευμονικής εμβολής είναι ένα μείζονος σημασίας ζήτημα σε νοσηλεύομενους ασθενείς με νόσο Covid 19. Η συχνότητα των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με Covid -19(πνευμονική εμβολή και ΕΒΦΘ 13,8%) υπερβαίνει σημαντικά την αντίστοιχη των τυπικών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού η οποία σε μελέτες έχει υπολογιστεί στο 4%⁸⁴. Σε μία μελέτη του *Mahlab-Guri*⁸⁵ et all η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς νοσηλεύομενους σε παθολογικές κλινικές αποκλειστικά βρέθηκε στο 0,24%. Στην μελέτη του *Mahlab-Guri*, η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης βασίστηκε σε κλινικά ευρήματα. Στην μελέτη μας, η επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου αθροιστικά ήταν 12.1%. Επιπλέον, η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας για αιτίες μη σχετιζόμενες με την νόσο Covid 19 έχει υπολογιστεί στο 12%⁸⁶ ενώ σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση στο 30.8%. Ομοίως σε μια ανάλυση των *Poissy et all*⁵⁹ η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς νοσηλεύομενους σε μονάδα εντατικής θεραπείας με Covid 19 ήταν 20.6%, υψηλότερη τόσο από ασθενείς της ΜΕΘ με γρίπη τύπου H1N1 (7.5%) όσο και από λοιπούς ασθενείς νοσηλεύομενους στην ΜΕΘ. Από το σύνολο των 40 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη μας στις 30 έχουμε δεδομένα σχετικά με το είδος της χορηγούμενης θρομβοπροφύλαξης. Από αυτές, σε 2 διαπιστώθηκε χαμηλό ποσοστό χορηγούμενης θρομβοπροφύλαξης στους ασθενείς. Στην μελέτη των *Zhang et all*⁵⁴, παρατηρούμε ότι θρομβοπροφύλαξη χορηγήθηκε μόνο στο 37.1% των ασθενών και η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης έφτασε στο 46%. Οι θρομβωτικές επιπλοκές διαγνώστηκαν μέσω συστηματικού ελέγχου με υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων ενώ το δείγμα αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς νοσηλεύομενους

σε απλούς θαλάμους. Η επίπτωση αυτή είναι εμφανώς μεγαλύτερη τόσο από την μέση επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε απλούς θαλάμους (7.4%) όσο και από την μέση επίπτωση σε ασθενείς που οι διάγνωση έγινε στα πλαίσια συστηματικού ελέγχου(30.12%).Ομοίως στην μελέτη του Yu⁴⁸ θρομβοπροφύλαξη χορηγήθηκε μόλις στο 26,1% και οι εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση διαγνώσθηκε σε 34% .Ο διαγνωστικός έλεγχος στην μελέτη πραγματοποιήθηκε λόγω κλινικών ενδείξεων σε αντίστοιχες μελέτες η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ήταν 4,6% .Παρότι φαίνεται ότι οι θρομβωτικές επιπλοκές είναι συχνότερες χωρίς χορηγούμενη θρομβοπροφύλαξη το ποσοστό των επιπλοκών παραμένει υψηλό ακόμα και στις μελέτες που αντιπηκτική αγωγή χορηγήθηκε στο 100% των ασθενών. Από τον πρώτο καιρό της πανδημίας η μελέτη των Tagg et al⁸⁷ έδειξε πως η προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της θνητότητας .Οι θεραπευτικές δράσεις της ηπαρίνης δεν περιορίζονται στις αντιπηκτικές της ιδιότητες .Η θειική ηπαρίνη μπορεί να δεσμεύει την πρωτεΐνη ακίδα του SARS CoV-2 δρώντας ως συναγωνιστικός αναστολέας εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο την είσοδο του ιού στα κύτταρα⁸⁸. Εκτός αυτού η ηπαρίνη παρουσιάζει ανοσορυθμιστικές δυνατότητες μέσω της αλληλεπίδρασης της με ποικίλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές⁸⁹ .

