



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«ΤΑ Δ-ΔΙΜΕΡΗ (D-DIMERS) ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ
ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ ΝΟΣΟΥ
COVID-19»**

υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Γ. ΝΤΑΦΟΥΛΗ

Ειδικευμένου Αναισθησιολόγου -Εντατικολόγου

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Κουλούρας Βασίλειος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1.Κουλούρας Βασίλειος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

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

3. Τσιάρα Σταρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Αναπληρωματικό μέλος:

Σαγρής Δημήτριος, Παθολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

D-dimers as a prognostic biomarker for COVID-19 severe disease and mortality

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον κ. Κουλούρα Βασίλειο για την βοήθεια και τις συμβουλές που μου πρόσφερε για την εργασία του μεταπτυχιακού.

Περίληψη

Από την έναρξη της πανδημίας COVID-19 η οποία ευθύνεται για τον θάνατο εκατομμυρίων ανθρώπων μέχρι σήμερα έχει γίνει εκτεταμένη έρευνα για την αποκάλυψη των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και ιδιαίτερα την ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης και θρόμβωσης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος των d-dimers ως προγνωστικός βιοδείκτης θνητότητας και βαρύτητας της νόσου Covid-19. Παρά το γεγονός ότι έχουν ήδη υπάρξει συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με την προγνωστική αξία των d-dimers στη νόσο COVID-19, η έρευνα συνεχίζεται, καθώς υπάρχουν αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί και οι μελέτες ελέγχονται ως προς τη μεροληψία τους, κυρίως λόγω των αντικειμενικών συνθηκών της πανδημίας. Για την πραγματοποίηση της έρευνας μας έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PUBMED/MEDLINE, SCOPUS & GOOGLE SCHOLAR. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: d-dimers, covid-19, severe disease, prognosis, biomarker, mortality, survival, intensive care unit σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Η αναζήτηση περιορίστηκε στο χρονικό διάστημα του τελευταίου έτους και αφορούσε σε πρωτότυπες δημοσιεύσεις στην Αγγλική γλώσσα. Στα πιθανά άρθρα που εντοπίστηκαν βάσει του τίτλου και του abstract μελετήθηκε το πλήρες κείμενό τους και τελικά συμπεριλήφθηκαν 7 άρθρα σχετικά με το ερευνητικό ερώτημα της ανασκόπησης. Επρόκειτο για 6 αναδρομικές μελέτες και μία συγχρονική, σύνολο 7. Μία μελέτη από τις 7 είχε υψηλό κίνδυνο μεροληψίας, ενώ σε τρεις μελέτες αξιολογήθηκε ότι υπήρχαν κάποιες ανησυχίες για την πιθανότητα ύπαρξης μεροληψίας. Σε άλλες τρεις μελέτες ο κίνδυνος μεροληψίας ήταν πολύ περιορισμένος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης στην οποία συμπεριλήφθηκαν συνολικά 3.244 ασθενείς, οι τιμές των D-dimers ενδέχεται να έχουν σημαντική προγνωστική αξία για τη θνησιμότητα των νοσηλευόμενων ασθενών με νόσο COVID-19, με το κρίσιμο όριο (προκειμένου για τιμές κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο), να προσδιορίζεται αδρά στην περιοχή των 2μg/mL. Ωστόσο, διάφοροι μεθοδολογικοί περιορισμοί και ο αναδρομικός χαρακτήρας των περισσότερων μελετών δεν επιτρέπουν τον καθορισμό της βέλτιστης τιμής αποκοπής για την πρόβλεψη της θνητότητας, ενώ δεν υπάρχει ακόμα ομοφωνία για το αν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κριτήριο οι τιμές εισαγωγής ή η πορεία των τιμών κατά τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις κατά τη νοσηλεία των ασθενών.

Λέξεις -κλειδιά : COVID-19, D-dimers, πρόγνωση, θνησιμότητα

Abstract

Extensive research has been conducted on the mechanism of thrombosis in COVID-19 disease since the onset of the pandemic. Patients with severe COVID-19 disease have been shown to have elevated levels of fibrinogen and D-dimers. The aim of this review was to investigate the role of d-dimers as a prognostic biomarker of mortality and severity of COVID-19 disease. Although there have already been systematic reviews and meta-analyses on the prognostic value of d-dimers in COVID-19, research is ongoing, as there are several methodological limitations and studies are being tested for bias, mainly due to the objective conditions of the pandemic. The PUBMED / MEDLINE, SCOPUS & GOOGLE SCHOLAR databases were searched. The keywords used in the abstract text were: d-dimers, COVID-19, severe disease, prognosis, biomarker, mortality, survival, intensive care unit in all possible combinations. The search was limited to the period of the last year and concerned original publications in the English language. The possible articles that were identified based on the title and the abstract were studied in their full text and finally in the study were included 7 articles related to the research question of this review. These were 6 retrospective studies, one cross-sectional and one prospective observational study, 7 in total. One study had a high risk of bias, while in three studies it was assessed that there were some concerns about the possibility of bias. In the other three studies the risk of bias was very limited. According to the results of the present review which included 3244 patients in total, the values of D-dimers may have a significant prognostic value for the mortality of patients treated with COVID-19 disease, with the critical cut-off value (in the case of values upon admission to hospital), However, various methodological limitations and the retrospective nature of most studies do not allow the determination of an optimal cut-off value for predicting mortality, whereas there is still no consensus on whether the admission values or the repeated measurements during the hospitalization of the patients should be used as a criterion.

Key -words: COVID-19, D-dimers, prognosis, mortality

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	4
Abstract.....	5
1.COVID-19 και θρόμβωση.....	9
2. Παθοφυσιολογία της πήξης που σχετίζεται με COVID-19	11
3. Τα D-dimers ως προγνωστικός δείκτης.....	13
4. Σκοπός.....	17
5. Μεθοδολογία.....	18
6.Αποτελέσματα.....	19
6.1 Ποιοτική ανάλυση – Εκτίμηση του κινδύνου αμφισβήτησης της αμεροληψίας (Risk of bias)	29
7. Σύνθεση αποτελεσμάτων	30
7.1 Συμπέρασμα.....	31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	32

Εισαγωγή

Η νόσος COVID-19 προκαλεί ποικιλία εκδηλώσεων, μεταξύ των οποίων και θρομβωτικές εκδηλώσεις, που επηρεάζουν πλειάδα οργάνων. Αυτές αποδίδονται σε μαζική έκλυση κυττοκινών που ενισχύουν τη φλεγμονή και αυξάνουν την παραγωγή παραγόντων πήξης στο ήπαρ. Το γεγονός αυτό έρχεται να προστεθεί σε άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες θρόμβωσης, σχετικούς με τη βαρύτητα της νόσου, όπως είναι η νοσηλεία σε ΜΕΘ, η παρατεταμένη ακινησία του ασθενούς οι κεντρικοί καθετήρες, η σήψη κτλ. Η θρόμβωση συμβάλλει στο υψηλό ποσοστό θνησιμότητας της COVID-19, όχι μόνο μέσω της πνευμονικής εμβολής, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, αλλά και μέσω αρτηριακής θρόμβωσης, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακών εμφραγμάτων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 [1]. Νεκροτομικές μελέτες επίσης έχουν αποκαλύψει υψηλό ποσοστό μικροθρομβώσεων και στα τριχοειδή αγγεία των πνευμόνων σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Έχει δειχθεί ότι τα ποσοστά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ ασθενών χωρίς COVID-19, που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, κυμαίνονται μεταξύ 10-30%, ενώ μειώνονται σημαντικά όταν χορηγείται προφύλαξη [2,3]. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ακριβείς και ευρέως διαθέσιμοι προγνωστικοί βιοδείκτες, που θα μπορούσαν είτε να προβλέψουν είτε να διαγνώσουν πρώιμα την εμφάνιση θρομβώσεων.

