

Žilní tromboembolie nejen v době covidové – možnosti prevence

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN Praha

Společnost VIATRIS podpořila přednášku věnovanou žilní tromboembolii (VTE) v souvislosti s onemocněním covid-19. Tato infekce významně zvyšuje riziko VTE, a její výskyt tak v české populaci v době pandemie značně narostl. Tromboprotekce by měla být podávána všem pacientům hospitalizovaným s covidem-19, ale vhodná je také u vybraných pacientů se zvýšeným rizikem VTE po propuštění z nemocnice nebo při ambulantní léčbě této infekce. Diskutována je i tromboprotekce po vakcinaci. Pro domácí protekci je vhodný nízkomolekulární heparin nebo fondaparinux. Fondaparinux se uplatňuje i v léčbě vakcinací indukované trombotické trombocytopenie, která byla nově popsána po očkování proti covidu-19.

Výskyt a léčba tromboembolické nemoci

Tromboembolická nemoc (TEN) je 3. nejčastější příčina úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Její výskyt stoupá s věkem, k 60 % všech případů VTE dochází u lidí starších 65 let. TEN vykazuje sezónní variace a etnické diference. V poslední době pozorujeme nárůst její incidence v souvislosti s pandemií covidu-19, kdy se jedná o TEN sekundární etiologie indukovanou systémovým zánětem. VTE je provázena vysokým rizikem recidiv dosahujícím zhruba 10 % po 1 roce a až 30 % po 5–8 letech. Podstatné je, že jde o preventabilní onemocnění, protože máme k dispozici řadu účinných léků. Ve většině případů je TEN léčena konzervativně, u ambulantních pacientů jsou podle mezinárodních doporučení od roku 2015 preferována přímá orální antikoagulantia (DOAC), za hospitalizace se podává nízkomolekulární heparin (LMWH), který je také výlučnou léčbou u těhotných a kojících žen a u antifosfolipidového syndromu. Při flegmázii je indikována katétre řízená trombolýza (CDTL – catheter directed thrombolysis), která je spojena s vysokou účinností, ale větším rizikem krvácení. U hemodynamicky destabilizujících plicních embolií se používá celková trombolýza. Prevence a léčba trombotických komplikací je také vedle antivirové a imunosupresivní/protizánětlivé léčby součástí péče o pacienty s covidem-19.

Rizikové faktory žilní tromboembolie

Rizikové faktory VTE lze rozdělit do 6 kategorií. Mezi „fyzilogické“ faktory patří dehydratace, obezita s BMI ≥ 30 kg/m² a těhotenství.^{1,2} Vaskulární rizikové faktory zahrnují varixy,² trombofilie,³ VTE v osobní anamnéze nebo u příbuzného² a cévní anomálie. Rizikovým faktorem VTE je i chirurgický zákrok v celkové anestezii trvajícím > 30 minut⁴ a hospitalizace na JIP.¹ Do 4. kategorie spadají onemocnění, jako je aktivní nádorové onemocnění, aktivní autoimunitní onemocnění, zánětlivé onemocnění střev⁴ nebo také chronické srdeční selhání, respirační insuficience, arteriální tromboza¹ a onemocnění covid-19. Z léků zvyšuje riziko VTE hormonální substituční léčba, léčba nádorového onemocnění a antikoncepce obsahující estrogen.¹ Do poslední kategorie řadíme

další rizikové faktory, jako věk nad 60 let,² podstatné snížení mobility,¹ dálkový let⁴ a tzv. PC trombozu u hráčů internetových her.