Εικόνα 4.1



Hippensteel, Joseph A et al. "Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities." *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* vol. 319,2 (2020): L211-L217. doi:10.1152/ajplung.00199.2020

Οι ασθενείς με Covid 19 παρουσιάζουν αντίσταση στην δράση της ηπαρίνης καθώς και ελαττωμένη *antiXa* δραστηριότητα γεγονός που πιθανόν εξηγεί των αυξημένο αριθμό θρομβωτικών επιπλοκών υπό αντιπηκτική αγωγή⁹⁰ .Παρότι το βάρος εντοπίζεται ιδίως στο κομμάτι της αποφυγής των θρομβωτικών επιπλοκών πρέπει να δοθεί η απαιτούμενη σημασία και στο κομμάτι των αιμορραγικών επιπλοκών ειδικά με της υψηλές δόσεις αντιπηκτικής αγωγής .Μάλιστα εφόσον μια βασική αιτία των θρομβώσεων είναι η ανοσοθρόμβωση η χορήγηση υψηλές δόσεις αντιπηκτικών⁹¹ ,όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια των νέων κατευθυντήριων οδηγιών²⁶, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των αιμορραγιών χωρίς ιδιαίτερη ελάττωση των θρομβωτικών επιπλοκών⁹² . Μια άλλη αιτία για τα ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά θρομβωτικών επιπλοκών ακόμα και σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή είναι πως η γενεσιουργός αιτία είναι μια εντοπισμένη θρομβωτική διαδικασία στους