Από την έναρξη της πανδημίας η έρευνα γύρω από το μηχανισμό της θρόμβωσης στη νόσο COVID-19 είναι εκτεταμένη και έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 έχουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και D-dimers [4]. Σε ασθενείς με COVID-19, τα επίπεδα του ινωδογόνου βρίσκονται αυξημένα στην πλειονότητα των ασθενών. Ενδεικτικά τα επίπεδα ινωδογόνου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 είναι 10-14 mg/L, ενώ επίπεδα άνω των 5 mg/dl σχετίζονται με σοβαρή νόσο. Τα D-dimers είναι το προϊόν αποδόμησης του ινώδους, και χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για θρομβωτικές διαταραχές (το ινώδες σχηματίζεται από το ινωδογόνο κατά την διαδικασία της πήξης). Αν και έχουν γίνει προσπάθειες να βρεθούν τα επίπεδα των D-dimers πέραν των οποίων αυξάνεται ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών και η θνησιμότητα, τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα δεν έχουν οδηγήσει σε ομοφωνία, τόσο ως προς την προγνωστική χρησιμότητα του εν λόγω δείκτη, όσο και ως προς το όριο

της τιμής πάνω από το οποίο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση θρομβωτικών επιπλοκών.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος των D-dimers ως προγνωστικός βιοδείκτης θνητότητας και βαρύτητας της νόσου COVID-19

1.COVID-19 και θρόμβωση

Οι θρομβωτικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης και της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης είναι συχνές στην νόσο από τον ιό SARS-COV-2, αντανακλώντας πιθανώς την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης λόγω ιαιμίας, την ενεργοποίηση των κυττοκινών, ή ακόμα και πιθανώς λόγω επιλοίμωξης και δυσλειτουργίας οργάνων [4,5]. Η θρομβοεμβολική νόσος είτε με τη μορφή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, είτε με τη μορφή της πνευμονικής εμβολής απαντάται συχνά σε ασθενείς με COVID-19. Η επίπτωσή της εξαρτάται από το εάν ο διαγνωστικός έλεγχος και το υπερηχογράφημα πραγματοποιείται ως προληπτικός έλεγχος ρουτίνας ή μετά από κλινικές εκδηλώσεις θρόμβωσης και από την βαρύτητα της ασθένειας, με υψηλότερο επιπολασμό σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Σε μια μετα-ανάλυση 49 μελετών, που συμπεριέλαβε 18.093 ασθενείς, η αναφερόμενη μέση αθροιστική επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου ήταν 17%. Όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν συστηματικά προσυμπτωματικό έλεγχο (το ένα τρίτο περίπου των μελετών) η επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου ήταν 33%, ενώ η επίπτωση ήταν μόνο 9,8% σε αυτές που βασίζονταν σε έλεγχο μετά από κλινικές ενδείξεις [6]. Επιπολής φλεβική θρόμβωση σχετιζόμενη με καθετήρες έχει επίσης αναφερθεί [7]. Παρόμοια με τη φλεβική θρόμβωση, οι αρτηριακές θρομβώσεις είναι συχνές στους ασθενείς με COVID-19. Μπορούν να επηρεάσουν όλα τα όργανα και να εκδηλωθούν με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική αρτηριακή εμβολή, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ισχαιμία άκρου και μεσεντερίου (1–5% των ασθενών με COVID-19) [8]. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις *in situ* σχηματισμού μικροαγγειακών θρόμβων, ιδιαίτερα στην πνευμονική κυκλοφορία. Εκτός από την βαρύτητα της νόσου, η εμφάνιση θρόμβωσης και τα αυξημένα επίπεδα βιοδεικτών πήξης [ινωδογόνου, D-dimers, ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)] είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της πρόγνωσης στους ασθενείς με COVID-19. Ήδη από την πρώιμη κιόλας φάση της πανδημίας, σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 παρατηρήθηκαν συχνά διαταραχές στα επίπεδα των βιοδεικτών πήξης, συμπεριλαμβανομένων του ινωδογόνου, των D-dimers και του

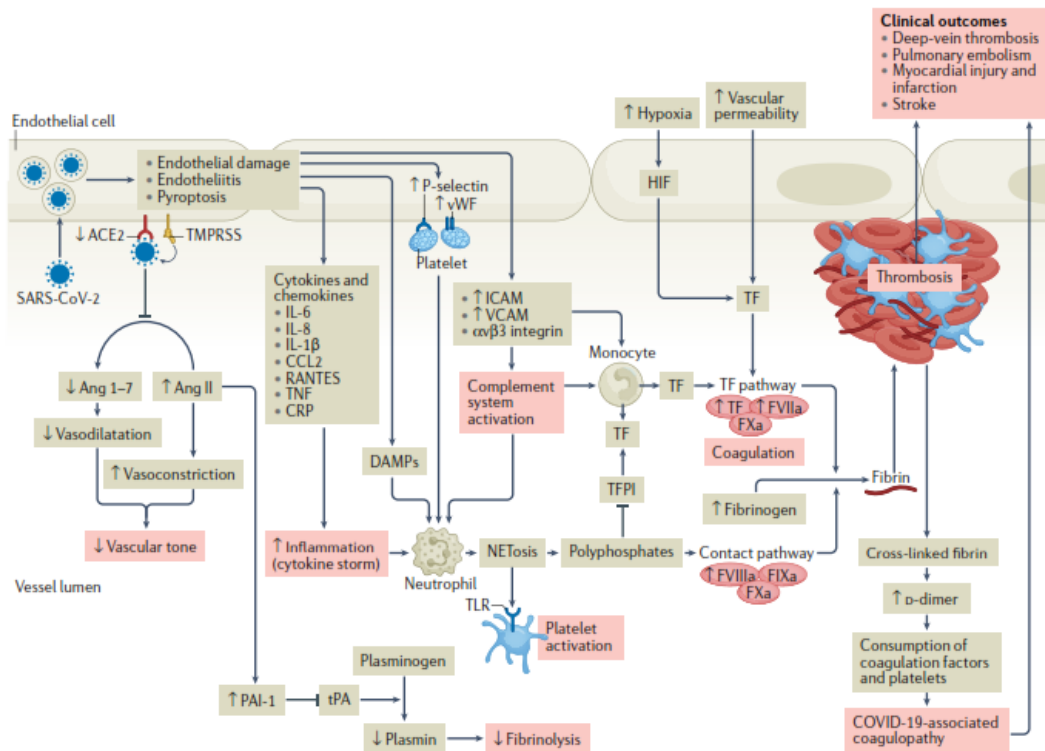
ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ο προσδιορισμός των οποίων συνιστάται ως μέτρηση ρουτίνας [9].

Οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς με συμπτώματα που σχετίζονται με τη φλεβική θρόμβωση. Οι Wichmann et al. [10] βρήκαν ότι στο 60% των περιπτώσεων υπήρχε φλεβοθρόμβωση ως νεκροτομικό εύρημα. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι κανένας από τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με φλεβική θρόμβωση μετά τον θάνατο δεν είχε εν ζωή συμπτώματα που σχετίζονται με τη θρόμβωση.

2. Παθοφυσιολογία της πήξης που σχετίζεται με COVID-19

Μετά την είσοδο του κορωνοϊού (SARS-CoV-2) στο ενδοθηλιακό κύτταρο του ξενιστή και τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (angiotensin-converting enzyme 2 - ACE2), η έκφραση του ACE2 μειώνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) στα υποενδοθηλιακά κύτταρα, όπως επίσης στα λευκοκύτταρα και στα αιμοπετάλια, που πυροδοτεί την πήξη. Το ACE2 μπορεί να ασκεί αντιθρομβωτική δράση μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του μονοπατιού της ρενίνης-αγγειοτασίνης, στο οποίο η αγγειοτασίνη I μετατρέπεται από ένζυμο μετατροπής της αγγειοτασίνης σε αγγειοτασίνη II (Ang II), το οποίο μετατρέπεται σε αγγειοτασίνη 1-7 (Ang 1-7). Η μείωση στην έκφραση του ACE2 οδηγεί σε αύξηση του επιπέδου της Ang II, η οποία διεγείρει την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) σε διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των λείων μυϊκών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λιποκυττάρων. Η αύξηση των επιπέδων PAI-1 οδηγεί σε υποϊνωδόλυση που μαζί με την δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου οδηγεί σε μια γενικευμένη φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών κυττοκινών και απελευθέρωση παράγοντα von Willebrand (vWF). Η αυξημένη έκφραση στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων μορίων προσκόλλησης όπως η P-σελεκτίνη, προάγουν τον σχηματισμό θρόμβων και την στρατολόγηση λευκοκυττάρων. Η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός παράγοντας θρόμβωσης, μέσω πολλών μηχανισμών. Οι φλεγμονώδεις κυττοκίνες και οι ειδικοί για τον ιό υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) επάγουν την έκφραση του TF στα μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης. Η ενεργοποίηση αιμοπεταλίων με TLR σηματοδότηση έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων και την συσσώρευση τους. Η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ουσιών neutrophil extracellular traps (NETs), που οδηγούν σε ενεργοποίηση της πήξης και παρέχουν ένα υπόστρωμα για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Παράλληλα, η ενεργοποίηση της πήξης οδηγεί επίσης σε δημιουργία θρομβίνης και σχηματισμό ινώδους, που επιτρέπει την

διασύνδεση των αιμοπεταλίων με άλλα κυτταρικά συστατικά και έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αποφρακτικών θρόμβων [8,9].



