

COVID-19 és haemostasis

Pfliegler György^{1,@}, Illés Árpád²

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Ritka Betegségek Szakértői Központ, Debrecen

²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
Hematológiai Tanszék, Debrecen

A szerzők a SARS-CoV-2 vírus okozta járványnak (COVID-19) a haemostasis érintő, klinikailag fontosabb szempontjait tekintik át röviden. Felhívják a figyelmet a thromboemboliás szövődmények súlyossága és gyakorisága mögött levő patomechanizmus jellegzetességére, vagyis a Virchow-triász három alkotója időben egyszerre történő aktiválódására. A továbbiakban a kórállapotot és -lefolyást jelző fontosabb haemostasis laboratóriumi leleteket érintik, majd rátérnek a megelőzés és a kezelés kérdéseire, mely utóbbiakat a betegség súlyossági csoportokra történő bontásában tárgyalják, a jelenlegi nemzetközi irányelvekre támaszkodva. Végezetül egy összefoglaló táblázatban, a nemzetközi ajánlásokon alapuló, de a hazai szempontokat is figyelembe vevő, általánosan elfogadható antikoagulációs útmutatót igyekeznek adni, hangsúlyozva a kezelés személyre szabásának fontosságát.

Kulcsszavak: COVID-19, haemostasis, antikoaguláns kezelés

Haemostasis and COVID-19 pandemic

In the present paper the most important, clinically relevant haemostatic effects of SARS-Cov-2 virus infection (COVID-19) is reviewed and an awareness is raised of the unique pathomechanism which allows a concurrent activation of each side of the Virchows' triad responsible for the aggressivity of thrombotic events in the disease. Subsequently characteristic haemostatic prognostic and staging laboratory results are discussed followed by a brief survey of anticoagulant prophylaxis and therapy in the different severity stages of the disease. Finally a brief guidance is given based on various international guidelines with an adoption of current Hungarian situation and emphasizing the importance of personalized decisions.

Keywords: COVID-19, haemostasis, anticoagulant therapy

(Beérkezett: 2021. december 20.; elfogadva: 2021. december 30.)

Bevezetés

Ezen sorok írásakor a COVID-19 pandémia negyedik hulláma nap mint nap szedi áldozatait, korábban elképzelhetetlennek gondolt „forgatókönyv” szerint. A fertőzés okozta szervkárosodások és tünetek változatossága, az egyre újabb mutációk felbukkanása, a lakosság és sajnos a „szakemberek” egy részének hozzáállása a védelmi intézkedésekhez, de főként a vakcinációhoz tovább súlyosbítja a helyzetet. Ezen kérdésekre jelen keretek között természetesen nem térhetünk ki, mint ahogy nem lehetett célunk a COVID-19 pandémia valamennyi szempontjának

áttekintése sem. Fontos és már a járvány első szakaszában is nyilvánvalóvá vált azonban, hogy a kórlefolyás, különösen a súlyos, nemritkán végzetes kimenetel többnyire a haemostasis kóros működésével, aktiválódásával függ össze [2, 36, 43, 49]. A téma jelentőségét és aktualitását igazolja az is, hogy például az alábbi szavak (coagulation, haemostasis, bleeding, thromboembolism) valamelyike az „and COVID”-dal párosítva, a Google-keresőben több százmillió találatot ad, míg ha a keresést a vakcinákra is kiterjesztjük, a találatok száma az egymilliárdot is meghaladja és a folyamatban levő *clinical trial*-ek száma is megközelíti a hétezeret.

@Levelezési cím: Dr. Pfliegler György, DE Klinikai Központ, Ritka Betegségek Szakértői Központ, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.; E-mail: pfliegler@med.unideb.hu

Patomechanizmus

A *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov-2) vírus által elindított folyamatok: a számos szövetben meglevő, intrinsic membránfehérjéhez az angiotenzin enzim-2-höz (ACE-2) kötődés, a következményes, interleukin (IL6) és tumor necrosis faktor (TNF) felszabadulással járó ún. citokinvihar, a gyulladás okozta alvadásaktiválás, közvetlen endothel károsodás stb. bár sokfélék, elhelyezhetők a Virchow-háromszög valamelyik oldalán. A különbség, sok más kóreseménnyel (pl. nem COVID-19 kiváltotta sepsissel) szemben az, hogy COVID-19 fertőzésben a sejtek, a plazma tényezők aktiválódása, az endothel károsodása *egyidejűleg* következik be, ami magyarázza a folyamat agresszivitását, az alveolusokban fellépő aránytalanul nagy gyulladási válasz pedig a tüdő gyakori és súlyos érintettségét [1, 7, 29, 30, 34]. Jellegzetessége a COVID-19 alvadási zavarnak az is, hogy rendszerint enyhe tünetekkel indul, majd napok, sőt órák alatt válhat igen súlyossá. Bármelyik ér érintett lehet, a leggyakoribb vénás thromboembolia (VTE) mellett artériás thromboemboliákkal (ATE), felületes thrombophlebitisekkel és vérzések megjelenésével is számolni kell, ha a kiserekben kiterjedt thrombosisok jönnek létre és a felhasznált alvadási faktorok képzése az egyébként is csökkent működésű májban nem képes pótolni azokat, hasonlóan a más okból kialakuló disszeminált intravazális alvadáshoz (DIC) [7]. Érdekes jellegzetessége mind a jelenlegi járványt okozó SARS-2-Covid, mind a korábbiért felelős SARS-1-Covid vírusnak, hogy eltérően a többi RNS vírustól a haemostasist sokkal inkább a thrombogén oldalra

