

Procoagulatio, hypercoagulatio és fibrinolysis „shut down” kimutatása ClotPro[®] viszkoelasztikus tesztek segítségével COVID-19-betegekben

Zátróch István dr.¹ ■ Smudla Anikó dr.²
Babik Barna dr.³ ■ Tánczos Krisztián dr.⁴ ■ Kóbori László dr.²
Szabó Zsuzsanna dr.¹ ■ Fazakas János dr.²

¹Uzsoki Utcai Kórház, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

⁴Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet, Sopron

Bevezetés: Nemzetközi tapasztalatok alapján a COVID-19-fertőzött, kórházban kezelt betegek több mint 30%-ában vénás, artériás és microvasculáris thrombosis, disszeminált intravasculáris véralvadási zavar, illetve thromboembolia alakul ki. Ennek laboratóriumi jellemzői a magas D-dimer- és fibrinogénszint, valamint a megnyúlt prothrombinidő és aktivált parciális thromboplastinidő.

Módszer: Az esetbemutatók során intenzív osztályon kezelt, COVID-19-fertőzött betegek (n = 3) ClotPro[®] trombolasztométeres (EX-test, IN-test, FIB-test, RVV-test és TPA-test) eredményeit értékeltük a klinikai állapottal összefüggésben.

Eredmények: A ClotPro[®]-paraméterek procoagulatiót, hypercoagulatiót, fibrinolysist vagy annak „shut down” megnyilvánulását jelezték, és összhangban voltak a hagyományos alvadási tesztekkel, illetve a kompenzált disszeminált intravasculáris coagulopathia meghatározásával.

Következtetés: Eredményeink magyarázatot adhatnak a vénás thromboemboliás szövődményekre, támogatják a terápiás alvadásgátló kezelés és a trombocitaaggregáció-gátlás fontosságát. A gyógyszer típusának, adagolási algoritmusának, optimális időtartamának meghatározásához intervenciós klinikai vizsgálatok szükségesek, ezek engedélyezése folyamatban van.

Orv Hetil. 2020; 161(22): 899–907.

Kulcsszavak: COVID-19, thromboemboliás szövődmények, hypercoagulatio, fibrinolysis „shut down”, ClotPro[®]

Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro[®] viscoelastic tests in COVID-19 patients

Introduction: International data indicate that arterial, venous and microvascular thrombosis or disseminated intravascular coagulation occur in more than 30% of hospitalized patients with COVID-19. This condition is characterized by high levels of D-dimer and fibrinogen, prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time.

Method: Blood samples from three COVID-19 patients treated in a Hungarian intensive care unit were collected and analyzed with ClotPro[®] tests. EX-tests, IN-test, FIB-tests, RVV-tests, and TPA-tests were performed. The results were interpreted with respect to the clinical condition of the patients.

Results: Procoagulation, hypercoagulation and either fibrinolysis or a “shut down” phenomenon of the fibrinolytic process were found with ClotPro[®]. The ClotPro[®] parameters were consistent with the conventional coagulation tests and corresponded with the criteria of non-overt disseminated intravascular coagulation.

Conclusion: These findings encourage further investigations to elucidate the underlying pathophysiology of thromboembolic events in COVID-19 patients and may support the introduction of full dose anticoagulation with or

without antiplatelet therapy. Interventional clinical trials may be helpful in defining the appropriate drug(s), for this purpose, the algorithms of administration, and the optimal duration of therapy. At present, the authorization of a clinical trial that attempts to answer these questions is in progress.

Keywords: COVID-19, thromboembolic complication, hypercoagulation, fibrinolysis “shut down”, ClotPro®

Zátroch I, Smudla A, Babik B, Tánczos K, Kóbori L, Szabó Zs, Fazakas J. [Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro® viscoelastic tests in COVID-19 patients]. *Orv Hetil.* 2020; 161(22): 899–907.

(Beérkezett: 2020. április 27; elfogadva: 2020. április 28.)

Rövidítések

AC/PC = (assist control/pressure control) nyomástámogatott/nyomáskontrollált lélegeztetés; APRV = (airway pressure release ventilation) fordított arányú, nyomáskontrollált, kötelezően intermittáló lélegeztetési mód; APTI = aktivált parciális thromboplastinidő; ATIII = antithrombin-III; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = (C-reactive protein) C-reaktív protein; CT = (clotting time) aladási idő; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; CVVHDF = (continuous veno-venous hemodiafiltration) folyamatos venovenosus haemodiafiltratio; DIC = (disseminated intravascular coagulation) disszeminált intravasculáris coagulopathia; DNS = dezoxiribonukleinsav; ESBL = (extended-spectrum beta-lactamase) széles spektrumú béta-laktamáz; FDP = (fibrin degradation products) fibrindegradációs produktum; ISTH-SIC = (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Sepsis-Induced Coagulopathy) a Thrombosis és Haemostasis Nemzetközi Társaság szépszis indukálta coagulopathiás pontrendszere; LMWH = (low-molecular-weight heparine) kis molekulású heparin; LT = (lysis time) fibrinolízisidő; MCF = (maximum clot firmness) maximális alvadékerősség; ML = (maximum lysis) maximális fibrinolízis; NE = nemzetközi egység; PAI-1 = (plasminogen activator inhibitor-1) plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PCT = (procalcitonin) procalcitonin; PFNA = (proximal femoral nail antirotation) proximális antirotációs combcsontszeg; PI = prothrombinidő; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; tPA = (tissue plasminogen activator) szöveti plazminogénaktivátor; uPA = (urokinase-type plasminogen activator) urokináz típusú plazminogénaktivátor

A SARS-CoV-2-fertőzés miatt az egészségügy – ezen belül is az intenzív terápia – jelentős, a korábbiakhoz képest más kezelési szemléletet igénylő kihívásokkal néz szembe. Európán belül, elsősorban Olaszországban, kifejezetten magas, 16% volt a járvány eddigi szakaszában az intenzív osztályos ellátást igénylők aránya, ezen belül is kiemelkedően magas volt a többszervi támogatást igénylők száma [1]. Nemzetközi tapasztalatok alapján a fertőzött, kórházban kezelt COVID-19-betegek több mint 30%-ában alakul ki vénás, artériás és microvascularis thrombosis, illetve thromboembolia, amely magasabb halálozási arányhoz vagy gyógyulás esetén maradandó