πνεύμονες παρά αμιγώς εμβολικά φαινόμενα . Η άποψη αυτή αρχικά διατυπώθει από τον *McGonagle et al.*⁸³ Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία κατόπιν της προσκόλλησης του ιού στα *πνευμονοκύτταρα* τύπου II μέσω των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 και πιθανώς στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, ξεκινά η καταστροφή των κυττάρων με επακόλουθη άμεση ενεργοποίηση του ενδοθηλίου η οποία με την σειρά της οδηγεί σε υπερπηκτική κατάσταση με τελικό αποτέλεσμα την εναπόθεση ινικής στα πνευμονικά τριχοειδή⁹³ .Συνοπτικά ,η φλεγμονώδης αντίδραση στους πνεύμονες οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με τελικό αποτέλεσμα στον σχηματισμό μικροθρομβών ⁹⁴.Μελέτες ιστολογικών παρασκευασμάτων των πνευμονικών αγγείων ασθενών με Covid 19 έδειξαν εκτεταμένη θρόμβωση με *μικροαγγειοπάθεια* και παρουσία μικροθρομβώσεων στα κυψελιδικά τριχοειδή αγγεία με την παρουσία μάλιστα αυτών των *μικροθρομβώσεων* να είναι 9 φορές συχνότερη σε ασθενείς με Covid 19 από ότι σε ασθενείς με γρίπη τύπου H1N1⁹⁵ .Το γεγονός αυτό μπορεί να παρουσιάζει ιδιαίτερη σημασία διότι η σύσταση των εμβόλων διαφέρει από αυτή των μικροθρόμβων . Συγκεκριμένα ενώ τα έμβολα αποτελούν κομμάτι του φλεβικού θρόμβου από τον οποίο προέρχονται και αποτελούνται κυρίως από ινική⁹⁴ και ερυθρά αιμοσφαίρια και αποκαλούνται ερυθροί θρόμβοι οι μικροθρομβοί στα πνευμονικά τριχοειδή αποτελούνται τόσο από ινική όσο και από μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων⁹⁶ . Αυτή η άποψη ενισχύεται από τα αποτελέσματα μιας μελέτης η οποία ανέδειξε πως ο φαινότυπος των πνευμονικών εμβόλων σε ασθενείς με Covid-19 είναι διαφορετικός από ότι σε non Covid ασθενείς και συγκεκριμένα οι θρόμβοι στους ασθενείς με πνευμονία από SARS CoV -2 είχαν κυρίως περιφερική κατανομή και το ολικό θρομβωτικό φορτίο ήταν μικρότερο⁹⁵ .Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει περιγράψει την συσχέτιση αιματολογικών παραμέτρων με την βαρύτητα της νόσου καθώς ασθενείς με σοβαρή νόσηση εμφανίζουν χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων ,υψηλά επίπεδα d dimers καθώς και παράταση στον πηκτικό μηχανισμό ^{97,98,99}.Ανάμεσα σε 183 νοσηλεύομενους με Covid 19 εμφάνισαν εργαστηριακή εικόνα διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης σε ποσοστό 71,4% στους θανάττες αλλά σε μόνο 0.6% στους επιζώντες^{100,101} .Η παθογένειά της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης είναι πολυπαραγοντική και η καταγίδα κυτταροκινών πιθανώς συμβάλει στην δημιουργία της ¹⁰² . Η εικόνα της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης στους ασθενείς με SARS CoV 2 διαφέρει από την κλασική διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη¹⁰³ καθώς η θρομβοπενία είναι λιγότερο εκσεσημασμένη από ότι σε αυτούς με ΔΕΠ σχετιζόμενη με σήψη ενώ εν αντίθεση εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλές τιμές d-dimers¹⁰⁴ . Η σχετιζόμενη με τον SARS CoV-2 διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού φαίνεται να είναι ένας συνδυασμός διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης η , η οποία παρουσιάζει ιδιαιτερότητες , με μια *θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια* των πνευμονικών αγγείων¹⁰³ .Από τα δεδομένα της συστηματικής ανασκόπησης μας προκύπτει πως η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών είναι εμφανώς συχνότερη από ότι στις περιπτώσεις στις οποίες οι διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου πραγματοποιείτε κατόπιν κλινικών ευρημάτων. Συγκεκριμένα στην πρώτη περίπτωση η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης βρέθηκε σε 30,12% και στην δεύτερη σε 4,6% ενώ 24,4% είναι η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής σε μελέτες που περιέλαβαν αποκλειστικά τους ασθενείς στους οποίους έγινε απεικονιστικός έλεγχος .Οι κατευθυντήριες οδηγίες επί του παρόντος αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να συστήσουν είτε την διενέργεια είτε την μη διενέργεια συστηματικού ελέγχου σε ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία συμβατή με αν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και με πνευμονική εμβολή . Συνιστούν όμως την άμεση διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου επί καρδιολογικής ,αναπνευστικής ή νευρολογικής επιδείνωσης²⁶ . Ένα αναπάντητο ερώτημα μείζονος σημασίας είναι το κατά πόσο οι θρομβωτικές επιπλοκές σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα . Μια συστηματική ανασκόπηση από τον Liu et al⁴⁰ . ανέδειξε πως στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς ,η εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών επιβαρύνει την θνητότητα ,σε αντίθεση με το σύνολο των ασθενών που δεν παρουσιάστηκε αυτή η συσχέτιση. Αντίθετα , η ανασκόπηση του Kollias³³ et all δείχνει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ θρομβωτικών επεισοδίων και θνητότητας στο σύνολο των ασθενών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Μια σειρά περιστατικών από την Σουηδία ,η οποία περιέλαβε 1.057.174 ασθενείς που νόσησαν με Covid-19 έδειξε πως οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης για έως και τρεις μήνες μετά την νόσηση και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πνευμονικής εμβολής για έως και 6 μήνες μετά την νόσηση από SARS CoV-2¹⁰⁵ .