1. táblázat. A haemostasisnak a SARS-COV-2 vírus indukálta változásai a Virchow-triász elemeire vetítve [2, 20, 24, 27, 30, 35, 49]

1. Sejtes tényezők

- endothel: citokinek kiváltotta gyulladás, ACE-2 enzim aktiváció stb.
- thrombocyt-aktiváció, konzumpció, hízósejtek aktiválódása

2. Plazmatikus tényezők

- a sérült endothel révén felszabaduló szöveti faktor (TF) aktiválja a VII-es véralvadási faktort (FVII), ami beindítja az extrinzik utat, a kialakuló neutrofil csapdák, a FXII aktiválódása pedig az intrinzik utat
- aktiválódik a komplement rendszer
- az alvadás aktiválódásával egyidejűleg az endogén antikoagulánsok (antitrombin, protein C, S) szintje lecsökken

3. Véráramlás

- immobilizáció, pangás, sztázis

tolják el, így az utóbbiakkal szemben sokkal kevesebb a vérzés [7, 11, 12, 20, 27].

A tünetek kialakulásában és súlyosságában jelentős szerepe van a beteg meglevő kockázati tényezőinek is (pl. magas vérnyomás, elhízás, diabétesz, érbetegség). A leírtakat röviden az *1. táblázatban* szemléltetjük, illetve utalunk a közelmúltban megjelent kitűnő magyar összefoglalókra, valamint a nemzetközi irányelvekre, amelyekben magyar társszerzők is vannak [9, 15, 16].

2. táblázat. A haemostasis laboratóriumi jellemzői SARS-CoV-2 fertőzésben [5, 19, 25, 33, 34, 48]

Vizsgált paraméter	Értékelés
D-dimer	a legfontosabb és legtöbbet vizsgált paraméter, az adott laboratórium normálértékének többszöröse lehet, magas értékek és gyors növekedés rossz prognózist jelez; DIC gyanúja esetén fm, fdp meghatározás/követés is indokolt
Protrombin idő (PI)	szignifikáns megnyúlása, magas protrombinráta májelégtelenségre utalhat
Aktivált parciális tromboplastin idő (APTI)	rövidülhet, de meg is nyúlhat, különösen végstádiumban, a magasabb érték önmagában nem ellenjavallja a heparin adását (pl. a magas CRP is interferálhat a mérési eredménnyel); mindig elvégzendő a lupusz antikoaguláns (vírusfertőzésekben, így COVID-ban is gyakorta előfordul átmeneti megjelenése) és a gátlótest kizárása
Fibrinogén koncentráció	alacsony és magas értékek is lehetnek, 2 g/l alá csökkenés rossz kimenetelt jelez, a magasabb fibrinogén koncentrációnak – az emelkedett von Willebrand faktorról (vWF) együtt – egyfajta védő szerepet is tulajdonítanak
Vérlemezkeshám	jelentős (30-50 G/L alá) csökkenés súlyos állapotra utal
Egyéb, pl. endogén antikoagulánsok (AT, PC, PS) szintje/aktivitása	csökkenésük állapotrosszabbodást jelez
Ágy melletti, globális tesztek (TEG, ROTEM, Multiplate stb.)	intenzív osztályokon alkalmazzák, prognosztikai megbízhatóságuk nem egyértelmű, elsősorban a fibrinolízis állapotáról adnak képet

Ágy melletti, globális, „point-of-care” tesztek: A koaguláció mérésére hivatott TEG (= trombelasztográf) és a ROTEM (= rotációs trombelasztometria) vagy a vérlemezkék működéséről informáló Multiplate Analyzer.

A készülékek a hazai intenzív osztályok többségében ma már elérhetők, előnyük, hogy a haemostasis egészéről néhány percen belül áttekintést adnak, elősegítve a terápiás döntések gyors meghozatalát. A patomechanizmus részletesebb megismerése természetesen továbbra is a célzott vizsgálatokkal lehetséges.