Σχήμα 1. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των θρομβωτικών επιπλοκών στη νόσο COVID-19

Λόγω της πολυπλοκότητας της παθοφυσιολογίας της COVID-19 και της αβεβαιότητας που εξακολουθεί να περιβάλλει αυτήν την ασθένεια, γίνονται εκτεταμένες προσπάθειες για τον εντοπισμό αξιόπιστων κλινικών βιοδεικτών, που θα συμβάλλουν στον έγκαιρο εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή νόσο, θρομβοεμβολική νόσο και κακή έκβαση - θάνατο. Η πρόωμη εντόπιση αυτών των ασθενών θα δώσει την δυνατότητα καλύτερης θεραπευτικής παρέμβασης.

3. Τα D-dimers ως προγνωστικός δείκτης

Τα D-dimers είναι το κύριο τμήμα διάσπασης του ινώδους και χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης της πήξης και της ινωδολύσης. Τα D-dimers είναι ένα προϊόν αποδόμησης του ινώδους, που χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για θρομβωτικές διαταραχές. Μια τιμή D-dimers μικρότερη από 0,5 μg/mL θεωρείται συνήθως φυσιολογική και οι τιμές αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας και στην εγκυμοσύνη. Έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα των D-dimers αυξάνονται σημαντικά στην πνευμονία της κοινότητας [8]. Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εξακριβώσουν την ακρίβεια των επιπέδων των D-dimers στον ορό για τον καθορισμό της πρόγνωσης σε COVID-19 ασθενείς, αν και με αντιφατικά αποτελέσματα.

Ο πιο συνηθισμένος λόγος που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για την αύξηση των D-dimers στη νόσο COVID-19 περιλαμβάνει την ιαιμία και το σύνδρομο της «καταιγίδας κυττοκινών», στο οποίο η αύξηση των προφλεγμονωδών κυττοκινών (IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α) ελέγχεται ανεπαρκώς από τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που κατακλύζουν τον καταρράκτη της πήξης. Παράλληλα, η ίδια η υποξία οδηγεί σε ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού, που προδιαθέτει για θρόμβωση. Η ασθένεια επηρεάζει συχνότερα ηλικιωμένους και ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα. Προχωρημένη ηλικία και συχνές συννοσηρότητες όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να προδιαθέσουν ασθενείς σε θρόμβωση. Η υποξαιμία προκαλεί επιπλέον αγγειοσυστολή, η οποία οδηγεί σε μειωμένη ροή αίματος, αγγειακή απόφραξη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και τελικά φλεγμονή [8].

Πριν από την πανδημία COVID-19, τα D-dimers δεν θεωρούνταν χρήσιμος βιοδείκτης για βακτηριδιακή ή ιογενή πνευμονία παρά το ότι υπήρχαν ορισμένες ενδείξεις για το αντίθετο [11-13]. Έκτοτε, τα αυξημένα επίπεδα D-dimers και η συσχέτισή τους με θρομβωτικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί ευρέως σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Ταυτόχρονα, τα D-dimers έχουν αναγνωριστεί ως πιθανός δείκτης πρόγνωσης σε ασθενείς με COVID-19. Τα επίπεδα των D-dimers την ημέρα της εισαγωγής έχουν δείξει μια υποσχόμενη προβλεπτική ικανότητα της βαρύτητας της νόσου σε αρκετές μελέτες. Ωστόσο, τα όρια τιμών που χρησιμοποιούνται για τα D-dimers παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών και δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση σχετικά με το ποια είναι η καλύτερη τιμή-όριο που προβλέπει την βαρύτητα ή την θνητότητα της νόσου. Φαίνεται ότι, τα επίπεδα των D-dimers κορυφώνονται περίπου 5 ημέρες μετά την εισαγωγή και

είναι υψηλότερα σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε αυτούς που στην συνέχεια θα καταλήξουν [8].

Πολλές κλινικές δοκιμές που διερευνούν την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με COVID-19 έχουν χρησιμοποιήσει τα επίπεδα των D-dimers στα κριτήρια εισαγωγής - ένταξης στις κλινικές μελέτες. Σειρά μελετών έχει επιχειρηματολογήσει υπέρ της προγνωστικής αξίας των D-dimers. Οι Guan et al. ανέφεραν ότι τιμή D-dimers υψηλότερη των 0,5 μg/mL βρέθηκε σε 260 από τους 560 ασθενείς (46%), ποσοστό που ανερχόταν στο 59,6% (65/109) εκείνων με σοβαρή νόσο [14]. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για την εύρεση της συσχέτισης μεταξύ των αρχικών τιμών των D-dimers και την βαρύτητα και την έκβαση της νόσου. Μια μελέτη που έγινε από τους Zhang et. al. στην Κίνα σε δείγμα 343 ασθενών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα D-dimers θα μπορούσαν να είναι ένας πρώιμος χρήσιμος δείκτης για την πρόβλεψη της ενδονοσοκομειακής θνητότητας σε ασθενείς. Βρήκαν τη βέλτιστη τιμή-όριο για τα D-dimers τα 2 μg/mL [15]. Μια άλλη μελέτη στην Κίνα διαπίστωσε ότι η τιμή των D-dimers κατά τη στιγμή της εισαγωγής υψηλότερη από 2 μg/mL συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες θανάτου (Odds Ratio 10,17 (95% CI 1,10-94,38) [16]. Μια παρόμοια μελέτη στην Ινδία βρήκε τη βέλτιστη τιμή-όριο D-dimers κατά την εισαγωγή του ασθενούς για να προβλεφθεί η νοσοκομειακή θνησιμότητα υψηλότερη των 1,44 μg/mL, ενώ η βέλτιστη ενδονοσοκομειακή τιμή D-dimers για την πρόβλεψη της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας ήταν 2,01 μg/mL [17]. Μια συστηματική ανάλυση που δημοσιεύθηκε τον Αύγουστο του 2020 διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με COVID-19 που παρουσιάζουν υψηλή τιμή D-dimers διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου και θανάτου [18]. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη υποστηρίζεται ότι η τιμή των D-dimers υστερεί στην πρόβλεψη της θνητότητας, με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic curve) μόλις 0,678 [19].

Σε μια αναδρομική ανάλυση των αποτελεσμάτων σε 195 ασθενείς με COVID-19 που εισήχθησαν σε ΜΕΘ, (σε δύο από τις οποίες η αντιπηκτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς καθοριζόταν από πρωτόκολλο κλιμάκωσης της αντιπηκτικής αγωγής με βάση τα επίπεδα των D-dimers), η καθοδηγούμενη από τα D-dimers αντιπηκτική δράση συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας και της εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας [20]. Σε μια προοπτική μελέτη, σε 803 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, και που όλοι ελάμβαναν αντιπηκτική θρομβοπροφύλαξη (βάσει πρωτοκόλλου κλιμάκωσης της αντιπηκτικής δόσης με οδηγό έναν συνδυασμό της βαρύτητας της νόσου, του σωματικού βάρους και των επιπέδων

των D-dimers), τα επίπεδα των D-dimers συσχετίστηκαν με ελάττωση της θνητότητας (6,3% έναντι 11,8%, $p=0,02$) και των θρομβωτικών συμβάντων (4,4% έναντι 10,7%, $p=0,002$), συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου [21].

Στην μετα-ανάλυσή τους, οι Varikasunu et al., [5] βρήκαν μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε ασθενείς με υψηλότερες τιμές D-dimers και κακή έκβαση της νόσου (τιμή AUC 0,75). Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα των D-dimers παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες χρήσιμες για την έγκαιρη αξιολόγηση των ασθενών.

Ορισμένες μελέτες έχουν εντοπίσει βέλτιστα όρια τιμών με βάση τις καμπύλες ROC, αλλά οι τιμές αποκοπής των D-dimers κυμαίνονται από 0,67 έως 2,025 $\mu\text{g/mL}$, με μεγάλη διακύμανση στην ευαισθησία και την ειδικότητα [22]. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία για την προγνωστική ακρίβεια των D-dimers και κάποιες μελέτες δείχνουν ότι δεν είναι τόσο καλός δείκτης θνητότητας. Σε μια έρευνα βρέθηκε ότι τα D-dimers υστερούν στην πρόβλεψη της θνητότητας, με μια τιμή για την περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC μόλις 0,678 [19]. Μια μετα-ανάλυση που έγινε από τους Gungor και συν. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με αυξημένα D-dimers κατά την εισαγωγή είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας (σχετικός κίνδυνος 1,82) και βαρύτητας ασθένειας (σχετικός κίνδυνος 1,58) συγκρινόμενοι με αυτούς που είχαν φυσιολογικά επίπεδα. [23] Ωστόσο, οι συγγραφείς αναφέρουν υψηλή ετερογένεια των αναδρομικών μελετών παρατήρησης και αδυναμία να εξακριβωθεί πραγματικά η προγνωστική αξία των τιμών των D-dimers, όταν σταθμίσθηκαν σε άλλα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε, όπως ηλικία, αναπνευστική και αγγειοσυσπαστική υποστήριξη, λόγω έλλειψης διαθέσιμων δεδομένων.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση από τους Rostami και συν. ανέφερε ότι η μέση τιμή των D-dimers ήταν 0,58 $\mu\text{g/mL}$ σε 1.551 ασθενείς με ήπια νόσο και 3,55 $\mu\text{g/mL}$ σε 708 ασθενείς με σοβαρή νόσο [24]. Σε μια παρόμοια μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας ήταν 4,60 (95%: CI 2,72–7,79) λαμβάνοντας την τιμή 0,5 $\mu\text{g/mL}$ ως τιμή αποκοπής [25]. Η μετα-ανάλυση των Bansal και συν., που περιέλαβε 6 μελέτες διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με COVID-19 με αυξημένα D-dimers έχουν χειρότερες κλινικές εκβάσεις συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας από όλες τις αιτίες, της εισαγωγής στη ΜΕΘ και της εμφάνισης ARDS [26]. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της καμπύλης ROC για τα D-dimers κατά την εισαγωγή στη μελέτη των Poudel και συν., ήταν 0,807. Μια περιοχή κάτω από την καμπύλη μεγαλύτερη από 0,8 θεωρείται γενικά ότι δείχνει «υψηλή ακρίβεια» (high classification