egészségkárosodáshoz vezethet [2]. A COVID-19-fertőzés súlyosságával arányosan a haemostasis új egyensúlyi állapotba kerül, ez globális szinten érinti mind a hat véralvadási alafolyamatot. Az új egyensúly rendkívül bizonytalan, és részleteiben még teljesen nem ismert. A túltriggerelt véralvadás, a serkentők-gátlók aránytalansága, a részben az alacsony vagy túl magas szubsztátum-tartalmak mind szerepet játszanak a kóros alvadás kialakulásában [3, 4]. Továbbá endothelialis szinten csökken a véráramlás, illetve sérül az endothel komplex szabályozófunkciója – a kérdés csak ennek mértéke azon betegeknél, akik jelentős részénél van különböző eredetű microangiopathia [5]. Az észlelt hypovolaemia, hypoxaemia, hypotensio, valamint a magas légúti lélegeztetési nyomások, illetve a következményes szisztémás gyulladás talaján akár többször is kialakuló citokinvihar rövid idő alatt a haemostasis labilis egyensúlyának összeomlásához vezethet. Ez a diszregulált egyensúlyzavar az adott szervtől függően thrombosishoz és/vagy vérzéshez vezethet. Ezért a COVID-19-betegek haemostasisának szoros kontrollja elengedhetetlen [5]. Esetenként a vírusfertőzés az általa leginkább érintett szervekből (tüdő, vese, máj vagy köztiagy) áttérjedhet a többi szervre, ezáltal tovább súlyosbítva a kialakuló többszervi elégtelenséget [6]. A betegség így kialakuló progressziójában is fontos szerepet játszhat a procoagulatio, a hypercoagulatio és a fibrinolysis vagy annak „shut down” megnyilvánulása. Már a járvány kezdeti szakaszában rámutattak arra, hogy a haemostasisváltozások összefüggést mutatnak a betegség súlyosságával, de érdekes módon a dekompenzált disszeminált intravasculáris coagulopathia képe nem volt jellemző [4, 7]. Ugyanakkor egyes haemostasisparamétereket, mint az alacsony thrombocytaszámot, a megnyúlt aktivált parciális thromboplastinidőt (APTI) és az emelkedett D-dimert a kedvezőtlen kimenetel prognosztikai jeleként tartják számon [7, 8].

Klok és mtsai három centrumban 184, intenzív osztályos, COVID-19-tüdőgyulladás miatt kezelt betegnél standard adagú, kis molekulású heparinos (LMWH) alvadásgátlást alkalmaztak, s egyhetes megfigyelési időszakban kumulatíván 31%-ban észleltek thromboticus eseményt: 3,7%-ban volt artériás thrombosis (stroke), a többi a vénás rendszert érintette, ebből 81%-ban tüdőembolia is kialakult. Prediktív értékűnek tartották a pro-

thrombinidő (PI) és az APTI megnyúlását, és minden beteg esetében javasolták az emelt adagú LMWH-kezelést még evidencia hiányában is [2]. *Tang és mtsai* 183, COVID-19-pneumonitis esetében kifejezett PI-, APTI-megnyúláson kívül magas D-dimert, fibrinogénszintet és a fibrindeggradációs produktum (FDP) emelkedését találtak, illetve 70–80%-os antithrombin-III (ATIII)-szinteket. Az elhunytak 71,4%-ánál akut disszeminált intravasculáris coagulopathia (DIC) alakult ki már a negyedik kezelési napon, míg ez az arány a túlélőknél csak 0,6% volt [4]. *Gralinski és mtsai* már 2013-ban beszámoltak a SARS-koronavírus-fertőzésekben az urokináz típusú plazminogénaktivátor (uPA) szabályozási zavaráról, mely összefüggést mutatott a súlyosabb tüdőelváltozásokkal. Ezekben az esetekben a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) védőhatású volt [9]. *Tang és mtsai* egy másik közleményben azt találták, hogy a négy pontot meghaladó, szepszis indukálta alvadászavar-pontszámmal (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Sepsis-Induced Coagulopathy, ISTH-SIC), illetve a jelentősen megemelkedett D-dimerrel (>3 mg/l)

rendelkező beteg esetén a korai alvadászátló kezelés javította a kimenetelt, az LMWH-kezelés csökkentheti a 28 napos halálozást [10]. *Panigada és mtsai* 24, COVID-19 interstitialis tüdőgyulladás miatt kezelt betegen trombelasztográfiával (TEG®) végeztek vizsgálatokat, amelyek hypercoagulatiót igazoltak gyakran fibrinolysis hiányával, konvencionális laborvizsgálatokkal igazolt magas fibrinogén-, VIII-faktor- és Von Willebrand-szintek mellett [3].

Összefoglalva, a véralvadás aktiválódása, a thrombosis, az embolisatio fontos patogenetikus tényezők a COVID-19 során. Az eddig megjelent közlemények a fent részletezett haemostaticus változásokat többnyire konvencionális laboratóriumi paraméterekkel közzétették, viszkoelasztikus véralvadási tapasztalatok viszont egyelőre csak az első generációs TEG®-gel vannak.

Ugyanakkor a betegágy mellett használható, 3. generációs ClotPro® készülékkel (1. táblázat) nyert információk további hasznos adatokkal szolgálhatnak a zajló véralvadási zavar megismeréséhez, mellyel a jelenlegi szakmai ajánlásokat kiegészítve [1] hozzájárulhatnak a