Laboratóriumi leletek

A kóros haemostasist a véralvadás laboratóriumi módszereivel mutathatjuk ki, követhetjük, a változások iránya pedig segít a terápia eredményességének megítélésében. Természetesen egyidejűleg a tünettán (fulladás, vérnyomás, tudatváltozás stb.) követése, illetve a beteg egyéb, nem-haemostasis (pl. vér-pH, O₂-telítettség, ionok, máj- és veseműködés stb.) laboratóriumi vizsgálatainak végzése és folyamatos értékelése sem maradhat el. A *haemostasis* SARS-2-CoV-2 fertőzés gyanúja esetén elvégzendő és időről időre ismétlődő laboratóriumi vizsgálatait a 2. táblázatban rögzítettük.

A 2. táblázat értékeléséhez néhány megjegyzés kívánkozik. A COVID-19-ben kialakuló DIC-szerű állapot több szempontból is eltér más, szeptikus eredetű DIC-től, így például az enyhén megnyúló PI, APTI, a magas D-dimer ellenére a fibrinogénszint többnyire normális vagy éppen magasabb marad, és a trombocitopénia is rendszerint szerény [1]. A rövidült APTI háttérében magas FVIII aktivitás állhat [33]. Érdekes feltevés az is, hogy a kórkép súlyosbodásakor a növekvő fibrinogén és vWF szinteknek egyfajta védő szerepük lenne [33, 34].

Megelőzés és terápia

Mint fentebb is utaltunk rá, jelen munkában csak a kórosan megváltozott haemostasis befolyásolásának lehetőségeit, mindenekelőtt a véralvadásgátló kezelés ajánlásait elemezzük. A való életben természetesen a vírus elleni kezelésekkal, antibiotikumokkal, a beteg általános állapotának javításával a véralvadási zavarokat közvetve is csökkenthetjük. A *veleszületett vérzékeny vagy antithrombotikus kezelésben részesülő betegek* koronavírus elleni oltásának fontosabb irányelveit illetően utalunk korábbi közleményünkre [22], itt röviden csak azt emeljük ki, hogy minden vérzékeny vagy antikoagulált beteg oltható az időpont helyes megválasztásával, így például a súlyos, 1% alatti VIII-as vagy IX-es faktorszint alatti hemofiliások a faktorpótlást követően, az alkalmazott készítmény felezési ideje függvényében, törekedni kell a vérzéscsillapítás/megelőzés kapcsán az elegendő ideig tartó nyomásra és a kis méretű (általában 0,5 mm-nél nem szélesebb és 15 mm-nél nem hosszabb, pl. 26 G) tűk használatára. Célszerű továbbá, ha a beteget gondozó hemofiliaközpont, ellátóhely minden esetben bevonásra kerül, vagy az oltás ezen intézményekben történik meg.

COVID-ban szenvedők esetén – hasonlóan más, az alvadási rendszer aktiválódását előidéző kórképekhez – az alábbi kérdésekre kell megtalálnunk a megelőzés és terápia megválasztásához a helyes válaszokat.

Kiket? Mivel? Mennyivel? Meddig? Az eltelt két esztendő tapasztalatai – csakúgy, mint más esetekben – megmutatták, hogy a helyes döntés meghozatalában fontos szerepe van a tanulmányoknak, a nagy betegszámon tett megfigyeléseknek, azonban arra is rávilágítottak, hogy mindig

egyénre szabottan kell dönteni. A betegcsoportokat súlyosság szerint osztályozva a 3. táblázatban mutatjuk be az irányelvek ajánlásait. Fontos szem előtt tartani, hogy az egyes ajánlások között az érthető átfedések mellett eltérések is vannak, és nemcsak a farmakológiai megelőzés gyógyszerének megválasztásában, de a dózisban, sőt még az egyes betegcsoportok pontos meghatározásában is. A 3. táblázatot a különféle ajánlásokat, így a Kínai Konszenzus Nyilatkozat (KKNY) [39], az Amerikai Hematológiai Társaság (ASH) [13], a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság Tudományos és Standardizációs Bizottsága (ISTH-SSC) [40, 45, 46], a Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group (GCTCG) [8], az Anticoagulation Forum (AF) [6], a Health System Anticoagulation Task Force (HSATF) [4], az Amerikai Mellkas Orvosok Kollégiumának állásfoglalása (CHEST) [31], a Vascular Access Society (VAS) [16], az Egészségügyi Világszervezet (WHO) [47] és a német Gesellschaft für Thrombose und Haemostase Forschung (GTH) [21] irányelvei alapján állítottuk össze, kiemelve a különbségeket. Eltérés van például magukban az elnevezésekben is, mert bár a legtöbb társaság/szakértői testület az irányelv (guideline, guidance) szót használja, addig például a VAS vagy az olasz Társaság (Italian Society on Thrombosis and Haemostasis, SISET) [28] „position paper”-t, azaz állásfoglalást adott ki, nagyon helyesen azonban senki nem gondolt a kötelező érvényű előírás (protocol) szó használatára. A helyi sajátosságok és tapasztalatok fontosságának elismerése mellett a szerzők azon gyanújukat sem rejthetik véka alá, hogy az, hogy rövid idő alatt ilyen számos „irányelv” született egy új és még kevésbé ismert kórkép ellátására, arra is utal, hogy a világ haemostasis-szakértői sem mentesek bizonyos örök emberi tulajdonságoktól...