accuracy) της δοκιμής, ενώ τιμές άνω του 0,7 θεωρείται ότι υποδηλώνουν «εύλογη ακρίβεια». Οι Zhang και συν. [15] βρήκαν ένα AUC 0,89 στη μελέτη τους, ενώ οι Oualim και συν. [27] ανέφεραν AUC 0,775 και οι Peiro και συν. [28] AUC 0,756. Οι Naymagon και συν. [19] έδειξαν AUC 0,694, οι Soni και συν. [17] AUC 0,683, και οι He και συν. [29] ανέφεραν AUC 0,661.

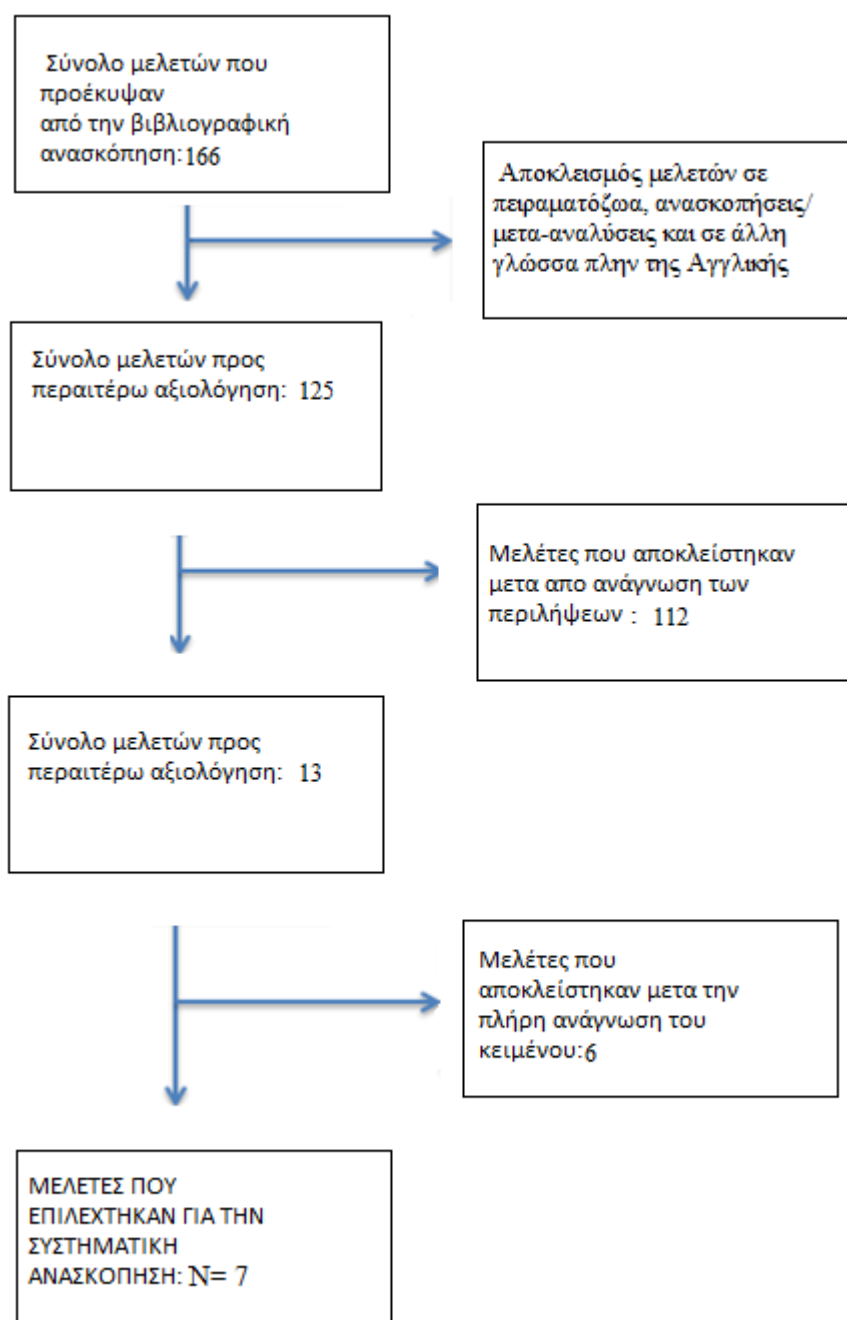
4. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος των D-dimers ως προγνωστικός βιοδείκτης θνητότητας και βαρύτητας της νόσου COVID-19. Παρά το γεγονός ότι έχουν ήδη υπάρξει συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με την προγνωστική αξία των D-dimers στη νόσο COVID-19, η έρευνα συνεχίζεται, καθώς υπάρχουν αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί και οι μελέτες ελέγχονται ως προς τη μεροληψία τους, κυρίως λόγω των αντικειμενικών συνθηκών της πανδημίας. Πράγματι, υπάρχει προηγούμενη αντίστοιχη ανασκόπηση με ημερομηνία δημοσίευσης 8.11.2021: *Varikasunu SR, et al., D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. Sci Rep. 2021 Nov 8;11(1):21888.* Ωστόσο, περαιτέρω αναζήτηση μετά από αυτήν την ημερομηνία απέδωσε επιπλέον 10 πρωτότυπες δημοσιεύσεις πάνω στο ίδιο θέμα.

5. Μεθοδολογία

Για την πραγματοποίηση της έρευνάς μας έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PUBMED/MEDLINE, SCOPUS & GOOGLE SCHOLAR με σκοπό να εντοπιστούν οι πλέον πρόσφατες μελέτες σχετικά με το θέμα της παρούσας ανασκόπησης. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας ήταν οι εξής Medical Subject Headings (MeSH): COVID-19, mortality, intensive care, D-dimers και prognosis σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Η αναζήτηση περιορίστηκε στο χρονικό διάστημα 01.01.2021 ως 30.04.2022 και αφορούσε σε πρωτότυπες δημοσιεύσεις στην Αγγλική γλώσσα. Με αφετηρία τα άρθρα που εντοπίστηκαν η αναζήτηση επεκτάθηκε περαιτέρω στις βιβλιογραφικές τους αναφορές με στόχο να συγκεντρωθούν όσο το δυνατόν περισσότερα άρθρα, που θα σχετίζονται με κύριο ερευνητικό ερώτημα της ανασκόπησης, ήτοι: ποια η προγνωστική αξία των D-dimers για την έκβαση της νόσου και την νοσηλεία σε ΜΕΘ (νοσηρότητα και θνητότητα). Στο πλαίσιο της ευρείας αναζήτησης όλες οι σχετικές περιλήψεις (abstracts) ανασκοπήθηκαν. Για τα πιθανά άρθρα που εντοπίστηκαν βάσει του τίτλου και της περίληψης μελετήθηκε το πλήρες κείμενό τους και τελικά στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο εκείνα τα οποία απαντούσαν στα ερωτήματά μας.

6.Αποτελέσματα



Σχήμα 2. Διάγραμμα ροής της μελέτης

Μετά την ανάγνωση των περιλήψεων και τη μελέτη του πλήρους κειμένου εντοπίστηκαν τελικά επτά (7) άρθρα που απαντούν επαρκώς στα ερευνητικά ερωτήματα της ανασκόπησης, με επίκεντρο την προγνωστική σημασία των D-dimers. Πρόκειται για τα άρθρα που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση και που συνοπτικά παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικά τα ευρήματα και οι περιορισμοί κατά άρθρο.