Οι περιορισμοί της μελέτης μας είναι αρκετοί. Αρχικά η μεγάλη ετερογένεια που εμφανίζει η επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών στις μελέτες που περιλήφθηκαν . Η ετερογένεια αυτή πιθανώς οφείλεται στους διαφορετικούς πληθυσμούς που περιλάμβανε κάθε μελέτη (αποκλειστικά ΜΕΘ, απλός θάλαμος ,μεικτός πληθυσμός), τις διαφορετικές στρατηγικές σχετικά με την διενέργεια ή όχι συστηματικού ελέγχου καθώς και την τακτική που ακολούθησε κάθε μελέτη όσο αναφορά την χρήση θρομβοπροφύλαξης . Παράλληλα , η αδυναμία συγκέντρωσης δεδομένων σχετικά με την θνητότητα στους ασθενείς που εμφάνισαν θρομβωτική επιπλοκή σε σχέση με αυτούς χωρίς αντίστοιχη επιπλοκή λόγω ελλιπών δεδομένων . Τέλος τα ελλιπή δεδομένα σχετικά με την χορηγούμενη θρομβοπροφύλαξη όσο αναφορά το είδος και την δοσολογία (θεραπευτική/προφυλακτική). Το σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση είναι αναδρομικής φύσης .Στα θετικά σημεία της συστηματικής ανασκόπησης είναι ο μεγάλος αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν .Η συγκριτική παρουσίαση των μέγιστων τιμών των d-dimers σε ασθενείς με και χωρίς θρομβωτική επιπλοκή. Το γεγονός ότι ο συμπεριλαμβανόμενος πληθυσμός αποτελεί μια ρεαλιστική αποτύπωση των νοσηλευόμενων ασθενών με Covid-19 καθώς συμπεριλήφθηκαν τόσο ασθενείς νοσηλευόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας σε ποσοστό 17% όσο και ασθενείς νοσηλευόμενοι σε κοινό θάλαμο σε ποσοστό 83%. Τέλος η μελέτη μας εξετάζει τη διάφορα στην επίπτωση των θρομβωτικών επιπλοκών ανάμεσα στους ασθενείς στους οποίους έγινε συστηματικός έλεγχος και σε αυτούς που η απόφαση για διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου βασίστηκε σε κλινικά κριτήρια.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιπλοκές της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι ιδιαίτερα συχνές σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νόσο covid-19 τόσο στην Μονάδα εντατικής θεραπείας όσο και σε κοινό θάλαμο .Η χρήση θρομβοπροφύλαξης φαίνεται να μειώνει της επιπλοκές χωρίς όμως να τις εξαλείφει .Οι τιμές των d dimers και ιδιαίτερα οι μέγιστες τιμές τους εκτός από προγνωστικός παράγοντας έκβασης φαίνεται να σχετίζονται και με την παρουσία θρομβωτικών επιπλοκών .Με την χρήση συστηματικού ελέγχου ένα πολύ υψηλό ποσοστό επιπλοκών μπορεί να διαγνωσθούν. Παρόλο που έχει σημειωθεί σαφής πρόοδος από την αρχή της πανδημίας σχετικά με την προσέγγιση των προκαλούμενων από τον SARS Cov-2 θρομβωτικών επιπλοκών πολλά ερωτήματα παραμένουν όσο αφορά το κομμάτι της ιδανικής μεθόδου διάγνωσης τους ,σχετικά με την χρήση ή όχι συστηματικού ελέγχου και των τιμών D dimers πάνω από τις οποίες θα πρέπει να διενεργηθεί απεικονιστικός έλεγχος για την διάγνωση των θρομβωτικών επιπλοκών . Παράλληλα μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να διερευνήσουν την χρήση διαφορετικών τακτικών θρομβοπροφύλαξης και ανοσότροποποιητικών φαρμάκων στον περιορισμό των θρομβωτικών επιπλοκών, την κλινική σημασία των συμπτωματικών θρομβώσεων καθώς και την διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ένα θρομβωτικό συμβάν σχετιζόμενο με την νόσηση από covid 19

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): situation report, 162. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2020.
2. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395 (10223):514–523
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395 (10223):507–513
5. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92 (07):797–806
6. Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25(
7. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475–481
8. McFadyen, J. D., Stevens, H. & Peter, K. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ. Res.* 127, 571–587 (2020).
9. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e425
10. Ranucci, M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1747–1751 (2020).
11. Gupta, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 26, 1017–1032 (2020).
12. Fox, S. E. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 8, 681–686 (2020).
13. Wichmann, D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 173, 268–277 (2020).
14. Carsana, L. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 1135–1140 (2020).
15. Schurink, B. et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 1, e290–e299 (2020).
16. Engelmann, B. & Massberg, S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 13, 34–45 (2013).

17. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934–943.
18. Helms J, Tacquard C, Severac F et al (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020a) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
20. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al (2020a) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID19 patients. *J Thromb Haemost*.
21. Stals, M.A.M.; Grootenboers, M.J.J.H.; van Guldener, C.; Kaptein, F.H.J.; Braken, S.J.E.; Chen, Q.; Chu, G.; Driel, E.M.; del Sol, A.I.; Jonge, E.; et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients. *Res. Pr. Thromb. Haemost*.2021, 5, 412
22. Kluin-Nelemans, J.C.; Meijer, K.; Tichelaar, Y.I.G.V. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. *Thromb. Haemost*. 2012, 107, 827–837.
23. Morris, G.; Bortolasci, C.C.; Puri, B.K.; Marx, W.; O’Neil, A.; Athan, E.; Walder, K.; Berk, M.; Olive, L.; Carvalho, A.F.; et al. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all? *Cytokine* 2021,
24. Tufano, A.; Rendina, D.; Abate, V.; Casoria, A.; Marra, A.; Buonanno, P.; Galletti, F.; Di Minno Venous Thromboembolism in COVID-19 Compared to Non-COVID-19 Cohorts: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2021, 10,4925. <https://doi.org/10.3390/>
25. Helms, J.; Tacquard, C.; Severac, F.; Leonard-Lorant, I.; Ohana, M.; Delabranche, X.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Fagot Gandet, F.; et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020, 46, 1089–1098
26. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health
27. 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. *The American Journal of Managed Care* : S376-S382
28. Mohamed MFH, Al-Shokri SD, Shunnar KM, Mohamed SF, Najim MS, Ibrahim SI, Elewa H, Abdalla LO, El-Bardissy A, Elshafei MN, Abubeker IY, Danjuma M, Dousa KM, Yassin MA. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jan 8;7:598846. doi: 10.3389/fcvm.2020.598846. PMID: 33585578; PMCID: PMC7874113.
29. Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 29;8:603558. doi: 10.3389/fmed.2021.603558. PMID: 33996843; PMCID: PMC8116594.
30. Zhang C, Shen L, Le KJ, Pan MM, Kong LC, Gu ZC, Xu H, Zhang Z, Ge WH, Lin HW. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Aug 6;7:151. doi: 10.3389/fcvm.2020.00151. PMID: 32850990; PMCID: PMC7423832.

31. Di Minno, Alessandro, et al. "COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies." *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Vol. 46. No. 07. Thieme Medical Publishers, 2020.

32. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:67-74. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.020. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32853978; PMCID: PMC7420982.

33. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine.* 2021;26(4):415-425. doi:10.1177/1358863X21995566

34. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.

35. Young Joo Suh, Hyunsook Hong, Mickaël Ohana, Florian Bompard, Marie-Pierre Revel, Clarissa Valle, Alban Gervaise, Julien Poissy, Sophie Susen, Guillaume Hékimian, Mathieu Artifoni, Daniel Periard, Damien Contou, Julie Delaloye, Bienvenido Sanchez, Cheng Fang, Giorgio Garzillo, Hasti Robbie, and Soon Ho Yoon

36. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of venous thromboembolic events in novel coronavirus disease-2019 patients Zang R Leng N et al VOLUME 9, ISSUE 2, P289-298.E5, MARCH 01, 2021

37. Longchamp G, Manzocchi-Besson S, Longchamp A, Righini M, Robert-Ebadi H, Blondon M. Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2021 Mar 9;19(1):15. doi: 10.1186/s12959-021-00266-x. PMID: 33750409; PMCID: PMC7942819.

38. Gratz J, Wiegele M, Maleczek M, Herkner H, Schöchl H, Chwala E, Knöbl P, Schaden E. Risk of Clinically Relevant Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 9;8:647917. doi: 10.3389/fmed.2021.647917. PMID: 33768106; PMCID: PMC7985162.

