

Evaluarea post externare a incidenței evenimentelor tromboembolice și a prognosticului pacienților cu Covid-19 și un nivel crescut al D-dimerilor, în absența tratamentului anticoagulant

-Protocol-

1. Introducere și motivația studiului

Infecția cu SARS-CoV-2, așa cum a fost dovedit în multiple studii, inițial post-mortem și ulterior in vivo, se caracterizează printr-un proces trombotic exuberant, caracterizat prin multipli trombi bogăți în fibrină, atât la nivelul microcirculației pulmonare, cât și la nivelul întregului teritoriu vascular. Litjos et al au arătat că toți pacienții care au primit tratament anticoagulant în doză profilactică au dezvoltat tromboze, precum și 56% din pacienții care au primit tratament anticoagulant în doză curativă [1]. Studii recente s-au concentrat asupra riscului de tromboză post externare la pacienții cu COVID-19, opinându-se asupra faptului că statusul procoagulant din cadrul infecției cu SARS-CoV-2 se poate extinde și după momentul externării; astfel, Roberts et al au arătat că în 2020, la pacienții confirmați cu COVID-19, riscul de a dezvolta un episod de tromboembolism venos la 42 de zile de la externare, comparativ cu aceeași perioadă din anul 2019, a fost 1.6 (OR = 1.6, 95% CI = 0.77 – 3.1) [2]; Patell et al au arătat că incidența cumulativă a tromboembolismului venos la 30 de zile de la externare a fost de 0.6% [3]. Într-un studiu prospectiv, care a urmărit pacienții timp de 45 de zile de la externare, Rashidi et al au arătat că deși doar o minoritate a pacienților au dezvoltat tromboembolism venos (definit ca tromboembolism pulmonar și tromboză venoasă profundă) simptomatic (0.2%), 3.3 % din pacienți au decedat pe perioada de follow-up (0.8% secundar unui infarct miocardic acut, 0.58% secundar unui accident vascular cerebral acut și 0.25% suferind deces de cauză necunoscută) [4]. Cu toate acestea, studiile antemenționate au urmărit pacienții după externare fără a determina valoarea D-dimerilor, deși există lucrări care arată că rata evenimentelor tromboembolice crește pe măsură ce valoarea D-dimerilor crește [5, 6]. Până în prezent, indicația de anticoagulare la domiciliu la pacienții externați după infecție cu SARS-CoV-2 este încă în dezbateră, existând studii care au arătat ca riscul de a dezvolta un episod trombotic este similar cu riscul de a dezvolta un episod hemoragic la pacienții externați, în ciuda absenței administrării de tratament anticoagulant [3]. În aceste condiții, considerăm că ar fi utilă evaluarea riscului tromboembolic și evoluția la pacienții care au prezentat un nivel crescut al D-dimerilor, comparativ cu pacienții care au prezentat o valoare normală a D-dimerilor, acest aspect având implicații asupra indicației de tratament anticoagulant la domiciliu și asupra outcome-ului pacienților.

2. Scopul studiului

Scopul acestui studiu este de a evalua incidența evenimentelor trombo-embolice (tromboembolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, trombi intracardiaci) și evoluția pacienților diagnosticați cu COVID-19, care la externare au prezentat o valoare peste limita superioară a normalului, comparativ cu cei care au prezentat valori normale ale D-dimerilor, și care nu au primit tratament anticoagulant la domiciliu, pe o perioadă de 6 luni.

3. Obiective

1. Incidența evenimentelor tromboembolice la 6 luni de la externare, la pacienții care prezentau o valoare crescută a D-dimerilor, comparativ cu cei care prezentau o valoare normală a D-dimerilor la externare

2. Rata mortalității la 6 luni de la externare, la pacienții care prezentau o valoare crescută a D-dimerilor, comparativ cu cei care prezentau o valoare normală a D-dimerilor la externare

3. Rata și motivul de prezentare la medicul de familie / într-un serviciu de urgență/ de spitalizare la 6 luni de la externare, la pacienții care prezentau o valoare crescută a D-dimerilor, comparativ cu cei care prezentau o valoare normală a D-dimerilor la externare

4.1. Design-ul studiului

Ne propunem un studiu observațional (de cohortă) prospectiv, multicentric, în care vor fi înrolați pacienți diagnosticați cu infecție cu SARS-CoV-2, care au fost externati fara tratament anticoagulant la domiciliu.

4.2. Subiecți

Participanții la studiu vor fi înrolați din spitale suport Covid, după completarea consimțământului informat.