Μελέτη: Kim Y, Khose S, Abdelkhaleq R, Salazar-Marioni S, Zhang GQ, Sheth SA. Predicting In-hospital Mortality Using D-Dimer in COVID-19 Patients With Acute Ischemic Stroke. Front Neurol. 2021 Jul 16;12:702927. doi: 10.3389/fneur.2021.702927.

Οι Kim και συν. πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 15.250 ασθενείς. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν η ηλικία >18 ετών και η νοσηλεία εντός 7 ημερών μετά από θετική δοκιμασία COVID-19 από την 1^η Μαρτίου, 2020 έως την 30^η Νοεμβρίου 2020. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος των D-dimers σε ασθενείς με COVID-19 και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ο προσδιορισμός της άριστης τιμής αποκοπής των D-dimers η οποία προβλέπει την ενδονοσοκομειακή θνητότητα και την σύγκριση του κινδύνου ενδονοσοκομειακής θνητότητας μεταξύ των ασθενών με τιμές D-dimers μεγαλύτερες και μικρότερες της τιμής αποκοπής (cut-off). Οι λόγοι κινδύνου εκτιμήθηκαν μετά από διόρθωση ως προς τα χαρακτηριστικά αναφοράς και κλινικές μεταβλητές. Μεταξύ των 15.250 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, οι 285 παρουσιάστηκαν με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AIS) κατά την εισαγωγή (2%). Οι ασθενείς με AIS ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία [70 (60-79) έναντι 64 (52-75), $p < 0,001$] και είχαν υψηλότερα επίπεδα D-dimers κατά την εισαγωγή [1,42 (0,76–3,96) έναντι 0,94 (0,55–1,81) $\mu\text{g}/\text{mL}$ FEU, $p < 0,001$]. Η μέγιστη τιμή D-dimers ήταν καλός προγνωστικός δείκτης της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας μεταξύ όλων των ασθενών [c-statistic 0,774 (95% CI 0,764-0,784)] και μεταξύ των ασθενών με AIS [c-statistic 0,751 (95% CI 0,691–0,810)]. Μεταξύ των ασθενών με AIS, η βέλτιστη τιμή αποκοπής εντοπίστηκε στα 5,15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ FEU, με 73% ευαισθησία και 69% ειδικότητα. Τιμές D-dimers πάνω από αυτό το όριο συσχετίστηκαν με σχεδόν 3 φορές αυξημένη θνητότητα [προσαρμοσμένος δείκτης σχετικού κινδύνου RR 2,89 (95% CI 1,87–4,47), $p < 0,001$].

Ωστόσο, η αναφορά των D-dimers σε αυτήν την πολυκεντρική βάση δεδομένων γινόταν σε διαφορετικές μονάδες και πραγματοποιήθηκε μετατροπή τους σε $\mu\text{g/mL}$ FEU (Fibrinogen Equivalent Units). Επιπλέον, περιλήφθηκαν ασθενείς με ορισμένους μόνο τύπους εγκεφαλικών επεισοδίων και δεν ήταν δυνατή η περαιτέρω ανάλυση υποομάδων. Παρά την ετερογένεια βρέθηκαν παρόμοιες τιμές αποκοπής σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες.

Μελέτη: Kanakaraju K, Pandiyan MS, Ranganathan RS, Asokan A. Prevalence and outcomes of D dimer elevation among the COVID-19 patients in tertiary care hospital, Salem. J Family Med Prim Care 2021;10:4478-82.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη από τον Αύγουστο του 2020 έως τον Σεπτέμβριο του 2020 σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης στο Salem της Ινδίας. Σκοπός ήταν να διερευνηθεί ο επιπολασμός της αύξησης των D-dimers στους ασθενείς με COVID-19 και η τυχόν συσχέτιση μεταξύ της ανόδου των τιμών και της βαρύτητας της νόσου. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς (συνολικά 176) με COVID-19 και των δύο φύλων και όλων των ηλικιακών ομάδων. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $54,89 \pm 14,4$ με ελάχιστη ηλικία 14 ετών και μέγιστη ηλικία 87. Ο σακχαρώδης διαβήτης (34,1%) και η υπέρταση (26,4%) ήταν τα συχνότερα συνοδά νοσήματα. Από το σύνολο των 176 ασθενών οι 143 (81,8%) είχαν αυξημένες τιμές D-dimers (άνω των 250 ng) και η αύξηση των D-dimers συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της νόσου.

Περιορισμοί της μελέτης ήταν ότι περιέλαβε αρρώστους μόνον από ένα κέντρο και η θνητότητα ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με αρκετές μελέτες από άλλες χώρες, καθώς και ότι δεν υπήρχε πρόβλεψη και συστηματική προσέγγιση για αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής ή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης για τους αρρώστους με αυξημένες τιμές των D-dimers.

Μελέτη: Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, Maharjan A, Gautam R. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. PLoS One. 2021 Aug 26;16(8):e025674

Στη μελέτη των Poudel και συν. συμπεριλήφθηκαν 182 ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση COVID-19 από τέσσερα νοσοκομεία στο Κατμαντού στο Νεπάλ, από τους οποίους 34 (18,7%) απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Τα D-dimers μετρήθηκαν με τη δοκιμασία του ανοσοφθορισμού, ενώ LMWH χορηγήθηκε σε προφυλακτική δόση σε όλους τους ασθενείς. Ο μέσος όρος των τιμών εισαγωγής των D-dimers μεταξύ των ασθενών που επέζησαν ήταν 1,067 $\mu\text{g/mL}$ (\pm 1,705 $\mu\text{g/mL}$), ενώ μεταξύ των ασθενών που απεβίωσαν ήταν 3,208 $\mu\text{g/mL}$ (\pm 2,613 $\mu\text{g/mL}$). Η καμπύλη ROC για τα D-dimers και η θνησιμότητα έδωσε μια τιμή για την περιοχή κάτω από την καμπύλη 0,807 (95% CI 0,728–0,886, $p < 0,001$). Η βέλτιστη τιμή αποκοπής για τα D-dimers ήταν 1,5 $\mu\text{g/mL}$ (ευαισθησία 70,6%, ειδικότητα 78,4%). Στην ανάλυση παλινδρόμησης Cox, ο προσαρμοσμένος για την ηλικία λόγος κινδύνου για υψηλές τιμές των D-dimers ήταν 5,862 (95% CI 2,751–12,489, $p < 0,001$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τιμή των D-dimers κατά την εισαγωγή είναι ένας ακριβής βιοδείκτης για την πρόβλεψη της θνητότητας σε ασθενείς με COVID-19, με τη βέλτιστη τιμή αποκοπής για την πρόβλεψη του θανάτου να τοποθετείται στο επίπεδο των 1,5 $\mu\text{g/mL}$.

Ένας σημαντικός περιορισμός της εν λόγω μελέτης είναι η μεροληψία επιλογής του δείγματος λόγω της αναδρομικής φύσης της. Συμπεριλήφθηκαν μόνον ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο, πράγμα που σήμαινε ότι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με υψηλό κορεσμό οξυγόνου, δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη. Επίσης, οι τιμές εισαγωγής των D-dimers δεν ήταν διαθέσιμες για όλους τους ασθενείς. Ο χρόνος προσέλευσης στο νοσοκομείο σε σχέση με την έναρξη της νόσου, μπορεί επίσης να επηρεάσει τις τιμές των D-dimers. Δεδομένου ότι η μελέτη διεξήχθη σε τέσσερα κέντρα με τα δικά τους εργαστήρια, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κιτ για τη μέτρηση του D-dimers, γεγονός που προκαλεί μεροληψία μέτρησης λόγω της χρήσης διαφορετικού εξοπλισμού. Ωστόσο, επειδή οι μονάδες αναφοράς είναι οι ίδιες και για τα τέσσερα κέντρα, το φαινόμενο αυτό μετριάζεται ως ένα βαθμό.

Μελέτη: Cidade JP, Coelho L, Costa V, Morais R, Moniz P, Morais L, Fidalgo P, Tralhão A, Paulino C, Nora D, Valerio B, Mendes V, Tapadinhas C, Póvoa P. Predictive value of D-dimer in the clinical outcome of severe COVID19 patients: Are we giving it too much credit? Clin Appl Thromb Hemost. 2022 Jan-Dec;28:10760296221079612.

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη κοόρτης. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η περιγραφή των επιπέδων των D-dimers κατά την εισαγωγή αρρώστων με σοβαρή COVID-19 στην ΜΕΘ και η προβλεπτική αξία αυτών όσον αφορά στην έκβαση και την θνητότητα.

Τα κριτήρια επιλογής περιελάμβαναν (1) ηλικία ίση με ή άνω των 18 ετών ετών, (2) αναπνευστική λοίμωξη COVID-19 που διαγνώστηκε με κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια πνευμονικής προσβολής με SARS-CoV-2 και θετικό τεστ RT-PCR και (3) εισαγωγή σε ΜΕΘ με πολυοργανική ανεπάρκεια λόγω πνευμονίας COVID-19, βαθμολογία αξιολόγησης (SOFA) 2 βαθμών και άνω. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 118 ασθενείς, μέσης ηλικία 63 ετών, και το 73% αυτών ήταν άνδρες.