Covid-19 a žilní tromboembolie

Žilní tromboembolická nemoc je při covidu-19 přítomna častěji než u jiných infekcí. Trombotické příhody v tepenném řečišti byly během prvního roku pandemie popsány v ČR asi u 5 % nemocných s těžším průběhem. Jednalo se převážně o infarkt myokardu, ischemické mozkové příhody či uzávěry periferních tepen. Žilní tromboembolické příhody se vyskytují až u třetiny všech hospitalizovaných pro covid-19, přičemž dominující manifestací je plicní embolie.^{5,6} Rozsáhlá metaanalýza 47 studií publikovaná v roce 2021 ukázala prevalenci hluboké žilní trombozy u pacientů s těžkým průběhem covidu-19 dosahující 27 % a prevalenci plicní embolie 32 % s vyšším výskytem u pacientů na JIP.⁷ V etiopatogenezi žilní trombozy při covidu-19 se uplatňuje vlastní zánět, tj. uvolnění prokoagulačně působících reaktantů akutní fáze (např. C-reaktivního proteinu, fibrinogenu), aktivace trombocytů, poškození endoteliální výstelky při virové infekci, invazivní cévní přístupy a oblenění krevního toku při pobytu na lůžku a dehydrataci. V důsledku pandemie covidu-19 je tedy třeba počítat s výrazným nárůstem incidence VTE. Po zohlednění incidence VTE před pandemií covidu-19, počtu hospitalizovaných a zemřelých pacientů s covidem-19 za 1. rok pandemie a výskytu VTE zhruba 30 % u nemocných s těžkým průběhem této infekce lze vypočítat absolutní nárůst počtu případů za rok v ČR o 40 200.^{7–9} Otázkou zůstává, u kolika pacientů se objevila žilní tromboembolie při ambulantní léčbě, po propuštění z hospitalizace pro covid-19 a po vakcinaci.

Diagnostika VTE je u pacientů s covidem-19 stejná jako u osob bez této infekce. Základem zůstává duplexní ultrasonografie, zejm. pro záchyt klinicky němých forem. Je ale spojena s několika problémy: D-dimery a jejich elevace nejsou u pacientů s covidem-19 spolehlivou známkou trombozy/embolie, obavy z transportu nemocných vedou k menší frekvenci zobrazovacích vyšetření a nález zatížení pravé komory při echokardiografii není specifickým nálezem pro plicní embolii.

Kazuistiky

Ambulantně léčená pacientka s covidem-19

Žena narozená v roce 2003 byla v lednu 2020 léčena pro ileofemorální trombózu. Akutně podstoupila CDTL s perkutánní transluminální angioplastikou (PTA) a stentingem ilické žíly. Následně užívala 1 rok LMWH. V lednu 2021 jí byla antikoagulační léčba vysazena. V únoru 2021 prodělala tato žena covid-19 s lehkým průběhem. Léčila se doma, tromboprolaxe jí nebyla nasazena. V březnu 2021 byla hospitalizována pro opakovanou ileofemorální trombózu v levé dolní končetině. Popsán byl trombotický uzávěr vena femoralis communis a pánevních žil vlevo. Pacientka podstoupila lokální trombolýzu a PTA a postižené žilní řečiště bylo zprůchodněno. Při kontrole na začátku dubna byly průchodné i původně implantované stenty. Nerozvinuly se známky posttrombotického stavu.

Hospitalizovaný pacient se středně těžkým průběhem covidu-19

Muž narozený v roce 1966 měl v anamnéze distální žilní trombózu v levé dolní končetině v roce 2008. Jeho komorbiditami byly nevýznamné. V prosinci 2020 u něj byla diagnostikována infekce covid-19, která měla středně těžký průběh. Pacient byl hospitalizován a během pobytu v nemocnici mu byla podávána tromboprolaxe LMWH, která byla při propuštění ukončena. V lednu 2021 se u pacienta objevil otok levé dolní končetiny. Zjištěná femoro-popliteální trombóza byla zprvu léčena ambulantně, při progresi trombu do pánevních žil byl pacient odeslán k hospitalizaci. Angiografie ukázala uzávěr pánevních žil vlevo bez patrných kolaterál. Pacient podstoupil lokální žilní trombolýzu trvající 48 hodin a plastiku vena femoralis communis a vena iliaca communis. Finální flebografie před ukončením trombolýzy ukázala rekanalizaci, ale nástěnné defekty náplně vena iliaca externa a vena iliaca communis a reziduální trombus ve vena cava inferior. Byl proto implantován dočasný kavální filtr. Pacient byl propuštěn s dlouhodobou antikoagulační medikací.

Obě kazuistiky popisují pacienty, kteří nebyli dobře zajištěni tromboprolaxí v souvislosti s onemocněním covid-19 při ambulantní léčbě nebo po propuštění z nemocnice, a rozvinuly se u nich žilní trombotické komplikace.