	Rövid kórtörténet	Laboratóriumi eredmények ClotPro® alkalmazásával
1. beteg: 62 éves ♂	<p>Autóbaleset (03. 06.): Sorozat-bordatörés, tibia condylus törés ⇒ konzervatív kezelés + enoxaparin 1 × 80 mg</p> <p>Gázcsereszavar (03. 24.) ⇒ pulmonalis microembolisatio? ⇒ enoxaparin 2 × 80 mg, O₂-terápia</p> <p>Láz (03. 27.) ⇒ COVID-19-PCR pozitív (03. 28., 04. 06., 04. 14.) ⇒ O₂, klorokin, azitromicin, immunszuppresszió ↓ (csak prednizolon)</p> <p>A légzési elégtelenség romlása (04. 01.) + láz + zavartság + stabil keringés ⇒ ITO, O₂-terápia</p> <p>CT-angiográfia (04. 06.) ⇒ pneumonia l.u. + jobb pulmonalis főtróns inkomplett emboliája ⇒ terápiás dózisu enoxaparin 2 × 80 mg</p> <p>ITO-emisszió (04. 11.)</p>	<p>04. 11.</p> <p>Fvs (G/l) 5,56</p> <p>Lymph (G/l) 1</p> <p>NLR 4,1</p> <p>Thr (G/l) 253</p> <p>CRP (mg/l) 21,4</p>
2. beteg: 84 éves ♀	<p>Pangásos szívégtelenség (03. 25.) ⇒ kórházi felvétel</p> <p>Stroke (03. 26.): beszédzavar, bal felső végtagi paresis ⇒ apixaban 2 × 5 mg ⇒ javulás</p> <p>COVID-PCR pozitív (04. 09., 04. 16., 04. 22.)</p> <p>Mellkasröntgen (04. 10.): pneumonia l.d.</p> <p>Légzési elégtelenség ⇒ O₂-terápia ⇒ ITO-felvétel + gépi lélegeztetés (04. 10.)</p> <p>ClotPro® (04. 11.): thrombocytá-hiperaktivitás (EX-test MCF ↑↑↑ > FIB-test MCF ↑↑) ⇒ ASA (1 × 500 mg, majd naponta 1 × 100 mg) + terápiás enoxaparin (1 × 60 mg)</p> <p>Mellkas-CT (04. 14.): pneumonia l.u.</p> <p>Extubáció (04. 24.): neurológiai deficit nincs</p>	<p>04. 11. 04. 15.</p> <p>Fvs (G/l) 8,2 5,62</p> <p>Lymph (G/l) 0,4 0,5</p> <p>NLR 18,75 9,8</p> <p>CRP (mg/l) 230 375,6</p> <p>PCT (ng/ml) 1,06 0,81</p> <p>Thr (G/l) 221 166</p> <p>PI (s) 17,6 15,5</p> <p>INR 1,5 1,3</p> <p>APTI (s) – 36,2</p> <p>Fibr (g/l) – 5,44</p> <p>D-dimer (mg/l) – 1,06</p>
3. beteg: 80 éves ♂	<p>Bal oldali subtrochanter törés (03. 21.) ⇒ PFNA-szegezés (03. 23.) ⇒ othon ába bocsátják (03. 25.)</p> <p>Kórházi felvétel (03. 27.): húgyúti fertőzés, septicus sokk ⇒ ITO-felvétel (03. 27.)</p> <p>Anuria ⇒ CVVHDF, majd intermittáló HD</p> <p>COVID-PCR pozitív (03. 27.)</p> <p>Légzési elégtelenség (04. 05.) ⇒ gépi lélegeztetés</p> <p>ClotPro® (04. 11.): thrombocytá-hiperaktivitás (EX-test MCF ↑↑↑ > FIB-test MCF ↑↑) ⇒ ASA (1 × 500 mg, majd naponta 1 × 100 mg) + enoxaparin (1 × 20 mg – AKI miatt)</p> <p>Romló lélegeztethetőség (04. 19.) ⇒ Mellkas-CT (04. 20.): pneumonia l.u. + kétoldali, részleges, perifériás pulmonalis embolisatio</p> <p>Exitus lethalis (04. 23.)</p>	<p>04. 11. 04. 15.</p> <p>Fvs (G/l) 7,5 8,91</p> <p>Lymph (G/l) 0,4 0,8</p> <p>NLR 14,75 8</p> <p>CRP (mg/l) 176 221,4</p> <p>PCT (ng/ml) 0,68 0,46</p> <p>Thr (G/l) 298 207</p> <p>PI (s) – 15,2</p> <p>INR – 1,2</p> <p>APTI (s) – 25,6</p> <p>Fibr (g/l) – 4,48</p> <p>D-dimer (mg/l) – 7,37</p>

1. ábra

A három COVID-19-beteg kórtörténete, kezelése, illetve a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményei

AKI = akut veseelégtelenség; APTI = aktivált parciális thromboplastinidő; ASA = acetilszalicilsav; CVVHDF = folyamatos venovenosus haemodiafiltratio; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = számítógépes tomográfia; Fibr = fibrinogén; fvs = fehérvérsejt; HD = hemodialízis; INR = nemzetközi normalizált ráta; ITO = intenzív terápiás osztály; Lymph = lymphocytá; MCF = maximális alvadékerősség; NLR = neutrophil granulocyták és lymphocyták aránya; PCR = polimeráz-láncreakció; PCT = prokalcitonin; PFNA = proximális antirotációs combcsontszeg; PI = prothrombinidő; Thr = thrombocytá

szupportív alvadásgátló, antiaggregációs és esetenként a fibrinolysisgátló (tranexámsav) vagy profibrinolyticus (például altepláz) kezelésnek az optimalizálásához, megelőzve ezáltal az irreverzibilis prothromboticus károsodások által okozott szervsérüléseket.

Esetismertetés

Első beteg

A 62 éves férfi kórelőzményében magas vérnyomás, 2-es típusú cukorbetegség, ischaemiás stroke, krónikus veseelégtelenség miatti, 2002-ben végzett veseátültetés és immunszuppresszív kezelés szerepel. Személygépkocsi vezetőjeként 2020. március 6-án frontálisan ütközött, jobb oldali sorozatborda-törést és bal tibia condylus törést szenvedett; gipszrögzítés történt, thrombosisprofilaxist kapott (enoxaparin 1 × 80 mg). Kezelése során több alkalommal változó mértékű zavartság volt észlelhető, amelynek hátterében a koponya-CT nem igazolt eltérést; az organikus pszichoszindróma lehetősége merült fel, benzodiazepin mellett állapota rendeződött. Emelkedett gyulladásos paraméterek, láz miatt empirikusan amoxicillin-klavulánsav, majd ciprofloxacín antibiotikumterápiát kapott. A március 24-én kialakult gázcsereszavar hátterében mellkasröntgennel infiltrátum nem volt igazolható; a klinikai kép alapján a pulmonalis microembolisatio lehetősége merült fel, ezért a korábbi pro-