Όλοι οι ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ με COVID 19 χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: (1) Ομάδα χαμηλότερων τιμών [επίπεδα D-dimers < 3-πλάσια τιμή κανονικού εύρους (Normal Range Value-NRV)] [500 ng/mL]), ομάδα ενδιάμεσων τιμών (D-dimers \geq 3-πλάσιο και <10-πλάσιο NRV) και ομάδα υψηλότερης τιμής (\geq 10-πλάσιο NRV). Με βάση τα παραπάνω κριτήρια 73 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στην ομάδα των χαμηλότερων τιμών, 31 στην ομάδα των ενδιάμεσων τιμών και 11 στην Ομάδα των υψηλότερων τιμών. Τελικά η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η θνητότητα δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων ($p= 0,51$). Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier δεν αποκάλυψαν διαφορές ($p = 0,52$) μεταξύ των ομάδων, ακόμη και όταν ελήφθη υπόψη το φύλο, η ηλικία, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και η βαθμολογία SOFA. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID19, οι τιμές των D-dimers δεν εμφανίζουν προγνωστική αξία σχετικά με την επιβίωση των ασθενών και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως προγνωστικός δείκτης της βαρύτητας της νόσου. Στα μειονεκτήματα της μελέτης πιστώνεται ότι πρόκειται για μια μονοκεντρική

μελέτη, με σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος. Επιπλέον δεν καταγράφηκαν οι πιθανές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στην ΜΕΘ που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν υψηλά επίπεδα D-dimers, που δεν σχετίζονται άμεσα με την λοίμωξη COVID-19.

Μελέτη: Hayiroğlu Mİ, Çiçek V, Kılıç Ş, Çınar T. Mean serum D-dimer level to predict in-hospital mortality in COVID-19. Rev Assoc Med Bras (1992). 2021 Mar;67(3):437-442

Αυτή η αναδρομική μελέτη παρατήρησης είχε ως στόχο να αξιολογήσει την σχέση των μέσων τιμών των D-dimers στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα σε ασθενείς που νοσηλεύονται για την νόσο COVID-19. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή προ της νοσηλείας, καθώς και αυτοί που δεν είχαν όλες τις μετρήσεις D-dimers την 1^η, 3^η και 5^η ημέρα της νοσηλείας. Στην μελέτη εξετάστηκε η προγνωστική αξία του μέσου όρου των D-dimers την 1^η, 3^η και 5^η ημέρα νοσηλείας σε 240 διαδοχικούς ενήλικες ασθενείς με COVID-19. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες σύμφωνα με τις μέσες τιμές των D-dimers. (σύμφωνα με τα τριτημόρια των τιμών των D-dimers, με τις εξής μέσες τιμές: 213,0±72,3, 372,9±184,3 και 1630,1±1682,0 αντίστοιχα). Τα ποσοστά της ενδονοσοκομειακής θνητότητας συγκρίθηκαν μεταξύ των τριτημορίων και η ισχύς της μέσης τιμής των D-dimers παρουσιάστηκε σε καμπύλη ROC. Μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, η μέση τιμή στο 3^ο τεταρτημόριο συσχετίστηκε με 4,2 φορές υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 4,2 διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 1,8 – 20,1, p< 0,001). Βρέθηκε ότι η βέλτιστη τιμή αποκοπής των D-dimers για την πρόβλεψη της ενδονοσοκομειακής θνητότητας ήταν 779 μg /mL με 77% ευαισθησία και 83% ειδικότητα (περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC] 0,87, 95% CI: 0,81 – 0,94, p< 0,001). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι ασθενείς με υψηλότερα μέσα επίπεδα D-dimers θα πρέπει να παρακολουθούνται στενότερα, καθώς μπορεί να είναι υποψήφιοι για περισσότερο επιθετικές μεθόδους θεραπείας.

Επειδή η μελέτη ήταν παρατήρησης από ένα κέντρο, και αναδρομική δεν μπορεί να θεωρηθεί υψηλής αξιοπιστίας ενώ μη αναφερόμενοι συγχυτικοί παράγοντες ενδεχομένως είχαν επίδραση στα αποτελέσματα της έρευνας.

Μελέτη: Gayam V, Chobufo MD, Merghani MA, Lamichhane S, Garlapati PR, Adler MK. Clinical characteristics and predictors of mortality in African-Americans with COVID-19 from an inner-city community teaching hospital in New York. J Med Virol. 2021 Feb;93(2):812-819.

Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη κοόρτης, συμπεριλήφθηκε το σύνολο των 408 Αφρο-Αμερικανών ασθενών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από COVID-19 που εισήχθησαν σε νοσοκομείο της κοινότητας της πόλης της Νέας Υόρκης. Οι προγνωστικοί παράγοντες της θνητότητας αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Από τους 408 ασθενείς (διάμεση ηλικία, 67 έτη) που συμπεριλήφθηκαν, οι 276 (66,65%, διάμεση ηλικία 63 έτη) επέζησαν, ενώ οι 132 (33,35%, διάμεση ηλικία 71 έτη) πέθαναν. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα συμπτώματα ήταν βήχας, μυαλγία, πυρετός/ρίγη, δύσπνοια και γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος, διάρροια και κοιλιακό άλγος), με επιπολασμό 62,50%, 43,87%, 53,68% και 27,21% αντίστοιχα. Η ηλικία (OR: 1,06, CI 1,04-1,08, $p < 0,001$), ο δείκτης μάζας σώματος (OR: 1,07, CI: 1,04-1,11, $p < 0,001$), η αυξημένη φερριτίνη ορού (OR: 1,99, CI: 1,08-3,66, $p < 0,02$), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (OR: 2,42, CI: 1,36-4,33, $p < 0,01$) και τα D-dimers (OR: 3,79, CI: 2,21-6,50, $p < 0,001$) κατά την εισαγωγή των ασθενών ταυτοποιήθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας. Τα αυξημένα επίπεδα των D-dimers ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας μεταξύ των ασθενών.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο νοσοκομείο και επικεντρώθηκε αποκλειστικά σε Αφρο-αμερικανούς και έτσι καθιστά δύσκολη την γενίκευση των ευρημάτων της. Ωστόσο, η στρατολόγηση σε ένα μόνο κέντρο διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις στις στρατηγικές διαχείρισης που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, καθώς δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτό πρότυπο περίθαλψης για αυτούς τους ασθενείς αυτήν τη στιγμή με σημαντικές διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων στη διαχείριση τους. Επίσης, τα δεδομένα ελήφθησαν από αρχεία με εγγενείς ελλείψεις καθώς η εγκυρότητα και η ακρίβεια των πληροφοριών βασίζονται σε καταγεγραμμένα δεδομένα.

Μελέτη: Song X, Ji J, Reva B, Joshi H, Calinawan AP, Mazumdar M, Wisnivesky JP, Taioli E, Wang P, Veluswamy RR. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. ERJ Open Res. 2021 Jul 5;7(3):00018-2021

Στη μελέτη των Song και συν., 1.835 ενήλικοι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με σοβαρή COVID-19 και έλαβαν θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικής αγωγής για θρομβοπροφύλαξη¹ εντοπίστηκαν από μια μεγάλη βάση δεδομένων COVID-19 του Συστήματος Υγείας στη Νέα Υόρκη (NY, ΗΠΑ). Μελετήθηκε η δυνατότητα των μετα-αντιπηκτικών επιπέδων D-dimers να προβλέψουν την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ενώ ταυτόχρονα ελήφθησαν υπόψη 65 άλλες κλινικά σημαντικές συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών στοιχείων του ασθενούς, συννοσηρότητες, ζωτικά σημεία και σειρά από εργαστηριακές εξετάσεις. Οι ασθενείς είχαν νόσο COVID-19 επιβεβαιωμένη με PCR και έλαβαν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Συνολικά το 26% των ασθενών απεβίωσαν στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες, αναλόγως της μέσης τιμής των D-dimers (όριο η τιμή η τιμή 2,5 μg/mL) και της αύξουσας ή φθίνουσας τάσης τους (trend) κατά τις μετρήσεις τους, η οποία ορίστηκε ως η κλίση της ευθείας που ορίζεται από 2 (τουλάχιστον) διαθέσιμες μετρήσεις (ο αριθμός των μετρήσεων στους ασθενείς διέφερε σημαντικά και κυμαινόταν από 0 έως 18). Οι ομάδες δημιουργήθηκαν ως εξής: υψηλής αύξησης (μέση τιμή $\geq 2,5$ μg/mL και αύξουσα τάση (κλίση ≥ 0), υψηλής μείωσης (υψηλή μέση τιμή και φθίνουσα τάση), χαμηλής αύξησης: χαμηλή μέση τιμή και αύξουσα τάση, και χαμηλής μείωσης: χαμηλή μέση τιμή φθίνουσα τάση. Οι τιμές εισαγωγής ήταν 1,37 (0,79–2,46) για εκείνους που πήραν εξιτήριο και 1,76 (1,08–2,92) για όσους απεβίωσαν, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$).