A kérdést tovább bonyolítja, amikor gyógyszercsoport helyett egy-egy konkrétan megnevezett készítményre tesz valamelyik ajánlás javaslatot, aminek az oka egyrészt az, hogy a többi (egyébként lényegében azonos) készítményt éppen abban az indikációban még nem vizsgálták, másrészt esetleg a szakértői csoport országában/országokban nem elérhető...

Említést kell tenni egy újabb, az ún. evidenciákon alapuló orvoslás jól tetten érhető törekvéséről, nevezetesen a különböző kockázatfelmérő pontrendszerek (risk assessment model, RAM) bevezetéséről is, amelyek következtetéseit azonban egy konkrét beteg esetében mindig felülírhatja a való világ. Az ajánlások egy részében olyan, általános útmutatások is vannak, hogy „miután *gondosan* mérlegeltük a vérzéscsökkentő kockázatot...”. A dilemma a dózis megválasztásában is jelentkezik, nevezetesen ún. standard vagy emelt dózist válasszunk-e prophylaxisra?

Végezetül nem szabad elfelejteni a kórlefolyás időbeni dinamikáját, vagyis azt, hogy a ma indikációja könnyen a holnap kontraindikációjává válhat, és ez fordítva is igaz. A 3. táblázat irányelveinél a lényegesebb különbségekre a táblázathoz tartozó megjegyzésekben hívjuk fel a figyelmet.

3. táblázat. A COVID-19-fertőzöttek vénás thromboembolia (VTE) gyógyszeres (antikoaguláns) megelőzésének/kezelésének nemzetközi ajánlásai [8, 10, 19, 23, 26, 37, 41, 50]

Betegcsoport	Gyógyszer és dózis	Időtartam
Járóbeteg, enyhe kórlefolyás – nincs egyéb thrombogén tényező	nem szükséges	–
ⁱ Járóbeteg, enyhe kórlefolyás + egyéb thrombogén tényező	ⁱⁱ egyenre szabott döntés	az ellátás ideje alatt
ⁱⁱⁱ Járóbeteg, súlyosabb kórlefolyás, de a beteg nem hospitalizált	^{iv} DOAC (rivaroxaban 10 mg, betrixaban 80 mg p.o.) vagy LMWH profilaktikus adagja testtömegre számítva	
Kórházban, általános osztályon kezelték, antikoaguláns ellenjavallat hiányában	minden, kórházi kezelésre szoruló beteg elsősorban: LMWH vagy fondaparinux eseténként: UFH, DOAC alvadásgátló kezelés ellenjavallt: mechanikai profilaxis ^v dózis: standard, emelt	az ellátás ideje alatt
Intenzív ellátásra, keringés- és/vagy légzéstudományra szoruló betegek, de nincs VTE	^{vi} LMWH standard, emelt, terápiás	az intenzív ellátás időtartama alatt
Intenzív osztályról ismét általános osztályra helyezett betegek	egyéni megítélés szerint, általában standard	a kórházi elbocsátásig, vagy amíg egyéb kockázati tényezők fennállnak, mérlegelve a vérzéses kockázatot is
Kialakult vénás thromboembolia	terápiás (LMWH), sz.e. csökkentve (veseműködés, trombocitopenia, vérzés stb.)	távozás után 3 hónapig, majd értékelés
Kórházból történt eltávozást követő időszak	standard, egyéni kockázatértékelés 1. DOAC, 2. VKA	VTE+: általában 3 hónap

Rövidítések: VKA = K-vitamin antagonisták; DOAC = direkt orális antikoagulánsok

Megjegyzés:

ⁱ „Egyéb thrombogén tényezők” – az ajánlások nem nevesítik azokat. Véleményünk szerint mind veleszületett (pl. ismert FVLeiden, FII mutáció, AT, PC, PS deficiencia), mind szerzett (pl. korábbi VTE, immobilitás, érbetegség, jelentős elhízás, cukorbetegség stb.) tényezők tartozhatnak ide, amelyek kockázathordozó ereje közt azonban jelentős különbségek lehetnek.

ⁱⁱ Nem minden beteg kerül kórházba, vagy esetleg később fogadja csak el a megajánlott felvételt, állapotuk miatt azonban akár életmentő lehet az idejekorán elkezdett antikoagulálás, aminek biztosítása háziorvosi feladat kell hogy legyen.

ⁱⁱⁱ Az egyes irányelvek nem egységesek a járóbeteg trombozisa profilaxisa kérdésében, pl. a Kínai kockázatfelmérést tart szükségesnek, a VAS ugyancsak, de csak érbetegségben és az IMPROVE pontrendszer alkalmazásával, míg a többi irányelv (ISTH-SSC, GTCG, ACF, HSATF, CHEST) nem javasol gyógyszeres megelőzést.

