

Az életkorral arányos D-dimer-emelkedés és a SARS-CoV-2-fertőzött betegek eseti halálozása

Nagy Zsuzsanna¹ ■ Vásárhelyi Barna dr.² ■ Vajda Zoltán dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar Gyakorló Kórháza, Uzsoki Utcai Kórház, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Központi Laboratórium, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Bevezetés: A COVID-19 kórlefolyásában újabban több szerző felvetette a D-dimer-pozitivitás és a D-dimer-emelkedés prediktív értékét a betegség súlyosbodásában, illetve az eseti halálozásban.

Célkitűzés: Magyar betegek értékeinek összehasonlítása a nemzetközi adatokkal, ennek részeként a D-dimer prediktív értéke a 2 héten belüli eseti halálozásra.

Módszerek: A szerzők 51, RT-PCR-rel igazolt SARS-CoV-2-fertőzött beteg D-dimer-eredményeit dolgozták fel retrospektív módon. Megvizsgáltuk, hogy ha a D-dimer eléri vagy meghaladja a vágóérték 4-szeresét, akkor ez milyen kockázatot (odds ratio) jelent a halálozásra. Logisztikus regresszióval meghatároztuk, hogy a 2 héten belüli halálozás esélyhányadosa a konvencionális vágóérték hányszorosa mellett lesz szignifikáns.

Eredmények: Az 51 betegből 13 halt meg a kórházba kerülést követően 2 héten belül. Megállapítottuk, hogy a tradicionális, 0,5 µg/ml FEU vágóérték mellett meghatározott D-dimer-pozitivitásnak alacsony a prediktív értéke a halálozásra. Ha azt vizsgáltuk, hogy a D-dimer eléri vagy meghaladja a vágóérték 4-szeresét, és ez milyen kockázatot jelent a halálozás szempontjából, akkor a logisztikus regresszió paraméterei 1,64-szeres emelkedést mutattak ($p = 0,00183$), és az esélyhányados (odds ratio) értéke 5,17 (CI 95% = 1,32–20,22) volt. A D-dimer prediktív értéke a halálozásra az életkor függvényében változik. A 13 elhunyt közül 12 idősebb volt 80 évesnél, így a 80 év feletti életkor a magas D-dimer-szintnél nagyobb kockázatot jelentett a halálozásra, odds ratio: 20,7 (CI 95% = 2,41–175,5).

Következtetés: A több mint négyszeres vágóértékre emelkedett D-dimer-szint az életkor mellett COVID-19-ben előre jelezheti a 2 héten belüli halálozást.

Orv Hetil. 2020; 161(41): 1739–1743.

Kulcsszavak: D-dimer, SARS-CoV-2, RT-PCR

Age-related D-dimer elevation and occasional lethality in SARS-CoV-2 infected patients

Introduction: Recent publications have taken the idea about D-dimer as a potential marker for deadly progression of COVID-19 disease.

Objective: Evaluation of international observations involving Hungarian patients, and establishing the D-dimer level elevation as a positive predictive marker for case fatality.

Methods: Therefore these authors have elaborated the data of 51 patients positive for SARS-CoV-2 confirmed by RT-PCR in a retrospective study. Biostatistical methods used: binary logistic regression. Evaluated parameters: medians between deaths and survivors, odds ratio calculation between deaths and survivors.

Results: Of the 51 patients 13 died within 2 weeks of hospitalization. We found that the traditional D-dimer positivity determined at a cut-off value of 0.5 µg/ml FEU had low predictive value for lethality (0.36). Using the predictive value, the age-standardized D-dimer cut-off value, the odds ratio increased. When the raw concentration values were compared between the survival and non-survival group, there were sharp differences. The median value at survival was 0.65 µg/ml FEU, otherwise the concerned median at lethality was 2.21 ($p = 0.001$). We also examined if the D-dimer reached or exceeded 4 times the cut-off, furthermore, what the risk was for case fatality. Logistic regression

coefficient was 1.64 ($p = 0,00183$); odds ratio = 5.17 (CI 95% = 1.32–20.22). Another option was to compare the age of survived and dead patients for odds of lethality. As only 1 patient died below 80 years, the authors calculated the odds of age beyond 80 for lethality. The concerned odds ratio was 20.7 (CI 95% = 2.41–175.5).

Conclusion: D-dimer marked elevation and risk for lethality seemed to be relevant. On the other hand, the collinearity between aging and D-dimer elevation is a confounding bias. It is important to consider the size of elevation of D-dimer, when the concentration is equal or greater than four times of cut-off the case lethality.