4.2.1. Criterii de includere

- Infecție cu SARS-CoV-2 confirmată prin test RT-PCR sau test rapid antigenic
- Vârsta peste 18 ani
- Absența indicație de tratament anticoagulant la domiciliu

4.2.2. Criterii de excludere

- Pacienți cu neoplazie activă
- Pacienți diagnosticați cu trombofilie
- Pacienți cu boala cronică de rinichi în program de hemodializă sau dializă peritoneală
- Pacientele gravide
- Pacienți care urmează hormonoterapie

5. Catalogarea și monitorizarea pacienților

Pacienții vor fi împărțiți în 2 grupuri, în funcție de valoarea D-dimerilor: **Grupul 1** (pacienți cu o valoare crescută a D-dimerilor la externare) și **Grupul 2** (pacienți cu o valoare normală a D-dimerilor la externare). La ambele grupuri, se va realiza un bilanț, ce va consta în:

- Indicele Carlsson
- Formă Covid

- Durată spitalizare
- Doza de tratament anticoagulant primită pe parcursul internării (profilactic / curativ)
- Valoarea cea mai mare a D-dimerilor
- Valoarea D-dimerilor la externare
- Proteina C reactivă la externare.

Criteriile de încadrare a formei de boală:

- **Formă ușoară**- fără pneumonie Covid-19
- **Forma medie**- pneumonia Covid-19 (dovadă radiologică);
- **Formele severe** - definite de oricare dintre:
 - $FR \geq 30/\text{min}$;
 - $SpO_2 \leq 93\%$ (repaus);
 - $P_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg;
 - pacienți cu progresie rapidă ($> 50\%$) a modificărilor CT în 24-48 h;
- **Formele critice**- includ cazurile de:
 - ARDS/pneumonie virală severă cu necesar de IOT + VM;
 - disfuncțiile multiple de organ (MSOF);

Urmărirea pacienților se va face pe o perioadă de 6 luni, printr-un interviu telefonic (cu pacientul/cu aparținătorii), realizat de către un doctor, folosind un chestionar structurat, al cărui scop este:

- Evaluarea apariției unor evenimente tromboembolice (se va procura din biletul de externare)
- Evaluarea apariției simptomatologiei caracteristice unui episod tromboembolic (dispnee brusc instalată, durere pleuritică, sincopă, palpitații, edemațiere dureroasă a unui membru inferior, durere precordială, deficit motor brusc instalat, tulburare de vorbire brusc instalată, tulburare de echilibru brusc instalată)
- Evaluarea motivului și a ratei de prezentare la medicul de familie (motivul se va procura din anamneza pacientului/ a aparținătorilor, după caz)
- Evaluarea și motivul ratei de prezentare la un serviciu de urgență (motivul se va procura din biletul de externare)
- Evaluarea și motivul ratei de spitalizare, în afara celor pentru evenimente tromboembolice (motivul spitalizării se va procura din biletul de externare)
- Evaluarea incidenței deceselor (în cazul în care pacienții vor fi decedați pe perioada de follow-up, cauza decesului se va procura din epicriza de decedat)
- Evaluarea apariției unor factori de risc tranzitorii cu rol în dezvoltarea unui episod de tromboembolism venos (majori: intervenții chirurgicale cu durată mai mare de 30

de minute, spitalizare/imobilizare cu durată mai mare de 3 zile, cezariană și minori: intervenții chirurgicale cu durată mai mică de 30 de minute, sarcină, hormonoterapie, mobilizare redusă pe o durată mai mare de 3 zile)

- Evaluarea recomandării/inițierii tratamentului anticoagulant în perioada de follow-up

6. Protecția datelor

Studiul va fi condus conform cu regulile GDPR (*General Data Protection Regulation*) ale Uniunii Europene, aplicat din 25 Mai 2018 cu respectarea confidențialității pacientului și protecția datelor. Datele clinice și rezultatele testelor vor fi procesate și analizate utilizând coduri, așa încât să nu fie posibilă identificarea subiecților înrolați. Lista care permite identificarea subiecților va fi disponibilă numai echipei formată din personalul care realizează studiul, cu garantarea securității accesului la această listă.

7. Finanțare: Pentru desfășurarea acestui studiu nu a fost primită finanțare.

8. Conflict de interese: Investigatorii neagă conflict de interese.

Bibliografie:

1. Litjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-1746. doi:10.1111/jth.14869
2. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1347-1350. doi: 10.1182/blood.2020008086. PMID: 32746455; PMCID: PMC7483432.
3. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938. PMID: 32766883; PMCID: PMC7483433.
4. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: Prospective results from a multi-center study. *Thromb Res.* 2021 Feb;198:135-138. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.001. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33338976; PMCID: PMC7836837.
5. Lapner SLDT, Linkins AL, Bates SM et al. Positive Predictive Value of Progressively *Elevated* D-Dimer Levels in Patients with a Suspected First Deep Vein Thrombosis.. *Blood* 2012; 120 (21): 2258. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.2258.2258>
6. Choi JJ, Wehmeyer GT, Li HA, et al. D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;196:318-321. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.022