Σημαντικές διαφορές στα ποσοστά θνητότητας παρατηρήθηκαν σε ομάδες ασθενών με βάση τα μέσα επίπεδα D-dimers: 49% για την ομάδα υψηλής-μέσης

¹ 1) ηπαρίνη: >5000 μονάδες υποδορίως ανά 8ωρο σε ασθενείς με BMI <40 kg·m⁻² ή > 7.500 μονάδες υποδορίως ανά 8ωρο σε ασθενείς με BMI ≥ 40 kg·m⁻² 2) ενοξαπαρίνη 1 mg·kg⁻¹ υποδορίως κάθε 24 h (ενδιάμεση δόση) ή 1 mg·kg⁻¹ υποδορίως δις ημερησίως (πλήρης δόση) και 3) apixaban: >2.5 mg από του στόματος κάθε 24 h.

αύξησης, 27% για την ομάδα υψηλής μείωσης· 21% για την ομάδα χαμηλής αύξησης και 9% για την ομάδα χαμηλής μείωσης ($p < 0,001$). Μετά την προσαρμογή για τις κλινικές μεταβλητές και την ταυτόχρονη ανάλυση 67 κλινικών μεταβλητών, η ομάδα υψηλής αύξησης (προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων (OR adj): 6,58, 95% CI: 3,81 – 11,16), χαμηλής αύξησης (OR adj: 4,06, 95% CI: 2,23 – 7,38) και υψηλής μείωσης (OR adj: 2,37, 95% CI: 1,37 – 4,09) στις τιμές των D-dimers (αναφορά: ομάδα χαμηλής μείωσης) είχαν τις υψηλότερες πιθανότητες για αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα μεταξύ όλων των κλινικών χαρακτηριστικών. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα και οι τάσεις των D-dimers θα πρέπει να ενσωματωθούν ευρέως στα πρωτόκολλα διαχείρισης για νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 με αντιπηκτική αγωγή.

Ωστόσο, οι τιμές των D-dimers κατά την στιγμή της εισαγωγής δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της θνητότητας. Αντίθετα, διαπιστώθηκε ότι τα μετα-αντιπηκτικά επίπεδα των D-dimers ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης της ενδονοσοκομειακής θνητότητας με τους ασθενείς στην ομάδα υψηλής αύξησης να εμφανίζουν 6,58 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα χαμηλής μείωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς στην ομάδα χαμηλής αύξησης είχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από αυτούς στην ομάδα υψηλή μείωση, υποδηλώνοντας ότι η τάση των D-dimers μετά την αντιπηκτική αγωγή είναι πιο σημαντική από την τρίτη ημέρα.

Ωστόσο, η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο κέντρο, με δείγμα που πιθανότατα δεν είναι αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού στις ΗΠΑ και παγκοσμίως. Άλλοι περιορισμοί περιλαμβάνουν τις ανακρίβειες των εργαστηριακών αναλύσεων, οι οποίες μπορούν να αλλάξουν την αξιολόγηση των D-dimers. Επιπλέον, δεν ελήφθησαν υπόψη μη μετρήσιμοι συγχυτικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των D-dimers, ένας ιδιαίτερος περιορισμός εγγενής σε όλες τις μελέτες παρατήρησης.

Πίνακας 1. Κύρια σημεία των πρωτότυπων μελετών της παρούσας ανασκόπησης

α/α	Πρώτος συγγραφέας Έτος δημοσίευσης	Είδος έρευνας Έτος Διεξαγωγής	Χώρα	Αριθμός νοσηλευόμενων ασθενών/ περιβάλλον	Αποτελέσματα
1	Kim, 2021 [30]	Αναδρομική, 2020	ΗΠΑ	15.250 COVID-19 ασθενείς /285 με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	D-dimers: καλός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας, τιμή αποκοπής:5.15μg/mL FEU με 73% ευαισθησία και 69% ειδικότητα
2	Poudel, 2021 [22]	Αναδρομική, 2020	Νεπάλ	182	D-dimers: καλός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας, cut-off:1,5μg/mL ευαισθησία 70.6%, ειδικότητα 78.4%).
3	Kanakaraju, 2021[31]	Προοπτική, 2021	Ινδία	176	Συσχέτιση D-dimers με σοβαρή λοίμωξη
4	Hayiroglu, 2021 [32]	Αναδρομική παρατήρηση, 2019	Τουρκία	240	D-dimers τιμή 779 μg/mL, 77% ευαισθησία και 83% ειδικότητα για θνησιμότητα
5	Gayam, 2021 [33]	Αναδρομική, 2020	ΗΠΑ	408 Αφρο-αμερικανοί	D-dimers : καλός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας
6	Song, 2021 [34]	Αναδρομική, 2020	ΗΠΑ	1835	Μεταβολές στα D-dimers μετά την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής
7	Cidade, 2022 [35]	Αναδρομική, 2020-2021	Πορτογαλία	118	D-dimers: Δεν είναι καλός προγνωστικός δείκτης βαρύτητας και θνητότητας

6.1 Ποιοτική ανάλυση – Εκτίμηση του κινδύνου αμφισβήτησης της αμεροληψίας (Risk of bias)

Η σύνοψη της εκτίμησης του Risk of bias για τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία σε κάθε μελέτη και για κάθε μελέτη συνολικά βρίσκεται στον πίνακα 2 που ακολουθεί. Συνολικά, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 7 μελέτες. Από τον ποιοτικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε φάνηκε ότι μία μελέτη είχε υψηλό κίνδυνο μεροληψίας (serious risk of bias), εξαιτίας της μη επαρκούς περιγραφής σε αρκετούς τομείς, ενώ σε τρεις μελέτες αξιολογήθηκε ότι υπήρχαν κάποιες ανησυχίες για την πιθανότητα ύπαρξης μεροληψίας (moderate risk of bias). Σε άλλες τρεις μελέτες ο κίνδυνος μεροληψίας ήταν πολύ περιορισμένος (Low και Low-Moderate risk). [36]

Πίνακας 2. Risk of Bias

Identity	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall bias
Kim et al. (2021)	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate
Poudel et al. (2021)	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Kanakaraju et al. (2021)	Moderate	High	Moderate	Moderate	Moderate	Serious
Hayiroğlu et al. (2021)	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Low-Moderate
Gayam et al. (2021)	Low	Moderate	High	Low	Low	Moderate
Song et al. (2021)	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Low-Moderate
Cidade et al. (2022)	Low	Low	Low	Low	Low	Low

7. Σύνθεση αποτελεσμάτων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης, οι τιμές των D-dimers ενδέχεται να έχουν σημαντική προγνωστική αξία για την θνητότητα των νοσηλευόμενων ασθενών με νόσο COVID-19. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, καθώς δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε για την οριακή τιμή, ούτε για το αν πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η τιμή εισαγωγής, ή οι ενδιάμεσες τιμές και οι αιχμές των D-dimers. Αυτό οφείλεται στο ότι οι μελέτες που ανασκοπήσαμε εμφανίζουν αρκετούς περιορισμούς (αναδρομικές, μικρός αριθμός ασθενών), εγγενείς στις περισσότερες περιπτώσεις λόγω της φύσης των μελετών, που εν πολλοίς υπαγορεύεται από τις έκτακτες συνθήκες που δημιούργησε η πανδημία (ελλιπείς καταγραφές δεδομένων, δυσκολία εκπόνησης προοπτικών μελετών και συντονισμός πολυκεντρικών μελετών, πιθανή δυσκολία για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις κ.ά).