Keywords: D-dimer, SARS-CoV-2, RT-PCR

Nagy Zs, Vásárhelyi B, Vajda Z. [Age-related D-dimer elevation and occasional lethality in SARS-CoV-2 infected patients]. *Orv Hetil.* 2020; 161(41): 1739–1743.

(Beérkezett: 2020. július 21; elfogadva: 2020. augusztus 25.)

Rövidítések

CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; cut-off = vágóérték; EKG = elektrokardiográfia; FEU = (fibrinogen equivalent unit) fibrinogén-ekvivalens egység; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; odds ratio = esélyhányados; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = (real-time polymerase chain reaction) valós idejű polimeráz-lánreakció; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos heveny légzési szindrómát okozó koronavírus-2; SOFA-score = (sequential organ failure assessment score) a szervei elégtelenség súlyossági pontrendszere; VTM = vírustranszport-médium; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Először *Huang és mtsai* közölték, hogy a D-dimer-referenciataromány felső határának a négyszeresét is meghaladó érték volt azokban a COVID-19-fertőzött betegekben, akik később meghaltak, míg az alacsony D-dimer-szint mellett a túlélési arány magasabb volt [1]. Bár később más szerzők ennyire markáns különbséget nem találtak, hangsúlyozták, hogy a vágóérték feletti eredmény ($>0,5 \mu\text{g/ml}$ FEU) és a halálozás összefügg [2–4].

Ennek következtében a preventív antikoaguláció fontosságát ma már több szerző hangsúlyozza. Javasolják az alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) profilaktikus dózisban való mérlegelését, ha a betegnek jelentősen emelkedett D-dimer-szintje van. Ennek okai az intenzív gyulladás, a hypoxia, az immobilizáció, melyek stimulálják a tüdőben a belső fibrinolízist. Ezeknél a betegeknel a vénás thromboembolia fokozott kockázata áll fenn. Megállapították, hogy az LMWH-val történő kiegészítő kezelés jelentősen csökkenti a halálozási kockázatot [5, 6]. Újabban magyar szerzők eredményei is támogatják a terápiás alvadásgátló kezelés és a trombocitaaggregáció-gátlás fontosságát [7].

Ezek a közlések több kóreltani kérdést is felvetnek. Az régóta elfogadott, hogy a D-dimer akutfázis-reaktáns, nem specifikus módon emelkedik gyulladásokban. Az is

ismert, hogy a COVID-19 patogenezisében a gyulladásnak és az ún. „citokinvihar” komoly szerepe van a kórfolyamat súlyosbodásában [8, 9]. Mivel a gyulladás és a fibrinolysis molekuláris szinten több ponton is kapcsolódik egymással, a D-dimer-emelkedés a COVID-19-infekcióban akár ezzel is magyarázható lehet [2, 8]. A D-dimer-szint ráadásul még egészségesekben is emelkedik az életkorral [10, 11]. Az, hogy az időskor a COVID-19-halálozásban független rizikófaktor, *Grazi-ano Onder* munkája óta ismert és elfogadott [12].

Retrospektív vizsgálatot végeztünk magyar betegeken a D-dimer-szint prediktív értékének meghatározása céljából a COVID-19-ben 2 héten belül bekövetkező halálozásban. Az egyébként már fellelhető nemzetközi adatokkal összehasonlítottuk a sajátjainkat, mivel ismert a betegség regionális különbözősége.

Betegek és módszerek

Retrospektív módon dolgoztuk fel 51, az Uzsocki Utcai Kórházban 2020. március–április hónapban kezelt beteg adatait. Azok a betegek kerültek beválasztásra, akiknél D-dimer-vizsgálat megtörtént, tekintettel arra, hogy a kórházi COVID-protokollban a D-dimer-vizsgálat, mint rutin, nem volt előírva. Az adatok összegyűjtése során figyelembe vettük a betegek korát, D-dimer-eredményét és a kórházba kerüléstől számított halálozást. További adatgyűjtéssel a betegek nemét és a társbetegségeket vizsgáltuk (pneumonia, hypertonia, diabetes, atherosclerosis, stroke stb.). A COVID-19 diagnózisát a WHO iránymutatása alapján határoztuk meg [13].