Tromboprolaxe u pacientů s covidem-19

Infekce covid-19 je spojena s hyperkoagulačním stavem, který byl doložen vzestupem fibrinogenu, D-dimerů, faktoru VIII, mírným prodloužením protrombinového času (PT) a aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) a odchylkami v počtu trombocytů. Riziko TEN je u nemocných s covidem-19 výrazně zvýšeno, a to zejména při hospitalizaci na JIP. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) se objevuje vzácně. U hospitalizovaných s infekcí covid-19 je třeba stanovit krevní obraz, PT, aPTT, fibrinogen a D-dimer. U ambulantních pacientů není vyšetření hemokoagulace indikováno. Chronická antitrombotická léčba (antikoagulancia/antiagregancia) se pacientům s covidem-19 ponechává. Profylaxe VTE se podává při komplikovaném průběhu

infekce a za hospitalizace. Lze použít LMWH nebo fondaparinux 2,5 mg s.c. Standardní zobrazovací metody jsou vhodné až při podezření na VTE, nikoliv preventivně. Důležitý je individuální přístup po propuštění pacienta z nemocnice a u osob s covidem-19 léčených ambulantně, a to dle kontextu rizika VTE a rizika krvácení. V léčbě žilní trombózy / plicní embolie se podává plná dávka antikoagulancia, trombolýza jen u život ohrožujících stavů. Ambulantní nemocní se léčí obvyklým způsobem – LMWH, DOAC.⁶

Tromboprolaxe u covidu-19 a její rozsah je stále diskutované téma. Profylaxe VTE je doporučena pro všechny hospitalizované. Dosud probíhají studie, které porovnávají standardní a intermediární dávky LMWH. Plná antikoagulační medikace se podává u pacientů s mimotělním oběhem (ECMO). Stále nejasný je rozsah a trvání tromboprolaxe u ambulantně léčených pacientů s covidem-19 a po očkování. Vždy je třeba porovnat riziko krvácení a riziko trombózy.¹⁰

V průzkumu, který proběhl na jaře 2020 a zahrnoval 4 906 hospitalizovaných pacientů s covidem-19 průměrného věku 62 let, byla podávána tromboprolaxe po propuštění u 13,2 %. Tromboprolaxe vedla k významnému snížení výskytu žilních i arteriálních tromboembolií o 46 %.¹¹ Identifikovány byly i nepříznivé prediktory tromboembolických žilních příhod. Zahrnují pokročilý věk, zvýšené kardiovaskulární riziko, chronické onemocnění ledvin, skóre VTE dle IMPROVE-DD VTE ≥ 4 a předcházející pobyt na JIP.¹ Tyto prediktory lze použít při rozhodování o podávání tromboprolaxe po propuštění z nemocnice nebo při ambulantní léčbě covidu-19. Skóre rizika vzniku TEN dle IMPROVE VTE zahrnuje:

- anamnézu žilní trombózy/plicní embolie – 3 body,
- známou trombofilii – 2 body,
- parézu/plegii končetiny – 2 body,
- aktivní maligní onemocnění – 2 body,
- pobyt na JIP – 1 bod,
- plnou imobilizaci delší než 1 den – 1 bod a
- věk nad 60 let – 1 bod.

Při skóre ≥ 4 body je riziko vzniku TEN považováno za zvýšené.

Česká angiologická společnost (ČAS) a Česká internistická společnost (ČIS) vydaly v březnu 2021 společné stanovisko k profylaxi vzniku TEN v souvislosti s onemocněním covid-19. Je dostupné na webových stránkách www.angiology.cz, www.cisweb.cz a www.csth.cz. Jak uvádějí, pacienti s covidem-19 léčení ambulantně nebo po propuštění z nemocnice, kteří mají skóre IMPROVE VTE ≥ 4 , by měli užívat LMWH nebo fondaparinux.

Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) je již řadu let používaná synteticky vyráběná malá molekula, která funguje jako nepřímý selektivní inhibitor faktoru Xa. Jeho farmakokinetický profil umožňuje podání jedné denní fixní dávky bez nutnosti monitorace. Účinek fondaparinuxu byl ověřen v řadě studií. Profylaktická dávka je 2,5 mg 1x denně u ortopedických operací či u vysokého rizika VTE v interních indikacích. Na základě výsledků studií Aspire, Michelangelo OASIS-5, Michelangelo OASIS-613-15 je indikován v léčbě akutních žilních trombóz, včetně trombóz komplikovaných

plicní embolizací, povrchové tromboflebitidy a akutních koronárních syndromů. Terapeutická dávka v léčbě flebotrombózy a plicní embolie dle studie Matisse-DVT a Matisse-PE16 je 7,5 mg 1x denně. Fondaparinux byl schválen na základě výsledků dvojité zaslepené randomizované placebo kontrolované studie ARTEMIS,¹² která zahrnovala 839 pacientů převážně s akutní respirační infekcí. Fondaparinux v porovnání s placebem významně snížil výskyt TEN (5,6 % vs. 10,5 %), symptomatických TEN (0 % vs. 5 %) i celkovou mortalitu (3,3 % vs. 6,0 %) při srovnatelném výskytu krvácení (0,2 % vs. 0,2 %). Na základě výsledků této studie je dle SPC fondaparinux indikován v prevenci VTE u dospělých pacientů s interním onemocněním, u kterých se usuzuje na vysoké riziko VTE a kteří jsou nepohybliví kvůli akutní chorobě, jako je např. srdeční selhávání, akutní respirační onemocnění anebo akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění. Proto je možné využívat fondaparinux v profylaxi TEN u infekce covid-19. Předepisovat ho mohou praktičtí lékaři i internisté, je cenově dostupný (cena léčby: 74 Kč/den + 10 Kč doplatek pacienta) a je připraven pro jednoduchou autoaplikaci.

Doporučení pro profylaxi a léčbu TEN u pacientů s covidem-19

Podle současných doporučení WHO¹⁷ je pro tromboprofylaxi VTE u nemocných s covidem-19 vhodný enoxaparin 40 mg s.c. 1x denně, fondaparinux 2,5 mg 1x denně, nebo nefrakcionovaný heparin (UFH) 5000 IU s.c. 2x denně. Enoxaparin je třeba dávkovat podle renální funkce a tělesné hmotnosti. Pro prodloužení profylaxe až po dobu 45 dní po propuštění z nemocnice je doporučen LMWH, fondaparinux, nebo DOAC. Vždy je třeba posoudit riziko VTE a riziko krvácení. V případě kontraindikace antikoagulační medikace je doporučena mechanická profylaxe.

V léčbě VTE v souvislosti s onemocněním covid-19 doporučuje WHO podávat plnou antikoagulační medikaci ve standardních dávkách, zejména LMWH, fondaparinux, popř. UFH za hospitalizace, DOAC pro dlouhodobou léčbu. Preferována je léčba v domácím režimu. Větší zdrženlivost panuje ohledně implantace kaválních filtrů a provádění trombolýzy (CDTL). Rovněž léčba plicní embolie u covidu-19 má probíhat podle mezinárodních platných doporučení.

Vakcinací indukovaná trombotická trombocytopenie

V souvislosti s očkováním proti covidu-19 se objevila nová jednotka – tzv. vakcinací indukovaná trombotická trombocytopenie (VITT). VITT je způsobena protilátkami (IgG), které reagují s destičkovým faktorem 4 (PF4), čímž dochází k aktivaci trombocytů. Trombocytární

aktivace, a pravděpodobně i aktivace dalších buněk, např. neutrofilů, výrazně stimuluje koagulační systém. Stav nemá souvislost s podáním heparinu. Žilní trombóza se může objevit v typických lokalizacích, jako jsou dolní končetiny, včetně následné plicní embolie, ale častěji se vyskytuje v atypických místech zahrnujících splachnické řečiště (splenické, mezenterální, portální vény), adrenální, cerebrální a oftalmické vény. Možná je i arteriální trombóza, která může vést k infarktu a periferní tepenné okluzi. Česká společnost pro trombózu a hemostázu (ČSHT) publikovala na svých webových stránkách diagram pro diagnostiku a léčbu VITT dle prozatímních doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu.¹⁸ U pacientů s nově vzniklými projevy tromboembolické příhody za 4–28 dní po podání očkovací látky proti covidu-19 výrobců AstraZeneca nebo Johnson a Johnson je doporučeno zobrazovací vyšetření podle lokalizace dominujících příznaků a krevní obraz. VITT je pravděpodobná při prokázání trombózy a počtu trombocytů $<150 \times 10^9/l$. U těchto pacientů se provádí vyšetření koagulace a stanovení protilátek proti PF4 metodou ELISA. Diagnóza VITT je potvrzena při pozitivitě těchto protilátek.