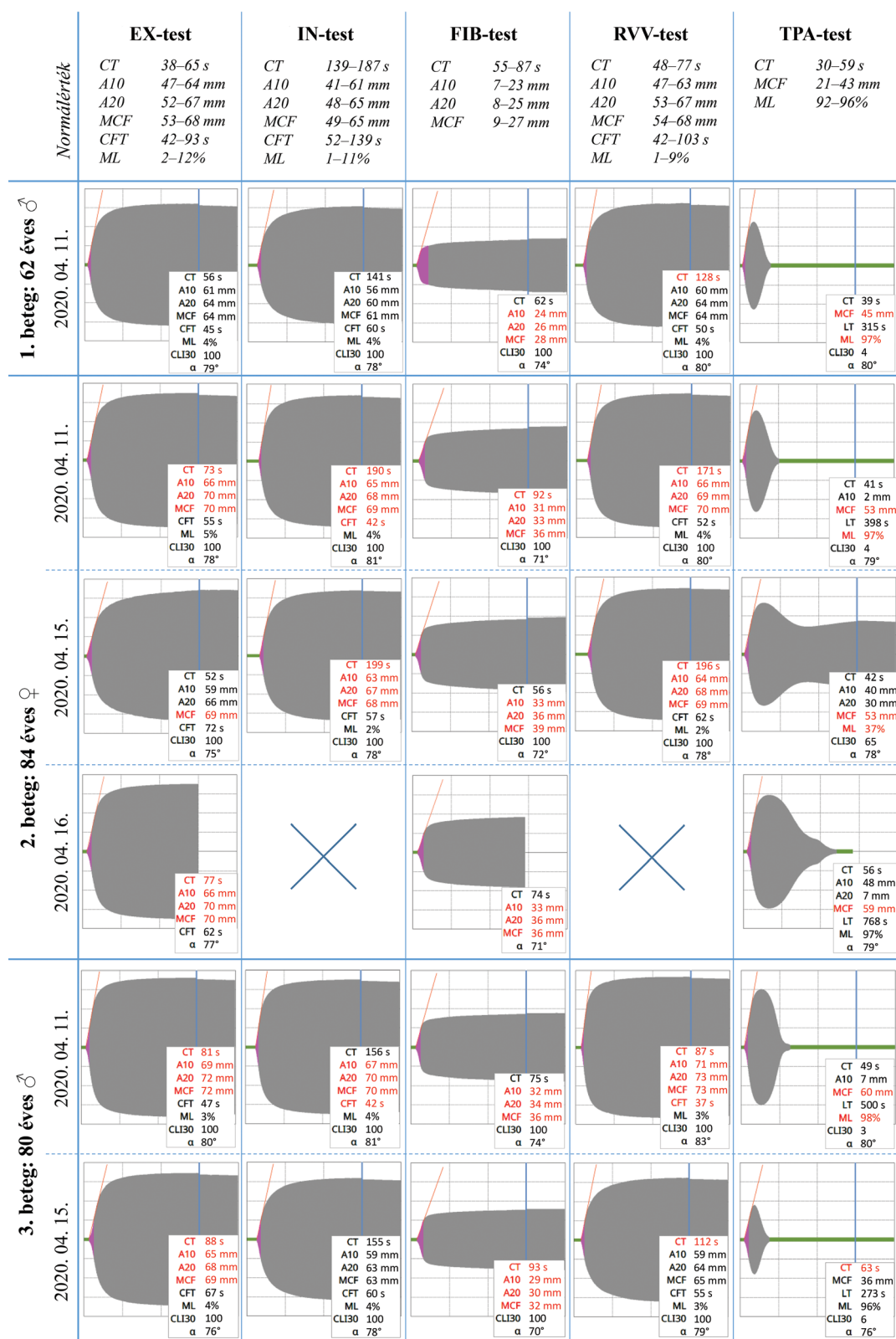
filaktikus helyett terápiás dóziszú LMWH-t (enoxaparin 2 × 80 mg) kapott oxigénkezelés mellett. Március 27-én láz miatt empirikusan, majd célzottan (április 1-jei vizelettenyésztés: ESBL *Klebsiella pneumoniae*) 9 napig piperacillin-tazobaktám kezelés történt. A március 28-i SARS-CoV-2-PCR (polimeráz-láncreakció) pozitív lett, ezért április 1-jén intenzív osztályra került. Kezelését klorokin- és azitromicinterápiával egészítették ki, immunszuppresszióját csökkentették, csak prednizolont kapott. Az ismétlődő lázas epizódok és a korábban felmerült microembolisatio miatt április 6-án végzett mellkasi CT-vizsgálat jobb oldali inkomplett tüdőemboliát és kétoldali tüdőgyulladást igazolt, ezért a terápiás dóziszú LMWH-t (enoxaparin 2 × 80 mg) folytatták. A radiológiai kép alapján aspergillosis is felmerült, melyet az antigénteszt megerősített. Klinikai állapota javult, gázcsereszavara megszűnt, az átmenetileg emelkedett vesefunkciós értékek normalizálódtak, gyulladásos paraméterei csökkentek, ezért április 11-én COVID-osztályra, majd három negatív SARS-CoV-2-PCR-t (április 20., 22., 23.) követően, április 24-én non-COVID belgyógyászati osztályra helyezték. Áthelyezésekor járókerettel már járóképes volt (1. ábra).

A terápiás dóziszú LMWH (enoxaparin 2 × 80 mg) mellett április 11-én készült ClotPro® RVV-test megnyúlt CT-je igazolta az LMWH anti-Xa-hatását, de emellett az EX-test CT-je normáltartományban volt, míg a FIB-test szerinti MCF megnövekedett (2. ábra).

1. táblázat | Citrátos vérmintából végzett ClotPro®-tesztek aktivátorai és inhibitorai, a tesztek célja

	Aktivátor	Inhibitor	Jellemzett alvadási út
EX-test	Rekombinált szöveti faktor	Hexadimetrin-bromid (a heparin antagonizálásához)	A teljes extrinszik út vizsgálata.
IN-test	Ellagsav	–	A teljes intrinszik út vizsgálata.
FIB-test	Rekombinált szöveti faktor	Citokalazin D + szintetikus GP2b3a-antagonista (thrombocytagátlás) Hexadimetrin-bromid (a heparin antagonizálásához)	A fibrinogén hatását méri az alvadék erősségében.
RVV-test	Russell-vipera kígyómérge	–	Az FX → FXa átalakulást indukcióval az Y-modellben a X-es faktortól „lefelé”, a közös utat vizsgálja. Emellett alkalmas a X-faktor-gátlók (például heparin, LMWH, anti-Xa-inhibitorok) hatásának mérésére is.
ECA-test	Ecarint (az arab efa kígyó mérge)	Polibrén (a heparin antagonizálásához)	FII → FIIa átalakulást indukálva az Y-modellben a thrombintól „lefelé” a közös utat vizsgálja. Emellett alkalmas a direkt thrombininhibitorok hatásának mérésére is.
TPA-test	Rekombinált szöveti faktor Rekombinált szöveti plazminogénaktivátor	–	Rekombinált szöveti faktorról történt extrinszik út aktivációját követően a rekombinált szöveti plazminogénaktivátor teljes fibrinolysist hoz létre. Olyan kórállapotokban, amelyekben a fibrinolysisaktivátor-inhibitor egyensúlya megbomlik, vagy a fibrinolysis szubsztrátuma (plazminogén) kevés relatív vagy abszolút mértékben, a fibrinolysis nem vagy késve alakul ki.

GP = glikoprotein; LMWH = kis molekulású heparin



2. ábra

A három SARS-CoV-2-fertőzött COVID-19-betegnél, citrátos vérmintából végzett ClotPro®-vizsgálatok eredményei. A COVID-19-beteg hae-mostasítást procoagulatio (a CT rövidül), hypercoagulatio (az MCF megnő), fokozott thrombocytáaggregáció (az EX-test szerinti MCF arányaiban jobban megnő, mint a FIB-test szerinti MCF) és fibrinolysis „shut down” jellemzi. Az antifibrinolyticus diszfunkció kialakulhat a fibrinolysisaktivátor (például tPA) hiánya, a szubsztátumának (plazminogén) hiánya vagy a fibrinolysis túlzott gátlásának (például PAI-1) következtében is.