39. Mansory EM, Sriganapalan S, Lazo-Langner A. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open.* 2021 Jul 6;5(3):e286-e294. doi: 10.1055/s-0041-1730967. PMID: 34240001; PMCID: PMC8260281.

40. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021 Sep;9(5):1099-1111.e6. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.01.012. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529719; PMCID: PMC7847192.

41. Bhakta S, Erben Y, Sanghavi D, Fortich S, Li Y, Hasan MM, Dong Y, Brigham TJ, Edwards MA, Meschia JF, Franco PM. A Systematic Review and Meta-Analysis on Racial Disparities in Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism Events in COVID-19 Hospitalized Patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022 Mar 17:S2213-333X(22)00100-7. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.03.003. Epub ahead of print. PMID: 35307608; PMCID: PMC8928725.

42. Risk factors and early outcomes of symptomatic distal vs proximal deep-vein thrombosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 17(5):387-91

43. Bompard F, Monnier H, Saab I. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020; 56 (01) 17-20
44. Pieralli F, Pomero F, Giampieri M, Marcucci R, Prisco D, Luise F, et al. (2021) Incidence of deep vein thrombosis through an ultrasound surveillance protocol in patients with COVID-19 pneumonia in non-ICU setting: A multicenter prospective study. *PLoS ONE* 16(5): e0251966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251966>
45. Ierardi, A.M., Gaibazzi, N., Tuttolomondo, D. et al. Deep vein thrombosis in COVID-19 patients in general wards: prevalence and association with clinical and laboratory variables. *Radiol med* 126, 722–728 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01312-w>
46. Marini C, Lewis E, Petrone P, Lu Zhai. Incidence and effects of deep vein thrombosis on the outcome of patients with coronavirus disease 2019 infection 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.10.013>
47. Erben Y, Franco -Mesa C, Glovicki P. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism among hospitalized coronavirus disease 2019–positive patients predicted for higher mortality and prolonged intensive care unit and hospital stays in a mult OI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.03.009> isite healthcare system
48. Yu Y, Tu J, Lei B, et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. January 2020. doi:10.1177/1076029620953217
49. Santoliquido, A, Porfidia, A, Nesci, A, et al; the GEMELLI AGAINST COVID-19 Group. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2358– 2363. <https://doi.org/10.1111/jth.14992>
50. Kerbikov, O., Orekhov, P., Borskaya, E. et al. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate-to-severe COVID-19 . *Int J Hematol* 113, 344–347 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03061-y>
51. Chuanqi C., Yi G., Yun Y., et al. Deep Venous Thrombosis in Covid-19 patients :A cohort analysis *Clinical and applied thrombosis/hemostasis V* 26 1-10
52. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
53. Chen, S., Zhang, D., Zheng, T. et al. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 51, 33–39 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>
54. Zhang L, Feng X, Zhang D et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. Prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020; 142: 114-128
55. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger J.S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020; 324: 799-801
56. Llitjos J.F, Leclerc M, Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1743-1746
57. Benito, Natividad et al. “Pulmonary Thrombosis or Embolism in a Large Cohort of Hospitalized Patients With Covid-19.” *Frontiers in medicine* vol. 7 557. 25 Aug. 2020, doi:10.3389/fmed.2020.00557
58. Helms J, Tacquard C, Severac F. et al; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46 (06) 1089-1098