Φαίνεται όμως ότι η τάση στη βιβλιογραφία είναι να θεωρούνται προγνωστικές της ενδονοσοκομειακής θνητότητας οι τιμές εισαγωγής άνω των 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ενώ κάποιοι ερευνητές αναφέρουν ακόμα χαμηλότερες τιμές. Πράγματι, οι Guan και συν. ανέφεραν τιμές D-dimers υψηλότερες από 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ βρέθηκαν σε 260 από 560 ασθενείς (46%), ενώ οι μέσες τιμές σε επιζήσαντες και μη ήταν 1,833 ng/mL και 3,847 ng/mL αντίστοιχα, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). [14] Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για την διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των αρχικών τιμών D-dimers και την βαρύτητα και την έκβαση της νόσου. Μια μελέτη που έγινε από τους Zhang και συν. στην Κίνα επί συνόλου 343 ασθενών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τιμή των D-dimers θα μπορούσε να είναι ένας πρώιμος χρήσιμος δείκτης για την πρόβλεψη της ενδονοσοκομειακής θνητότητας των ασθενών. Οι Zhang και συν. ανέφεραν μια βέλτιστη τιμή αποκοπής των D-dimers ως 2,0 mg/mL εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και οι Yao και συν. αναφέραν επίπεδα D-dimers $>2,14 \text{ mg}/\text{mL}$ κατά την εισαγωγή ως έναν προγνωστικό παράγοντα θανάτου [15,16]. Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και η οποία συμπεριέλαβε 1.065 νοσηλευόμενους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι κάθε 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ αύξησης στην τιμή εισαγωγής των D-dimers αύξανε τον κίνδυνο κατά 1,06 (95% CI: 1,04–1,08, $p < 0,001$) για θάνατο από όλες τις αιτίες. Ωστόσο, βρέθηκε ότι η τιμή των D-dimers είναι μια κακή προγνωστική εξέταση για την πρόβλεψη της θνητότητας, με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC μόλις 0,678 [19].

Ένα σημαντικό πρόβλημα στη συγκριτική αξιολόγηση των μελετών είναι ότι διαφορετικά εργαστήρια χρησιμοποίησαν διαφορετικά κιτ και επομένως η ακρίβεια και αξιοπιστία της μέτρησης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον κατασκευαστή του κιτ. Επιπλέον, υπάρχει διαφοροποίηση στις μονάδες αναφοράς. Οι Favalloro και Thachil ανέλυσαν 20 εργασίες σχετικά με το COVID-19 και τα D-dimers και βρήκαν ότι οι περισσότερες μελέτες δεν ανέφεραν ποιός κατασκευαστής και κιτ αντιδραστηρίων χρησιμοποιήθηκε και εάν οι τιμές D-dimers αναφέρθηκαν σε μονάδες D-διμερούς (DDU) ή σε μονάδες ισοδύναμου ινωδογόνου (FEU). [37] Αυτή η έλλειψη τυποποίησης οδηγεί σε πιθανότητες σφαλμάτων στην ανάλυση και την ερμηνεία των τιμών των D-dimers.

7.1 Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, οι κυριότεροι περιορισμοί αφορούν στον αναδρομικό χαρακτήρα των μελετών και στον προσδιορισμό της τιμής των D-dimers με διαφορετικές μεθόδους ή /και σε διαφορετικές μονάδες μέτρησης, γεγονός που δυσχεραίνει την ομογενοποίηση των αποτελεσμάτων στις πολυκεντρικές μελέτες, λόγω σφαλμάτων στις αναγωγές των μονάδων. Εγγενείς περιορισμοί αφορούν στον χρόνο προσέλευσης από την έναρξη της νόσου. Συνεπώς, αυτό που θεωρείται «χρόνος μηδέν» δεν αντιστοιχεί στο ίδιο στάδιο νόσου για όλους τους ασθενείς, ενώ ασθενείς που δεν προσέρχονται ή δεν εισάγονται στο νοσοκομείο δεν περιλαμβάνονται στις μελέτες. Επίσης συχνά οι τιμές των D-dimers δεν είναι διαθέσιμες για όλους τους ασθενείς. Το μέγεθος δείγματος και συνακόλουθα η ισχύς των αποτελεσμάτων είναι επίσης υπό αίρεση, ενώ οι τιμές αφορούν συνήθως στην εισαγωγή του ασθενούς και όχι σε σειριακό προσδιορισμό τιμών. Με βάση τους υφιστάμενους περιορισμούς, οι ενδείξεις κρίνονται ως μετρίως ισχυρές για την προγνωστική αξία των D-dimers, με την επισήμανση ότι δεν έχει ακόμα καθοριστεί, έστω και με αυτούς τους περιορισμούς βέλτιστη τιμή αποκοπής για την πρόβλεψη της θνητότητας, ώστε να διευκολύνονται οι κλινικές αποφάσεις. Ουσιαστικά γίνεται λόγος για ένα εύρος τιμών το οποίο συστήνεται να συναξιολογείται με τα υπόλοιπα κλινικά δεδομένα. Απαιτούνται πολυκεντρικές μελέτες, με τον ίδιο τρόπο προσδιορισμού των τιμών και με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε όσον το δυνατόν πιο ομοιογενή δείγματα ασθενών και με επαρκή αριθμό ατόμων για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Whiteley W, Wood A. Risk of arterial and venous thromboses after COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1093-1094. doi:10.1016/S1473-3099(22)00314-0
2. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001;161(10):1268-1279.
3. Boddi M, Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:167-181.
4. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2539-2547.
5. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni PP, Gupta P. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep.* 2021;11(1):21888.
6. 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 ;159(3):1182-1196.
7. Evans NS, Ratchford EV. Catheter-related venous thrombosis. *Vasc Med.* 2018;23(4):411-413.
8. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14.
9. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, Duerschmied D, Smyth SS, Parker WAE, Ajjan RA, Vilahur G, Badimon L, Berg JMT, Cate HT, Peyvandi F, Wang TT, Becker RC. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 13:1–21
10. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: a Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-77.
11. Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma D-dimer levels and community-acquired pneumonia. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(6):593-597.

12. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Pacheco EF, Dalla Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1321-1325. doi:10.6061/clinics/2012(11)17
13. Agapakis DI, Tsantilas D, Psarris P, et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2010;15(5):796-803.
14. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–1720
15. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1324–1329
16. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020; 8: 49
17. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020; 14: 2245–2249.
18. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D-dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2020.
19. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 196: 99–105
20. Tassiopoulos AK, Mofakham S, Rubano JA, Labropoulos N, Bannazadeh M, Drakos P, Volteas P, Cleri NA, Alkadaa LN, Asencio AA, Oganov A, Hou W, Rutigliano DN, Singer AJ, Vosswinkel J, Talamini M, Mikell CB, Kaushansky K. D-Dimer-Driven Anticoagulation Reduces Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Cohort Study With a Propensity-Matched Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 4;8:631335.
21. Farrar JE, Trujillo TC, Mueller SW, Beltran L, Nguyen C, Hassell K, Kiser TH. Evaluation of a patient specific, targeted-intensity pharmacologic thromboprophylaxis protocol in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Feb;53(2):446-453.
22. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, Maharjan A, Gautam R. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021 Aug 26;16(8):e0256744

23. Gungor B, Atici A, Baycan OF, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;39:173-179. doi:10.1016/j.ajem.2020.09.018
24. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020; 13: 1265–1275
25. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e202
26. Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP, et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021; 50: 9–12
27. Oualim S, Abdeladim S, El Ouarradi A, Bensahi I, Hafid S, Naitlho A, et al. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value. *Pan Afr Med J.* 2020; 35
28. Peiro´ O´ M, Carrasquer A, Sanchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, del-Moral-Ronda V, Bonet G, et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers.* 2021; 26: 119–126
29. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021; 11: 1–7.
30. Kim Y, Khose S, Abdelkhaleq R, Salazar-Marioni S, Zhang GQ, Sheth SA. Predicting In-hospital Mortality Using D-Dimer in COVID-19 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2021 Jul 16;12:702927. doi: 10.3389/fneur.2021.702927.
31. Kanakaraju K, Pandiyan MS, Ranganathan RS, Asokan A. Prevalence and outcomes of D dimer elevation among the COVID-19 patients in tertiary care hospital, Salem. *J Family Med Prim Care* 2021;10:4478-82.
32. Hayirođlu Mİ, Çiçek V, Kılıç Ş, Çınar T. Mean serum D-dimer level to predict in-hospital mortality in COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021 Mar;67(3):437-442
33. Gayam V, Chobufo MD, Merghani MA, Lamichhane S, Garlapati PR, Adler MK. Clinical characteristics and predictors of mortality in African-Americans with COVID-19 from an inner-city community teaching hospital in New York. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):812-819.
34. Song X, Ji J, Reva B, Joshi H, Calinawan AP, Mazumdar M, Wisnivesky JP, Taioli E, Wang P, Veluswamy RR. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *ERJ Open Res.* 2021 Jul 5;7(3):00018-2021

35. Cidade JP, Coelho L, Costa V, Morais R, Moniz P, Morais L, Fidalgo P, Tralhão A, Paulino C, Nora D, Valerio B, Mendes V, Tapadinhas C, Póvoa P. Predictive value of D-dimer in the clinical outcome of severe COVID19 patients: Are we giving it too much credit? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022 Jan-Dec;28:10760296221079612.
36. WHO Global Air Quality Guidelines Working Group on Risk of Bias Assessment. Risk of Bias assessment instrument for systematic reviews informing WHO global air quality guidelines, WHO Regional office for Europe, 2020
37. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58: 1191–1199.