Az RT-PCR-vizsgálathoz a naso- és oropharyngealis minta a megfelelő vírustranszport-médiumban (VTM) került a mikrobiológiai laboratóriumba, 4–6 °C-on szállítva, 24 órán belül. A vírus-RNS kivonása MagNa Pure 96 nukleinsav-izoláló készüléken, a vírusamplifikáció és -detektálás (SARS-CoV-2 E-gene, SARS-CoV-2 RdRP gene) LightCycler 480 készüléken (Roche, Bazel, Svájc) történt. A szükséges reagensek CE-IVD minősítésűek voltak. A betegek D-dimer-értékét a kórházba kerülést követően határozta meg a laboratórium. A D-dimer la-

1. táblázat | A logisztikus regresszió eredménye

Független/függő változó	Regressziós koefficiens	p	Konstans	p	OR	95% CI
D-dimer-pozitív/letalitás	0,36	<0,0179	-1,81	0,002	1,05	1,05–1,19
Életkor-specifikus pozitívítás/letalitás	1,02	0,1349	-1,66	0,000	2,78	0,72–10,62
Életkor>80 év/letalitás	3,02	0,002	-3,18	0,006	20,57	2,41–175,52
4-szeres emelkedés/letalitás	1,65	0,0183	-1,64	0,0002	5,17	1,32–20,22

CI = konfidenciaintervallum; OR = esélyhányados

tex immunoesszé a Diagon Kft. gyártmánya, a mérés a Diagon CoagXL koagulométerén történt. Megvizsgáltuk, ha a D-dimer eléri vagy meghaladja a vágóérték 4-szeresét, akkor ez milyen kockázatot jelent az eseti letalitás szempontjából. Logisztikus regresszióval meghatároztuk, hogy a 2 héten belüli letalitás esélyhányadosa a konvencionális vágóérték hányszorosa mellett lesz szignifikáns.

Statisztikai analízis

A D-dimer és a halálozás összefüggésének elemzéséhez több megközelítést használtunk. Az első számításban a D-dimer-pozitivitást az általánosan használt vágóérték (0,5 µg/ml fibrinogén-egység [FEU]) mellett vizsgáltuk. A második megközelítésben a vágóértéket *Douma* módszere szerint számoltuk, vagyis a vágóérték µg/ml FEU egyenlő az életkor éveiben, szorozva 0,01-gyel [10]. Vizsgáltuk azt is, hogy önmagában az életkor előrehaladása dekádonként mennyire növeli a halálozást. Az adathalmazokat a mediánjukkal, az ahhoz tartozó 95%-os konfidenciaintervallumukkal és a maximum–minimum értékekkel jellemeztük. Annak meghatározására, hogy a D-dimer és a 2 héten belüli halálozás között van-e korreláció, vizsgáltuk a D-dimer-pozitivitás jósló értékét, illetve bináris logisztikus regressziót is végeztünk. A 2 héten belül meghaltak és a túlélők D-dimer-koncentrációja közötti összefüggést Mann–Whitney-tesztel vizsgáltuk.

Eredmények

A vizsgált 51 beteg 41%-a férfi, 59%-a nő volt. Az 51 betegből 13 halt meg a felvételt követő 2 héten belül. Ebből 12-en voltak a 80. életéven túl, 1 volt 70 és 80 éves kor között. A csoport életkori mediánja 80 év volt (tartomány: 30–93 éves korig). A túlélők átlagéletkora 71 év volt, közülük 4 tüdőembóliás volt. Ezt a klinikai kép alapján, illetve CT-vel (tüdőangiográfia), EKG-val, Astrup- és D-dimer-vizsgálattal igazolták. Mélyvénás thrombosisa 1 betegnek volt, melyet a Wells-score alapján diagnosztizáltak.

Az 51 betegnél a D-dimer-szint mediánja 0,90 (0,13–8,19) µg/ml FEU volt.

Amennyiben a D-dimer-pozitivitást használtuk (a konvencionális vágóérték alapján definiálva), majd a ha-

lálózást ennek függvényében néztük, akkor a logisztikus regresszió egyenlete a következőnek bizonyult:

– odds ratio: 1,05 (95% CI = 1,05–1,19).

Amennyiben nem a szokványos, hanem az életkorra illesztett vágóérték alapján végeztük el a fenti analízist, akkor a D-dimer-pozitivitás és a halálozás közötti összefüggés a következőképp alakul:

– odds ratio: 2,78 (95% CI = 0,72–10,62).

Ha a beteget életkori dekádokba soroltuk (30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 és 80 éven túl), akkor a 80 éves kor feletti életkor és a halálozás közötti összefüggés logisztikus regresszióval:

– odds ratio: 20,57 (CI 95% = 2,4–175,52).

