

Enoxaparin dosage and incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19

Objective: COVID-19 is associated with a high risk of thromboembolic disease (VTE) and this risk is further increased in critically ill patients. Elevated D-dimer levels are a predictor of severe COVID-19 disease. Data on the incidence of VTE, mortality of critically ill patients with COVID-19, and its association with the dose of prophylactic anticoagulation in Czechia have not been published. We performed a retrospective analysis of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. The primary endpoint was new-onset deep vein thrombosis during ICU stay. Secondary objectives were incidence of pulmonary embolism, venous thromboembolism (deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism), number of episodes of major bleeding, ICU length of stay, ICU lethality, 28-day, 90-day, and 180-day lethality, and duration of artificial pulmonary ventilation.

Design: retrospective observational study.

Setting: Intensive care units of a large general hospital.

Material and methods: We performed a retrospective analysis of medical records of patients hospitalized for COVID-19 in 4 intensive care units of a large general hospital between September 2020 and April 2021. Patients meeting the following inclusion criteria were included for analysis: age at least 18 years, principal diagnosis of COVID-19, length of stay in the ICU at least 72 hours, and absence of VTE on ICU admission.

Results: A total of 44 cases (13.3%) of new-onset VTE were identified. A total of 9 patients were diagnosed with pulmonary embolism, 31 patients with deep vein thrombosis, and 4 patients with deep vein thrombosis concomitant with pulmonary embolism. 274 patients received a standard prophylactic dose of enoxaparin, and 56 patients received intermediate or therapeutic doses. ICU, 28-day, 90-day, and 180-day mortality rates were 27%, 32%, 44%, and 47%, respectively. Mortality was not significantly associated with anticoagulant dose. There was a significant association between D-dimer levels and mortality.

Conclusion: The incidence of VTE found in a cohort of critically ill patients with COVID-19 was high. Elevated D-dimer levels were associated with 30-day, 90-day, and 180-day mortality. Increased dosing of low-molecular-weight heparin was not associated with a lower incidence of thromboembolism or lower mortality and cannot be recommended.

Key words: covid-19, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, D-dimer, anticoagulant, mortality.

Úvod

Hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie (PE) u kriticky nemocných měly za poslední dvě dekády setrvale klesající incidenci [1]. Tento příznivý trend se změnil s nástupem nemoci covid-19. Covid-19 je spojen s vystupňovanou inflamací a trombózou, jejichž důsledkem je vysoké riziko VTE [2, 3]. Riziko VTE je nejvyšší u pacientů s těžkým průběhem covidu-19 vyžadujícím intenzivní péči. Bylo prokázáno, že u pacientů s covidem-19 je biomarker trombózy (D-dimer) nezávislým prediktorem nejen trombózy, ale i respiračního selhání a smrti [4]. Výzkum léčby nemoci covid-19 se tak zaměřil mimo jiné na modulaci prokoagulačního fenotypu vyšším dávkováním preventivně podávaných antikoagulantů, obvykle nízkomolekulárního heparinu (LMWH) [5–9]. Data o incidenci VTE a asociaci trombózy a letality kriticky nemocných s covidem-19 v České republice nebyla v dostupných zdrojích nalezena. Proto jsme provedli retrospektivní analýzu nemocných s covidem-19 přijatých na pracoviště intenzivní péče. Primárním cílem bylo zjištění incidence nově vzniklé hluboké žilní trombózy během pobytu na JIP. Sekundárními cíli bylo zjištění incidence plicní embolie a žilního tromboembolismu (hluboká žilní trombóza anebo plicní embolie), počtu epizod závažného krvácení, doby pobytu na JIP, letality na JIP, 28denní, 90denní a 180denní letality a doby trvání umělé plicní ventilace.

Soubor a metoda

Provedli jsme retrospektivní analýzu zdravotnické dokumentace pacientů s covidem-19 hospitalizovaných na 4 jednotkách intenzivní

péče krajské nemocnice v době mezi zářím 2020 a dubnem 2021. Pro analýzu byli zařazováni pacienti splňující následující zařazovací kritéria: věk minimálně 18 let, hlavní diagnóza covid-19, hospitalizace na JIP a absence VTE při příjmu na JIP definovaná jako negativní kompresní ultrazvukový test při příjmu na JIP a absence klinických známek PE nebo negativní CT angiografie plicnice. Vyloučení byli pacienti se známou akutní hlubokou žilní trombózou nebo plicní embolií a umírající pacienti s dokumentovaným předpokládaným úmrtím do 48 hodin od příjmu na JIP.

Charakteristika souboru a rizikové faktory VTE

Z dokumentace byly zaznamenány, resp. kalkulovány základní charakteristiky: věk, pohlaví, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, body-mass index (BMI) a tělesná hmotnost a dále údaje spojené se zvýšeným rizikem VTE (upraveno dle [1]): diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, ischemická cévní mozková příhoda, kouření, chronické plicní onemocnění, trombofilie, žilní tromboembolismus, malignita, umělá plicní ventilace se zajištěnými dýchacími cestami intubací nebo tracheostomií během pobytu na JIP.

Diagnostika žilního tromboembolismu

Součástí standardního postupu při léčbě pacientů s covidem-19 byl kompresní ultrazvukový test (UCT) provedený do 48 hodin od příjmu na JIP a dále pravidelně 2x týdně až do propuštění pacienta z JIP.