^{iv} A DOAC ajánlásával kapcsolatban az óvatosságot az indokolja, hogy a COVID-ban használt antivirális készítmények, illetve a dexametazon azon – kevés – gyógyszerek közé tartoznak, amelyek metabolizmusa a DOAC-hoz hasonlóan a CYP450 és a glikoprotein permeabilitási fehérje; P-gp útján történik, így a készítmények egymás plazmakoncentrációját módosítják. Talán ezért (is) szerepel csak a fent írt kétféle DOAC az ISTH és a VAS ajánlásában. Az LMWH testtömeg szerinti módosítása csak a VAS-nál szerepel.

^v Dózis: Nincs megadva (KKNY), standard (ISTH, GTCG, AF, HSATF, CHEST, GTH), emelt (nagy kockázatú és elhízott betegekben: ISTH-SSC, D-dimer monitorozás naponta, kettőzítés esetén vagy 10 ug/L felett (VAS).

^{vi} A KKNY ajánlata: súlyos állapotú, thrombosisos COVID-19 betegben parenterális antikoaguláns javasolt a gyógyszer adagja és formája az embolia lokalizációjától és súlyosságától függ.

Kockázatfelmérő modellek (RAM)

Egyes irányelvek, mint utaltunk rá, különböző kockázatfelmérő modelleket (RAM) dolgoztak ki, illetve használnak. Ezek az állapotromlást, illetve annak ismeretében a megfelelő időben elkezdett antikoaguláns megelőzés/kezelés elkezdését vagy intenzívebbé tételének szükségességét hivatottak előjelezni. Az egyes jellemzők természetesen nem azonos súllyal esnek latba. A VAS által kidolgozott COMPASS-COVID-19 RAM-ot, amelyhez online kalkulátor is tartozik (www.medupdate.eu), a 4. táblázatban szemléltetjük.

A legjelentősebb kockázati tényezőknek a 30 BMI-t meghaladó elhízást (19), a férfi nemet (10), a kompenzált DIC-ISTH pontszámot (5), a 10 G/l alatti lymphocytaszámot (8) és a 110 g/l alatti hemoglobint (8) tartja, amelyekhez az igazolt COVID-fertőzés 2 ponttal, a magas D-dimer és csökkent antithrombin (AT) és protein-C (PC) érték pedig 1-1 ponttal járul. Nagy a kockázat 18 pont felett, ami azt jelenti, hogy az elhízás önmagában is súlyos veszélytényező, aminek a fényében a sűrűn elvégezni ajánlott PC, AT meghatározás a klinikai gyakorlat és laboratóriumi lehetőségek realitásában nehezen értelmez-

4. táblázat. COMPASS-COVID-19 kockázati pontrendszer a COVID-19-betegek állapotrosszabbodásának előrejelzésére [17]

COMPASS-COVID-19 RAM	
Állapotrosszabbodásra utaló kockázati tényező	Pont
Obezitás (BMI >30)	19
Férfi nem	10
Kompenzált DIC-ISTH pont ≥ 5	9
Igazolt COVID-19	2
Thrombocytopenia (<100 G/l)	1
Prothrombin idő megnyúlása (+3 sec a kontrollhoz)	1
D-dimer-emelkedés:	>500 ng/ml < 60 év; >600 ng/ml 60–69 év; >700 ng/ml 70–79 év; >800 ng/ml 80–89 év; >900 ng/ml 90–99 év
Antithrombin-csökkenés (a laboratórium alsó normálértéke alá)	1
Protein-C-csökkenés (a laboratórium alsó normálértéke alá)	1
Összesen	5
Lymphocytaszám < 10 G/l	8
Hemoglobin < 110 g/l	8
Összesen:	≥ 18 , nagy kockázat <18, kis kockázat

Rövidítések: BMI = testtömegindex, DIC = disszeminált intravasális alvadás, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Megjegyzés: A kompenzált DIC ISTH pontrendszere az alapbetegségnek DIC-re hajlamosító voltát, a nagy kritériumok közt a thrombocytaszámot, a prothrombin idő megnyúlását és a fibrinlebomlási termékeket; a kis kritériumok közt az antithrombin és a protein-C-aktivitásokat veszi figyelembe. Ennek alapján tehát a pontrendszer az AT és a PC értékeket kétszer is szerepelteti.

hető [17]. Egy másik, ismert VTE RAM az ún. IMPROVE, illetve annak továbbfejlesztett változata (IMPROVEDD), amelyet nem COVID-betegekre dolgoztak ki, a korábbi VTE-t, az ismert thrombosis hajlamot, aktuális daganatos betegséget, bénulást, a 60 év feletti kort, egy hétnél hosszabb immobilitást és magát az intenzív osztályos elhelyezést veszi figyelembe, D-dimer szintén használható és szerepel is a VAS ajánlásában [18].