59. Poissy J, Goutay J, Caplan M. et al; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020; 142 (02) 184-186
60. Voicu S, Bonnin P, Stépanian A. et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (04) 480-482
61. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F. et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020; 3 (05) e2010478
62. Hill JB, Garcia D, Crowther M. et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: a retrospective study. *Blood Adv* 2020; 4 (21) 5373-5377
63. Contou D, Pajot O, Cally R. et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *PLoS One* 2020; 15 (08) e0238413
64. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* (2020) 191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
65. Fauvel, C, Weizman, O, Trimaille, A, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3058–3068.
66. Mouhat, B, Besutti, M, Bouiller, K, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001811.
67. Whyte, MB, Kelly, PA, Gonzalez, E, et al. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 195: 95–99.
68. Ooi, M W X et al. “Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer.” *European journal of radiology* vol. 132 (2020): 109336. doi:10.1016/j.ejrad.2020.10933656.
69. Al-Samkari HGS, Karp Leaf R, Wang W, Rosovsky R, Bauer K, Leaf D. STOP-COVID investigators. Thrombosis, bleeding, and the effect of anticoagulation on survival in critically ill patients with COVID-19 in the United States. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(suppl (Suppl 1
70. Artifoni M, Danic G, Gautier G. 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: 211-216
71. Poyiadji, N, Cormier, P, Patel, PY, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* 2020; 297: E335–E338.
72. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9-14
73. Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res.* (2020) 191:76–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.028
74. Maatman TK, Feizpour C, Douglas A II, McGuire SP, Kinnaman G, Hartwell JL, et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* (2020) 48:e78–90. doi: 10.1097/CCM.0000000000004466

- 75 Léonard-Lorant, Ian et al. “Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels.” *Radiology* vol. 296,3 (2020): E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561
76. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020; 192: 23-26
77. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care*. (2020) 24:275. doi: 10.1186/s13054-020-03025-y
78. Desborough MJR, Doyle AJ, Griffiths A, Retter A, Breen KA, Hunt BJ. Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Thromb Res*. (2020) 193:1–4. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.049
79. Tavazzi, L. Civardi, L. Caneva, S. Mongodi, F. Mojoli Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening *Intensive Care Med*. (2020), 10.1007/s00134-020-06040-3
- 80.F. Grillet, J. Behr, P. Calame, S. Aubry, E. Delabrousse Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography *Radiology* (2020), Article 201544, 10.1148/radiol.2020201544
81. Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol*. (2020) 190:e134–7. doi: 10.1111/bjh.16908
- 82.Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. Venous thromboembolism in COVID-19 ICU Patients. *Chest*. (2020) 158:2130–5. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.031
- 83.McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (07) e437-e445
- 84 Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol*
- 85 . Mahlab-Guri, Keren MDa,b,*; Otman, Monged Shaher MDa,b; Replianski, Natalia MDa,b; Rosenberg-Bezalel, Shira MDa,b; Rabinovich, Irina MDa,b; Sthoeger, Zev MDa,b,* Venous thromboembolism prophylaxis in patients hospitalized in medical wards, *Medicine: February 2020 - Volume 99 - Issue 7 - p e19127*
86. Malato A, Dentali F, Siragusa S, et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus* 2015;13(04):559–568
87. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. (2020) 18: 1094–9.
88. Milewska A, Nowak P, Owczarek K, Szczepanski A, Zarebski M, Hoang A, Berniak K, Wojarski J, Zeglen S, Baster Z, Rajfur Z, Pyrc K. Entry of human coronavirus NL63 into the cell. *J Virol* 92: e01933–17., 2018. doi:10.1128/JVI.01933-17.
89. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res* 122: 743–752, 2008. doi:10.1016/j.thromres.2006.10.026.

90. 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. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0
91. Chowdhury JF, Moores LK, Connors JM. Anticoagulation in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (17) 1675-1678
92. Phend C. Trials halt full-dose clot prophylaxis for severe COVID-19 — Safety concerns cited in ACTIV-4, REMAP CAP, and ATTACC.
93. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: Is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost* 2020; Doi: 10.1055/s-0040-1712155
94. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(02):
95. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep* 2020;10(01):5112 34,8
96. van Dam LM Kloft LJM Van De Walli et al Clinical and copmuter tomography characteristics of Covid19 assosiated acute pulumonary embolism a differnet phenotupe of thrombotic disease? *Throm Res* 2020;193:86-89
97. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(05):2620–2629
98. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395 (10223):497–506
99. Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol* 2020;189(06):1050–1052
100. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(05):475–481
101. 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. *Lancet* 2020;395(10229):1054–1062
102. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(04):844–847
103. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(05):1327–1330
104. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7 (06):e438–e440
105. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller E H, Sund M et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study *BMJ* 2022; 377 :e069590 doi:10.1136/bmj-2021-069590