Terapeuticky se podávají i.v. imunoglobuliny (IVIG, 0,5–1 g/kg denně po dobu 2 dnů). Je-li počet trombocytů $<50 \times 10^9/l$, jsou doporučeny kortikosteroidy, je-li $>50 \times 10^9/l$ a pacient nemá projevy závažného krvácení, jsou vhodná neheparinová antikoagulantia (fondaparinux, argatroban, DOAC). Doporučena je konzultace s odborníkem na trombózu a hemostázu. Pokud i při podávání IVIG a kortikosteroidů přetrvává počet trombocytů $<30 \times 10^9/l$, je na místě časná výměnná plazmaferéza.

Závěr

Profylaxe VTE v souvislosti s onemocněním covid-19 by měla být podávána u hospitalizovaných pacientů a zvažena také po jejich propuštění a u ambulantních nemocných s rizikem VTE či s těžším průběhem infekce. Doporučen je LMWH nebo fondaparinux v preventivních dávkách. Nebylo prokázáno, že je nutné rutinně podávat vyšší dávky než v běžné profylaxi.

Riziko vzniku trombózy spojené s vakcinací proti covidu-19 je srovnatelné s rizikem trombotických komplikací v běžné populaci, nicméně vhodné je individuálně posoudit perivakcinační tromboprofylaxi žilní trombózy / plicní embolie po dobu zhruba 10 dní fondaparinuxem, LMWH, popř. DOAC, pokud je přítomna pozitivní anamnéza VTE, obezita s BMI $>35 \text{ kg/m}^2$, aktivní maligní onemocnění, významná hereditární trombofilie či disponující vážná komorbidita.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Venous thromboembolism in over 16 s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Aug 13. PMID: 32924386.
2. Leng G, Rawlins M, Page M. Commentary: NICE—setting clinical standards. BMJ. 2007 May 19;334(7602):1054-1055.
3. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfus. 2011 Apr;9(2):120-138.
4. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2019 Nov 1;40(42):3453-3455.

5. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Nov;19(11):1397-1413.
6. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit. Cor Vasa 2020;62(Suppl.1):22-26.
7. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med. 2021 Aug;26(4):415-425.
8. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular

INZERCE

INZERCE

Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Jan;61(1):9–82.

9. Hirmerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup ČAS ČLS JEP, aktualizace 2020. Dostupné na https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/guidelines/DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf (navštíveno 16. 1. 2022).

10. Kyriakoulis KG, Kollias A, Kyriakoulis IG et al. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: Systematic Review of National and International Clinical Guidance Reports. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021 Aug 24.

11. Giannis D, Allen SL, Tsang J et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021 May 20; 137(20):2838–2847.

12. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006 Feb 11;332(7537):325–329.

13. Mehta SR, Steg PG, Granger CB et al; ASPIRE Investigators. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation.* 2005 Mar 22;111(11):1390–1397.

14. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb;8(2):243–249.

15. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1519–1530.

16. Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest.* 2005 Mar;35 Suppl 1:27–32.

17. Ramacciotti E, Macedo AS, Biagioni RB, Caffaro RA, Lopes RD, Guerra JC, Orsi FA, Marques MA, Tafur AJ, Caprini JA, Nicolaides A, Carter CA, Filho CC, Fareed J. Evidence-Based Practical Guidance for the Antithrombotic Management in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) in 2020. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec; 26:1076029620936350.

18. Prozatímní doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu pro diagnostiku a léčbu vakcínou mediované imunitní trombotické trombocytopenie vyvolané vakcínou proti sars-cov-2 (aktualizace 20. dubna 2021 viz www.isth.org). Dostupné na: https://csth.cz/wp-content/uploads/2021/05/CSTH_ISTH_VITT_Guidance_2_2021-04-23_logo_1.pdf (navštíveno 16. 1. 2022).