A fentiek figyelembevételével az alábbiakban igyekszünk összegezni a jelenleg leginkább elfogadott ajánlásokat, és talán megkockáztathatjuk az alábbi összegzést, a jelen ismeretek alapján: a COVID-19-fertőzéssel kórházba került, alapbetegség, kor, nem stb. szempontjából egyes populációban beigazolódni látszik, hogy az emelt adagú vagy terápiás alvadásgátló kezelés nem csökkentette sem a kórházi halálozást, sem a thrombotikus események gyakoriságát, viszont fokozta a klinikailag jelentős vérzéses szövődmények számát. Az intenzív ellátást igénylő betegekben azonban helye van a nagyobb adagoknak, de tisztában kell lenni azzal, hogy a vérzéses kockázat is fokozódik. Ilyenkor tehát mindig egyéni mérlegelés alapján kell dönteni, esetenként revideálva saját korábbi dön-

tésünket. Az antikoagulálás kezdésének időpontját a thrombotikus kockázat megjelenése, a magasabb adagokra áttérést ezen tényezők erősödése vagy újabbak (pl. teljes immobilitás) megjelenése indokolhatja. Az időtartam szintén az egyénre szabott thrombosis- és vérzeshajlam-kockázat egyidejű elemzésével adható meg, amely során nincs helye kategorikus nap vagy hónap jelölésnek.

A leírtakat az 5. táblázatban foglaltuk össze, a magyarországi gyógyszer-elérhetőségek figyelembevételével.

Disszeminált intravasális alvadás (DIC) – hiperfibrinolízissel vagy anélkül – általában a súlyos állapotú betegekben és szerencsére ritkán fordul elő, ám mint fentebb is utaltunk rá, bizonyos szempontból különbözik a más eredetűektől és leginkább a többi, szepszis kiváltotta komplex alvadási zavart (Sepsis-induced coagulopathy; SIC) követi, amelynek jellegzetességei a csökkent thrombocytaszám, megnyúlt PI és nagyobb hajlam a sokszervi működészavarra [49].

A VTE gyakoriságának jóval alatta marad az artériás oldal érintettsége (ATE), amely azonban szintén bármelyik érben jelentkezhet. Esetismertetések és néhány összefoglaló tanulmány érhető el, amelyek során jellegzetes-

5. táblázat. COVID-19 betegek antithrombotikus megelőzésének/kezelésének ajánlata, különös tekintettel a hazai viszonyokra

Betegcsoport	Gyógyszer, dózis	Időtartam
Járóbeteg, enyhe kórlefolyás, egyéb thrombogén tényezők nélkül	nem szükséges	–
Járóbeteg, enyhe kórlefolyás, van egyéb thrombogén tényező	a) profilaktikus adagú LMWH (1×40 mg enoxaparin; 1×0,3 ml nadroparin)	a thrombogenesis fennállta alatt
Járóbeteg, súlyosabb kórlefolyás, de a beteg nincs kórházi kezelés alatt	b) ha egyéb okból (pl. nagy testtömegindex; BMI) a gyógyszer előíratainak megfelelő nagyobb profilaktikus adag, anti-Xa kontrollal (LMWH) c) ha a beteg egyéb okból (pl. pitvari fibrilláció) antikoagulált, a kezelést folytatni kell. Gyakoribb laborkövetés: INR (VKA), veseműködés, thrombocytaszám ¹ d) heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) vagy heparinallergia esetén fondaparinux, profilaktikus adagú DOAC	
Kórházban, általános osztályon kezelt, antikoaguláns ellenjavallat hiányában	a) profilaktikus adagú LMWH, ha pl. BMI indokolja, az ajánlásnak megfelelő emelt adag b) alvadásgátló kezelés ellenjavallat: mechanikai profilaxis	az ellátás ideje alatt
Kórházban, általános osztályon kezelt fokozott thrombosis (pl. D-dimer >2× normálérték felső határa), kis vérzéses kockázattal	emelt dózisu vagy terápiás LMWH	az állapot fennállása alatt és/vagy ellenjavallat hiányában
COVID miatt kórházi felvételre került, eleve antikoagulált betegek (pl. pitvari fibrilláció miatt)	a) amennyiben állapotuk nem súlyos, és előreláthatóan nem kapnak VKA-val vagy DOAC-kal kölcsönhatásba lépő gyógyszert, szoros követés mellett maradhatnak a korábbi gyógyszerenb) egyebekben terápiás dózisu LMWH-ra állítandók át	az ellátás ideje alatt
Intenzív ellátásra, keringés- és/vagy légzéstartogatásra szoruló betegek	LMWH standard, emelt, terápiás – a trombózis és vérzéses kockázat folyamatos elemzése alapján	az intenzív ellátás időtartama alatt
Intenzív osztályról ismét általános osztályra helyezett betegek	egyéni megítélés szerint, általában standard megelőző adag	a kórházi elbocsátásig, vagy amíg egyéb kockázati tényezők fennállnak, mérlegelve a vérzéses kockázatot is
Kialakult vénás thromboembolia	terápiás (LMWH), sz.e. csökkentve (veseműködés, thrombocytopenia, vérzés stb.)	távozás után 3 hónapig, majd értékelés
Kórházból történt eltávozást követő időszak	standard, egyéni kockázatértékelés 1. DOAC, 2. VKA	VTE volt: <i>általában</i> 3 hónap VTE nem volt: nem szükséges az antikoagulálás, csak ha thrombogén tényezők ² merülnek fel