A10 = (firmness at time 10 minutes) 10 percnél meglévő vérrög nagysága; A20 = (firmness at time 20 minutes) 20 percnél meglévő vérrög nagysága; CFT = az alvadékképződés ideje; CLI30 = alvadék lysis index; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CT = alvadási idő; MCF = maximális alva-dékerősség; ML = maximális fibrinolysis; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó korona-vírus-2; tPA = szöveti plazminogénaktivátor

Második beteg

A 84 éves nő anamnézisében magas vérnyomás, aortaste-nosis, pitvarfibrilláció és szívelégtelenség szerepelt. Pan-gásos szívelégtelenség miatt március 25-én került kórházba. A kezelésének második napján kialakult be-szédzavar és bal felső végtagi bénulás hátterében a kopo-nya-CT-vizsgálat jobb oldali frontoparietalis hypoden-sitást ábrázolt. A konzervatív neurológiai kezelés (apixaban 2×5 mg) mellett tünetei fokozatosan javul-tak. Két negatív SARS-CoV-2-PCR-t (március 26., ápri-lis 1.) követően az április 9-én kezdődő láz, gázcsera-za-var hátterében PCR-vizsgálattal COVID-19 (április 9., 16., 22.) volt igazolható. A jobb oldali tüdőgyulladás okozta légzési elégtelenség progressziója miatt április 10-én intenzív terápiás osztályra került, intubálták, gépi lélegeztetést kezdtek nyomáskontrollált üzemmódban (AC/PC, majd APRV), és átmenetileg kis dózisu noradrenalin- (maximum $0,06 \mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) terápiát igényelt. Laboratóriumi paramétereiből a normális fehér-versejtszám mellett fennálló lymphopenia, illetve a jelentősen emelkedett C-reaktív protein (CRP) mellett jelzett procalcitonin (PCT)-eltérés emelhető ki. Kloro-kin-, azitromicin- és piperacillin-tazobaktám kezelés mellett gyulladásos paraméterei csökkentek. Tizennégy nap gépi lélegeztetést követően extubálták, neurológiai tünete nem volt (1. ábra).

Az április 11-én végzett ClotPro®-vizsgálat pro- és hypercoagulációs állapotot (az EX-test CT-je jelzetten megnyúlt, az RVV-test szerinti CT-érték több mint két-szeresére nyúlt, valamint az EX-test, IN-test és FIB-test szerinti MCF megnőtt), illetve a TPA-test alapján egyen-súlyban lévő fibrinolyticus és antifibrinolyticus rendszert igazolt. Az EX-test nagy rögvastagságot (MCF) muta-tott, a FIB-testen az MCF csak minimálisan volt emelke-dett, ami alapján felmerült a thrombocytahiperaktivitás lehetősége. A thrombocytafunkciót eszköz hiányában nem tudtuk vizsgálni, de a március 26-i agyi történést is figyelembe véve, 500 mg egyszeri dózist követően naponta 1×100 mg acetilsalicilsav-kezelést kapott a terápiás dózisu LMWH (enoxaparin 1×60 mg) mellett. Az április 15-i ClotPro®-mérés továbbra is hypercoagula-tiót, nagy MCF-értékeket mutatott, a TPA-test azonban gátolt fibrinolysist (ML 37%), míg a másnapi kontroll-vizsgálat jelentősen megnyúlt lysisidőt (LT 768 s) iga-zolt. A konvencionális laborvizsgálatok során a PI és az APTI a normáltartományban volt, az emelkedett fibrino-gén- és D-dimer-szint mellett. Az extubáció napján ké-szült ClotPro®-mérés eredményei már a normáltarto-mányban voltak (2. ábra).

Harmadik beteg

A 80 éves férfi anamnézisében magas vérnyomás, ischae-miás szívbetegség, pitvarfibrilláció miatti dabigatrán-kezelés, pacemakerbeültetés szerepelt. Március 21-i subtrochanter törés miatt március 23-án PFNA-szegezés

történt, majd 2 nappal később otthonába bocsátották. Március 27-én egy napja fennálló láz miatt ismételt kór-házi felvétel történt. Tekintettel a járványhelyzetre, a lá-zas állapotra, COVID-19-PCR-vizsgálatot indítottak, amely pozitív lett. Folyadéktöltésre nem reagáló hypoto-nia, szeptikus sokk, romló tudat, anuria miatt, rendezett gázcserével intenzív osztályra került. Felvételi laboratóri-umi eredményeiből kiemelendő a csökkent lymphocyta-szám, az emelkedett fehérversejtszám és CRP mellett az extrém magas PCT-érték ($146 \text{ ng}/\text{ml}$), melynek hátteré-ben más szepszisforrás kizárását követően húgyúti fertő-zést (március 27-i vizelettenyésztés és hemokultúra: *Escherichia coli*) véleményeztek; empirikusan ceftriaxon-, majd március 28-án meropenem-antibiotikumkezelés indult. Invazív hemodinamikai monitorozás mellett nor-adrenalin- (maximum $0,4 \mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$), dobutamin- (maximum $7,5 \mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) és vazopresszin- (maxi-mum $0,03 \text{ NE}/\text{min}$) terápiával volt biztosítható a megfelelő perctérfogat és perfúziós nyomás. Normovo-laemia, illetve megfelelő perctérfogat és perfúziós nyo-más biztosítása mellett is fennálló anuria miatt folyama-tos vesepótló kezelést (CVVHDF), majd április 3-tól intermittáló hemodialíziseket kapott. Az alkalmazott kezelés mellett a keringéstámogatás fokozatosan leépít-hető volt, csökkenő gyulladásos paraméterek mellett 7 nap után a meropenemkezelést leállították.

A PCT-szint csökkenő kinetikát mutatott növekedő CRP-szint mellett, ezzel párhuzamosan a gázcsera foko-zatosan romlott. Április 5-én légzési elégtelenség miatt intubálást követően invazív gépi lélegeztetést kezdtek (AC/PC). Az elvégzett mellkas-CT kétoldali foltos-gó-cos infiltrátumot ábrázolt. Az ismert COVID-19-PCR-po-zitivitás és a látott CT-kép alapján klorokin-, azitromi-cin-, piperacillin-tazobaktám kezelés indult. Elhúzódo légzési elégtelenség miatt április 15-én légcsőmetszés történt, melyet követően a beteg állapota átmenetileg javult. Az ismételt romló oxigenizációs paraméterek miatt végzett kontroll-mellkas-CT a kétoldali tüdőgyul-ladás és mellkasi folyadék mellett kétoldali, részleges tü-dőemboliát is igazolt. Betegünk állapota fokozatosan romlott, április 23-án meghalt (1. ábra).