Megjegyzés:

¹A DOAC specifikus anti-Xa és -IIa hatás mérése, valamint a thrombocyt funkcióról tájékoztató PFA (Platelet Function Analyser) nem tartoznak a rutinszerűen ajánlható követési módszerek közé, az előbbieket például csak néhány centrumban érhetők el, kiértékelésük rendszerint csak heti egy alkalommal történik, és nincs pontosan megállapított terápiás tartományuk sem. Hasonlóképpen a PFA sem általánosan elérhető, csak bizonyos indukáló ágensek (adrenalin, kollagén, arachidonsav), illetve thrombocytagátlók (aszpirin) mérésére alkalmas, például az ugyancsak széles körben alkalmazott clopidogrelre nem. Így ezen módszereknek elsősorban kutatásokban, tanulmányokban lehet csak szerepük, a napi rutinellátásban nem.

²Thrombogén tényezők: tartós immobilitás, jelentős fokú elhízás, aktív daganatos betegség, thrombogén kemoterápia, korábbi thromboembolia, súlyos, kombinált veleszületett thrombophilia, antifoszfolipid-szindróma stb. (Ld. 3. táblázat Megjegyzéseit is.) Az antikoagulálás indikálása és időtartama mindig a pro- és kontratényezők együttes mérlegelésével, személyre szabottan történjen.

ség, hogy a betegek többnyire részesültek LMWH profilaxisban a tünetek felléptekor, és rendszerint jelentős társbetegségeik (pl. diabétesz, ateroszklerózis), valamint egyéb kockázati tényezők (pl. dohányzás) voltak, és a

COVID-állapot is súlyos volt. Egy 102 tanulmány 64 503 betegét magában foglaló metaanalízis az ATE gyakoriságát 3,9%-nak találta a VTE 16,1%-os előfordulásával szemben, amely előbbieket nagyobb része szívinfarktus volt [42].

A haemostasis zavar másik oldalának, a vérzésnek a megjelenése sokkal ritkább, elsősorban DIC-ben, jelentős thrombocytopeniában és csökkent fibrinogén koncentráció esetén kell vele számolni, vagy az antikoaguláns kezeléshez köthető [3]. Jellegzetesség lehet, hogy szokatlan helyen, többnyire a törzsön jelentkező haematomaként jelenik meg [38].

A világszerte egyidejűleg zajló tanulmányok arra is rámutattak, hogy jelentős különbség van az egyes rasszok között a vírus következményeiben, illetve a körlefolrás súlyosságában. Míg a thrombotikus események, különösen a pulmonaris intravaszkularis alvadás (PIC) kifejlődésének kockázata a kínaiakban alacsony, a kaukázusi rasszban több, a fekete-afrikai eredetű népességben pedig a legmagasabb, amivel a körlefolrás súlyossága is korrelál [14]. További – a mindennapi tapasztalat által is alátámasztott – észlelés az is, hogy a magas D-dimer értékek ellenére is ritka a manifeszt DIC-be átmenet, illetve, hogy azt legtöbbször profilaktikus adagú LMWH-val is meg lehet előzni – legalábbis az európai (kaukázusi) populációban nyert adatok alapján [14]. Fontos különbségre hívták fel olasz szerzők a figyelmet: nevezetesen, hogy pl. a kínai tanulmányokban megadott D-dimer cut-off értékek nem használhatók prognózisbecslésre Olaszországban, aminek egyik magyarázata lehet, hogy az ottani és az itáliai tanulmányokba bevont betegek között jelentős különbség volt a korátalagban [28].

Következtetések

- A SARS-COV-2 vírus pandémia sok szempontból egészen újszerű helyzetet teremtett, de mint általában az új kórképek felbukkanása, sok hasznosítható tapasztalatot és azok révén útmutatást is hozott – igaz, nem kis áldozatok árán – a fertőző betegségek és a haemostasis régóta ismert kapcsolata [32] jobb megismeréséhez.
- A COVID tüneteiben és kimenetelében kitüntetett szerepe van a haemostasis rendszer adta válasznak.
- A súlyos állapotok hatékony megelőzéséhez, kezeléséhez fontos a korai klinikai és laboratóriumi jelek gyors felismerése és helyes értékelése, ezekben a különféle kockázattértékelő pontrendszerek segíthetnek, leginkább azzal, hogy ne maradjon ki egyetlen fontos szempont sem.
- A gyógyszeres megelőzésben és kezelésben a tanulmányok és a tapasztalatok utat mutatnak, de konkrét esetben mindig személyre szabottan kell újra és újra dönteni.

Irodalom

- [1] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 120–128.
- [2] Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic abnormalities in COVID-19: an update. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020; 36: 616–626. <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01328-2>
- [3] Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136: 489–500.
- [4] Attia E, Fuentes A, Vassallo M, et al. Establishing a multidisciplinary taskforce to improve anticoagulation safety at a large

- health system. *Am J Health-System Pharmacy* November 1, 2021. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zzab411>
- [5] Bareille M, Hardy M, Douxfils J, et al. Viscoelastometric testing to assess Hemostasis of COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021; 10(8): 1740–1796. <https://doi.org/10.3390/jcm10081740>
- [6] Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thrombos Thrombolys.* 2020; 50: 72–81. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
- [7] ten Berg J.J *J Thrombos Thrombolys* 2021; 52: 1007–1009. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02524-1>
- [8] Bikkelli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *Am J Coll Cardiol.* 2020; 75: 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [9] Bozóky G, Ruby É, Mohos A, Bozóky I, Göcző K. Thromboembolic complications in COVID-19 patients. *Orv Hetil.* 2021; 162(43): 1710–1716.
- [10] Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19. The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(17): 1703–1712. DOI: 10.1001/jama.2021.17272.
- [11] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033–2040.
- [12] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1421–1424.
- [13] Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021; 5(3): 872–888. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
- [14] Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020; 189(6): 1044–1049. DOI: 10.1111/bjh.16749.
- [15] Gádó K, Domján Gy. A COVID-19 és a véralvadás. *Orvostovábbképző Szle.* 2020; 27(9): 50–54.
- [16] Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost.* 2020; 120(12): 1597–1628. DOI: 10.1055/s-0040-1715798.
- [17] Gerotziakas GT, Sergentanis TN, Voiriot G, et al. Derivation and validation of a predictive score for disease worsening in patients with COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020; 120(12): 1680–1690. DOI: 10.1055/s-0040-1715798.
- [18] Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open* 2017; 1: e56–e65. DOI: 10.1055/s-0037-1603929.
- [19] INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1620–1630.
- [20] Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1603–1606.
- [21] Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 05.10.2021. AWMF-Register-Nr. 113/001. Versionsnummer 6.1. <https://awmf.org>.
- [22] Kovács E, Kovács E, Kolozsvári L, et al. Koronavírus elleni oltások antithrombotikus kezelésben részesülő és vérzékeny betegek körében. *Orvostovábbképző Szle.* 2021; 28: 41–43.

- [23] Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 385: 777–789. DOI: 10.1056/NEJMoa2103417.
- [24] Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e438–e40.
- [25] Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1131–1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
- [26] Lopes RD, Barros e Silva de PGB, Furtado RHM, ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2253–2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.
- [27] Mackman N, Antoniak S, Wolberg A, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-Cov-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 2033–2044.
- [28] Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SOSET). *Blood Transfus*. 2020; 18: 167–169. DOI: 10.2450/2020.0083-20.
- [29] Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020; 55: 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
- [30] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
- [31] Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. 2020; 158(3): 1143–1163. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559.
- [32] Orosz L, Pfliegler G. Fertőző betegségek és haemostasis. *Orv Hetil*. 1990, 131: 521–524.
- [33] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1738–1742.
- [34] Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica* 2021; 106(5). DOI: 10.3324/haematol.2020.262634.
- [35] Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, management, and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA* 2020; 324(24): 2548–2549.
- [36] Roberts DM, Lévi M, McKee M, et al. COVID-19 a complex multisystem disorder. *Br Anaesth*, 2020; 25: 238–242.
- [37] Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 2020; 136(11): 1347–1350. DOI: 10.1182/blood.202008086.
- [38] Singh B, Mechineni A, Kaur P, et al. COVID-19 and bleeding at unusual locations: Report of four cases. *Hemato Transfus Cell Ther*. 2021; 43(2): 214–218. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.01.007>.
- [39] Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020; 7: 19. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
- [40] Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8): 1859–1865. DOI: 10.1111/jth.14929.
- [41] Talasz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 1903–1921.
- [42] Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021; 76(10): 970–979. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383.
- [43] Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
- [44] Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1849–1852.
- [45] Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2138–2144.
- [46] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023–1026.
- [47] World Health Organization (WHO) Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2, <https://who.int>
- [48] 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 Internal Medicine* 2020; 180(7): 934–943.
- [49] Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology* 2021; 88: 15–27. DOI: 10.1159/000512007.
- [50] Zhang S, Li Y, Liu G, et al. Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and metaanalysis. *Thrombosis Journal* 2021; 19: 91. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00343-1>

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)