Az április 11-én végzett első ClotPro®-vizsgálat hyper-coagulációs aktivitást (EX-test szerinti MCF: 72 mm, IN-test szerinti MCF: 70 mm, FIB-test szerinti MCF: 36 mm), illetve a TPA-test alapján időben megnyúlt (LT 500 s), de normál mértékű (ML 98%) rögoldódást igazolt. Az MCF-értékek alapján felmerült a thrombocy-tahiperaktivitás, de eszköz hiányában (Multiplate®) thrombocytafunkció-vizsgálat nem történt. Tekintettel arra, hogy acetilsalicilsav-kezelésre egyéb indikáció is rendelkezésre állt, 500 mg kezdő dózist követően napi 100 mg fenntartó kezelést folytattunk. Alvadásgátló ke-zelés a beszűkült vesefunkció miatt kreatininclearance alapján módosított dózisu LMWH-val (enoxaparin 1×20 mg) történt. A beállított kezelés mellett az április 15-i ClotPro®-vizsgálat mind az EX- és FIB-testen, mind az IN-testen a korábbiakhoz képest csökkenő MCF-értéket

igazolt, a TPA-test normális rögcarence-t mutatott. Konvencionális alvadási laborparaméterei közül a PI és az APTI, a thrombocytaszám a normáltartományban mozgott, a fibrinogénszint viszont fokozatosan emelkedett, illetve a D-dimer-szint a normálérték több mint tízszeresére nőtt (2. ábra).

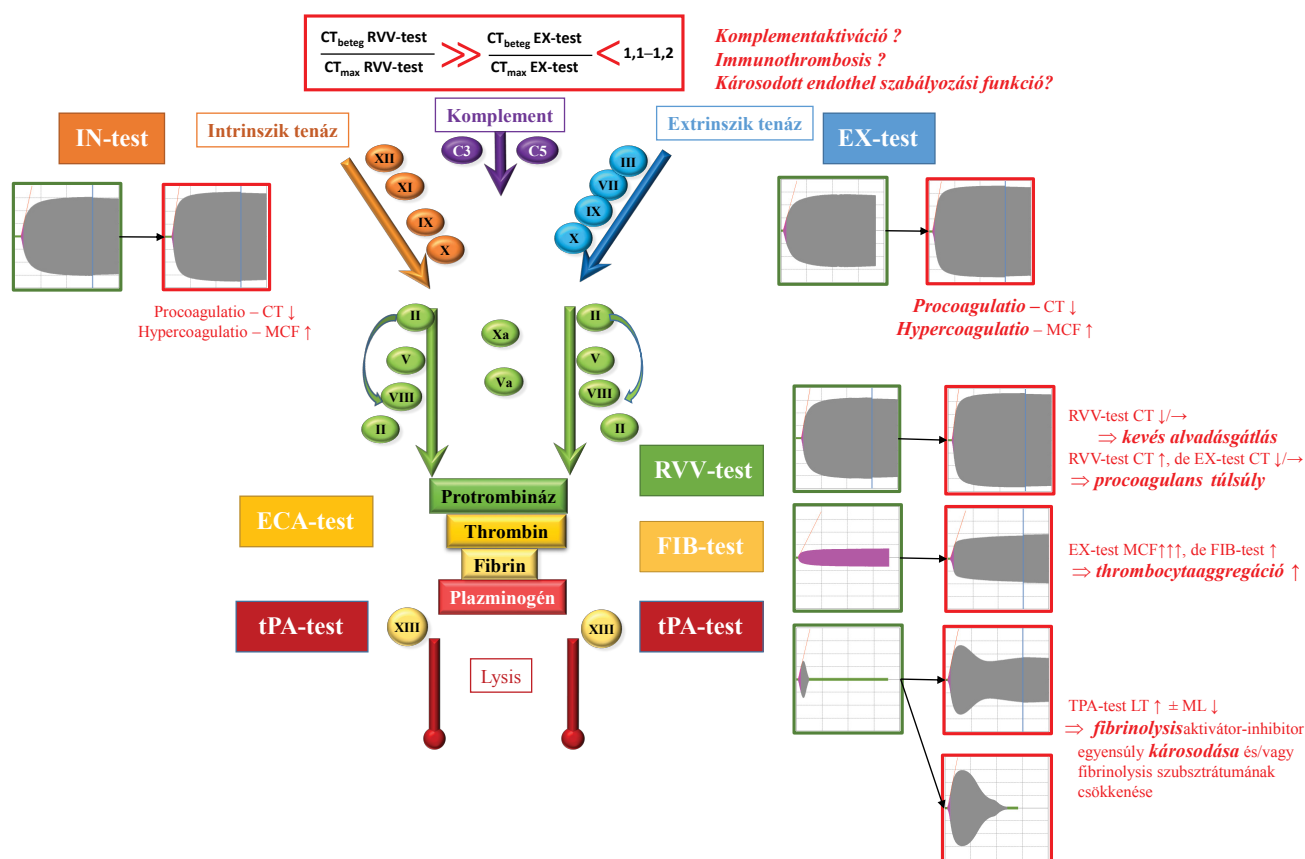
Megbeszélés

Összességében esettanulmányaink eredményei alátámasztják azt a koncepciót, hogy COVID-19-betegeknél relatív vagy abszolút procoagulatio, hypercoagulatio és gyakran fibrinolysisgátlás jelentkezik. Eredményeink megerősítik *Panigada* eredményeit [3], és kiegészítik azokat, hiszen a ClotPro® által alkalmazott új tesztek segítségével nemcsak az intrinszik út aktivitása (TEG® kaolinteszt, ekvivalens IN-test), hanem az extrinszik út (EX-test), a funkcionális fibrinogén (FIB-test), valamint

az exogén és endogén anti-Xa (RVV-test) és az antiplazmin (TPA-test) hatása is vizsgálható a betegség mellett. Az említett TEG®-gel végzett tanulmányban mért 0%-os fibrinolysisindex háttérét [3] a TPA-test segítségével tovább tudjuk vizsgálni: az általunk bemutatott esetek között találtunk megnyúlt fibrinolysisidőt és fibrinolyticus „shut down” jelenséget is.

Eseteinkben az alacsony fibrinogénszint és a thrombocytaszám nem igazolódott, ez részben ellentmond a *Tang* eseteiben [10] talált eredményeknek. Ez az eltérés azzal magyarázható, hogy a betegség lefolyásának eltérő időpontjaiban végeztük méréseinket. Lehetőség hiányában nem végeztük el a DIC-diagnózishoz szükséges fibrinmonomer és fibrin degradációs termék meghatározását.

Az RVV-test a protrombináz alkotóelemének, a Xa-faktornak az egyensúlyát méri adott mennyiségű Russell-vipera-méreg esetében. Az LMWH-nak az RVV-test CT-jére gyakorolt összetett hatását érdemes együtt mérlegelni az EX-test és az IN-test CT-jével. Egyes eseteink



3. ábra

A COVID-19-beteg haemostasisának jellegzetes eltérései az egészséges betegek ClotPro®-vizsgálataihoz képest az Y alvadási modell alapján. A normális ClotPro®-eredmények zöld színnel, a SARS-CoV-2-fertőzésben várható tipikusabb kóros eredmények piros színnel vannak jelölve. Az extrinszik út haemostasisát jellemző EX-test, illetve az intrinszik alvadási út haemostasisát jellemző IN-test esetében az LMWH-kezelés mellett relatív procoagulatiót a megrövidült CT, a hypercoagulatiót a megnövekedett MCF jelzi. Fokozott thrombocytaaggregációt jelezhet, ha az EX-test szerinti MCF arányában jobban megnő, mint a FIB-test szerinti MCF. Az anti-Xa-hatást (például heparin, LMWH, endogén anti-Xa-inhibitorok) jelző RVV-test CT-megnyúlása mellett az EX-test szerinti normális vagy csökkent CT a komplementrendszer aktiválódása következtében kialakult immunothrombosis jelezheti. A TPA-teszten a fibrinolysis csökkenése vagy hiánya (csökkent ML) vagy késve való kialakulása (megnyúlt LT) antifibrinolyticus diszfunkciót jelez, mely kialakulhat a fibrinolysisaktivátor- (például tPA-) hiánya, a szubsztátumának (plazminogén) hiánya vagy a fibrinolysis túlzott gátlásának (például PAI-1) következtében is.

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CT = alvadási idő; LT = fibrinolysisidő; LMWH = kis molekulás heparin; MCF = maximális alvadáserősség; ML = maximális fibrinolysis; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; tPA = szöveti plazminogénaktivátor

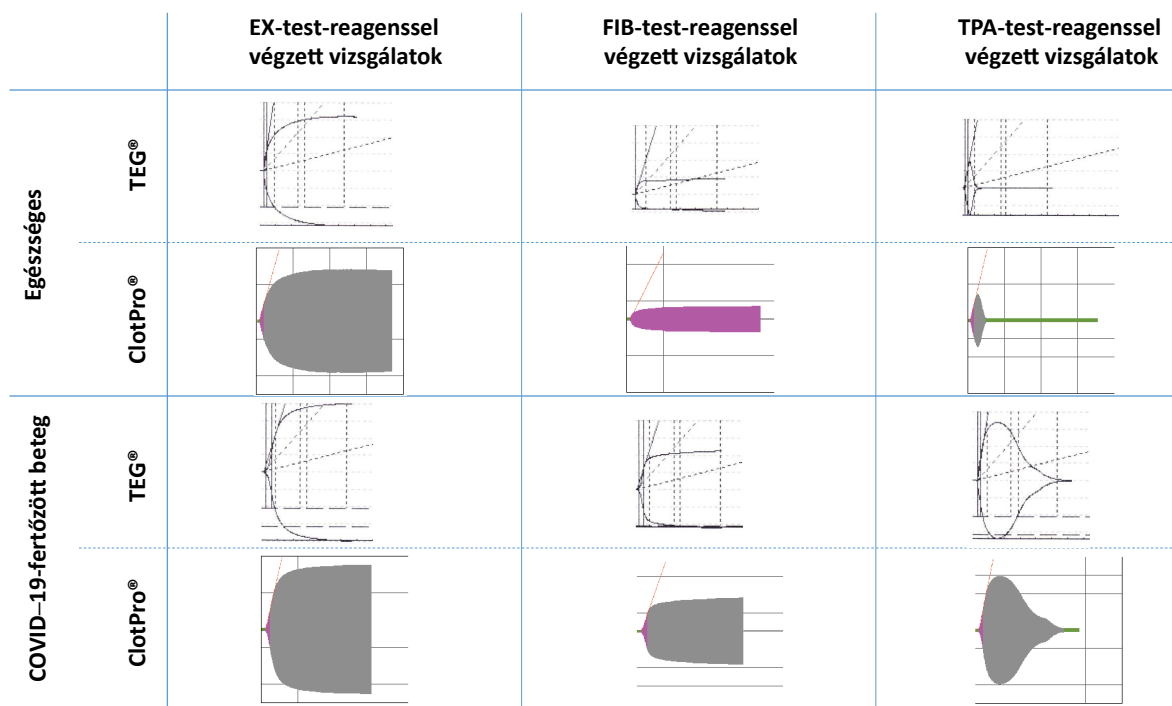
ben relatív procoagulatio volt megfigyelhető LMWH-kezelés mellett is. Ha az RVV-test CT-je LMWH-kezelés mellett megnyúlik, de az EX-test CT-je normális marad, vagy csak mérsékelten nyúlik meg – $(CT_{\text{beteg RVV-test}}/CT_{\text{max RVV-test}}) >> (CT_{\text{beteg EX-test}}/CT_{\text{max EX-test}}) < 1,1-1,2$ –, akkor ez a megfelelő Xa-gátlás ellenére a procoagulatio és a hypercoagulatio jelenlétére hívhatja fel a figyelmet. Véleményünk szerint az élettaninál lényegesen nagyobb vérrögképződés, a hypercoagulatio elsősorban a procoagulans tényezők megnövekedett szintjének a következménye lehet, mint például a szöveti faktor az extrinszik tenáz esetében, illetve a XII-as faktor aktivációja a fehérvérsejtek által az intrinszik tenáz esetében. Biztos triggerszerepe lehet a gyulladásos válasz különböző összetevőinek, a cytoplasmaticus mikrorészecskének, a nukleinsav, DNS, hisztonok keverékének, a nukleosómáknak vagy a komplementnek (C3, C5), amely akár hatványozottan is árthat a szervspecifikusan károsított endothel szabályozótevékenységének kiesése miatt. Ha az RVV-testjeink igazolják az LMWH terápiás hatását (az RVV-test CT-je megnyúlt), az alvadásgátló hatás azonban még ennek ellenére is az elvárt szint alatt marad (az EX-test CT-je normális vagy kissé megnyúlt), akkor felmerül az LMWH dózisének változtatása úgy, hogy legalább másfélszeresére nyúlt CT alakuljon ki EX-test vagy IN-test esetében is (3. ábra).

Elméletileg a fokozott alvadékonyság oka lehet az alvadásgátló faktorok csökkent szintje is, de a COVID-19-betegek esetében *Panigada és mtsai* ezt nem igazolták: az esetek közel felében magas protein C-szintet és

marginálisan csökkent antithrombinszintet találtak [3]. A hypercoagulatio pontos okának tisztázása további vizsgálatokat igényel, de bármi legyen is a háttérben, az tény, hogy kezelés szükséges.

Az akutfázis-reakció részeként magas fibrinogén-plazmaszinteket észleltünk, az EX-test és IN-test szerinti megnövekedett MCF-értékek mellett a FIB-testek is túlzott fibrin képződést jeleztek. Hypercoagulatio esetén ajánlott a trombocytáaggregáció további vizsgálata Multiplate® eszközzel. A trombocytafunkció mérési lehetőségének hiányában, a gyulladásos eredetből kiindulva, hypercoagulatio esetén az arachidonsavú gátlása javasolt acetilszalicilsav segítségével.

Az eseteink kapcsán felállítható kezelési stratégia röviden a következő. A pro- és anticoagulációs egyensúlyt jellemző EX-test CT-jének (ClotPro®) megrövidülése esetén alvadásgátló kezelés céljából terápiás adagban LMWH-készítmények adhatók. Esetenként ATIII-pótlást szükséges lehet a 100–120%-os szint eléréséig. Az EX-test patológiás rögnagyságot jelző szupranormális MCF-e (ClotPro®) esetén Multiplate®-mérést is ajánlott végezni. A trombocytáaggregációs eredmények birtokában lehet a trombocytáaggregációt mérsékelni, illetve normalizálni akár acetilszalicilsav-, akár kis dózisú klopidoгрéltérápiával. A pro- és antifibrinolyticus egyensúly alapján a rögződés ellenőrzése szükséges, majd a TPA-test (ClotPro®) alapján diagnosztizált antifibrinolyticus diszfunkció esetén kis adagban alkalmazott tPA-kezelés is felmerülhet. Az alkalmazott kis adaggal (a beteg test-súlya és hematokritja alapján kiszámolt plazmatérfogat



4. ábra

A ClotPro® reagenssel, citrátos vérmintából végzett TEG® és a saját reagenssel, citrátos vérmintából végzett ClotPro®-haemostasisvizsgálatok eredményeinek összehasonlítása egy önkéntes és egy COVID-19-beteg vérmintája esetében

COVID-19 = koronavírus-betegség 2019

alapján, a TPA-test eredményének függvényében) a plazma tPA-szintje valószínűleg fiziológiássá tehető. Ez irányú, nagyobb számú COVID-19-beteg vizsgálatának engedélyeztetése az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásaitai Bizottsága és a Nemzeti Népegészségügyi Központ által folyamatban van.

A kezelések és a dózismódosítások során a három mérés elve követendő. Ez alapján az első méréssel meghatározható az alvadási zavar. Ha beavatkozás történt a haemostasis folyamataiba, a második méréssel ellenőrizhető a kezelés hatékonysága. A harmadik mérés célja a tartós egyensúly tisztázása.

A szerzőkben felmerült a viszkoelasztometria elérhetősége a hazai kórházakban a COVID-19-betegek ellátása során. Tekintettel arra, hogy hazánkban 10 ClotPro® mellett 5 TEG® és 26 ROTEM® készülék érhető el, megvizsgáltuk, hogy a TEG® gépen mérve, a TEG® a saját natív küvetáját és a ClotPro® TPA-test-reagensét használva milyen eredményt ad a ClotPro® géphez viszonyítva. A vizsgálatot saját vérral és betegvérral is elvégeztük; az eredmények rendkívül biztatók, pár másodperces, illetve pár milliméteres eltérés van közöttük. Ennek alapján kijelenthető, hogy a TPA-test működhet TEG® és ROTEM® gépeken is. Ez irányú, a pontos korreláció leírása céljából nagyobb számú önkéntes, egészséges emberektől vett vérminták vizsgálatának engedélyeztetése az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásaitai Bizottsága és a Nemzeti Népegészségügyi Központ által folyamatban van, melynek eredményéről a későbbiekben beszámolunk (4. ábra).

Következtetés

A rendszeresen és a szervspecifikusan jól monitorizált, kezelt haemostasis kivédheti az ischaemiás szövődményeket, lerövidítve ezzel az intermedier és intenzív osztályos kezelést, és elméletben javítaná a súlyos COVID-19-betegek túlélését és hosszú távú életminőségét.

Köszönetnyilvánítás

A cikk írói és a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság Perioperatív Haemostasis Szekciójának vezetősége köszönettel tartozik a DiaCare Solution Kft.-nek, amely a kutatás alapjául szolgáló tromboelasztometriás vizsgálatokhoz a szükséges ClotPro® eszközt és reagenseket biztosította nem kereskedelmi céllal, hanem COVID-19-pandémiában fertőzött betegek ellátásához, illetve a vírus haemostasisra gyakorolt hatásai vizsgálatának elősegítéséhez. Köszönjük, hogy a tervezett prospektív kutatás kivitelezéséhez a ClotPro® eszközt és reagenseket biztosító DiaCare Solution Kft. mellett, a vérlemezkeaktivitás méréséhez szükséges Multiplate® eszközt és reagenseket a Roche Magyarország Kft. biztosítja.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Z. I.: A mérések kivitelezése, adatfeldolgozás, a közlemény megszövegezése. S. A., Sz. Zs., F. J.: Adatfeldolgozás, a közlemény megszövegezése. B. B., T. K., K. L.: A közlemény megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Fülesdi B, Sárkány P, Szentkereszty Z, et al. Challenges of intensive care and anesthesiology related to COVID-19 pandemic. Practical considerations. [Az aneszteziológiai és intenzív ellátás kihívásai a COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban. Gyakorlati ajánlás.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 652–659. [Hungarian]
- [2] Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020 Apr 13. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. [Epub ahead of print]
- [3] 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 Apr 17. Doi: 10.1111/jth.14850. [Epub ahead of print]
- [4] Tang N, Li D, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–847.
- [5] Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. Preprints 2020 Apr 13. Doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1.
- [6] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 Mar 28. Doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print]
- [7] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- [8] Korsós A, Kupcsulik Sz, Lovas A, et al. Diagnostic consideration and bedside estimation of the prognosis in COVID-19 patients. [Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése a COVID-19-fertőzött betegeken.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 667–671. [Hungarian]
- [9] Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013; 4: e00271-13.
- [10] Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar 27. Doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]

(Fazakas János dr.,
Budapest, Baross u. 23–25., 1083
e-mail: jancsidora@gmail.com)