Ha a beteget két csoportra osztjuk (vagyis az elhaltakra és a túlélőkre), akkor viszont markáns különbséget találunk a D-dimer-koncentrációkban:

– a túlélők D-dimer-koncentrációjának mediánja 0,65 (0,13–7,27) µg/ml FEU volt,

– míg az elhaltaknál ez az érték 2,21 (0,45–8,19) µg/ml FEU volt.

Kimutattuk, hogy ha a D-dimer-emelkedés eléri vagy meghaladja a konvencionális vágóérték (0,5 µg/ml FEU) négyszeresét, az eseti halálozás esélyhányadosa 5,17 lesz (1,32–20,22). A logisztikus regresszió koefficiense 1,64 (p = 0,0002) volt (1. táblázat).

A Mann–Whitney-teszt eredménye p = 0,0068 volt (2. táblázat).

Elvégeztük az életkor szerinti vágóértékek kiszámolását (életkor × 0,01). Az így elvégzett kockázatbecslés, azaz a vágóérték feletti D-dimer-koncentráció eredménye negatív volt.

A kísérő betegségek statisztikájában vezető szerepet tölt be a hipertónia, a diabetes, az ischaemiás szívbetegségek, illetve az egyéb szíveredetű megbetegedések. Az esetek nagy százalékában ezekkel az akut diagnózisokkal kezelték a kórházba került betegeket, a COVID-19 mel-

2. táblázat | A 2 héten belül elhunyt és a túlélő betegek D-dimer-értékeinek összehasonlítása

	Túlélő	Elhunyt
Minimum	0,13	0,45
Maximum	7,27	8,19
25–75% percentilis	0,36–1,15	0,91–3,99
Mann–Whitney-teszt	0,0068	

3. táblázat | A kísérő betegségek statisztikája

Komorbiditás	
Hypertonia	65%
Diabetes	31%
Ischaemiás szívbetegség és egyéb szíveredetű betegségek	31%
Pneumonia	27%
Krónikus obstruktív tüdőbetegség, légzési elégtelenség, tuberculosis	23%
Atherosclerosis	16%
Vesebetegségek	16%
Tüdőembolia	0,7%
Mélyvénás thrombosis, stroke	0,06%
Rosszindulatú daganat	0,06%
Septicaemia	0,02%
Egyéb társbetegség	16%

lett (3. táblázat). Egyetlen esetben diagnosztizáltak septicaemiát (a beteg meghalt). Mivel a beteg állapota nem indokolta az intenzív osztályos kezelést, SOFA-score-számolás nem történt. Ebben az időszakban a boncolások mellőzése miatt a szervi szövödményekre vonatkozó információkra nem tudunk adatokat gyűjteni.

Következtetés

Eredményeink azt mutatják, hogy COVID-19 súlyos eseteiben a D-dimer-szint prediktív lehet az eseti halálra, *Huang* első közlésével összhangban [1]. Igazoltuk, hogy a vágóérték négyszeres növekedése az eseti halálozás szignifikáns növekedését jelenti.

Árnyalja a képet, hogy az idős életkor is független rizikófaktor a COVID-19-halálozásban. 80 éves kor felett az eseti halálozás esélyhányadosa 20,57. Ez az esélyhányados jóval magasabb, mint a D-dimer és az életkor összefüggésében talált érték (1,63).

Ez rávilágít arra, hogy a D-dimer prediktív értéke a halálozásban az életkortól függetlenül nehezen értelmezhető. A *Douma* által javasolt, életkor-specifikus referenciaérték itt nem volt informatív, ami azzal magyarázható, hogy *Douma* azt kifejezetten a mélyvénás thrombosis diagnosztikai értékének javítására dolgozta ki.

Érdeemesnek látszik megjegyezni, hogy ha a vágóértéket *Douma* szerint az életkor függvényében diverzifikáljuk, azaz nem egységesen a 0,5-ös értéket használjuk a koefficiens letalitás logitjára, akkor az a tradicionális vágóértékhez képest jelentősen emelkedik (1,02 vs. 0,36) az odds ratio emelkedése mellett (mindkét érték szignifikáns).

Adataink jó egyezést mutatnak *Lippi és Favaloro* [14] metaanalízisen alapuló, részletes összefoglalójával, amelyben a D-dimer-emelkedés és a folyamatában sú-

lyossága közötti szorzó faktor a 2-től egészen a 8-szorosig terjedt.

Retrospektív adatelemzésünk sajnos nem ad arra lehetőséget, hogy a D-dimer-emelkedés mint jelenség hátterében mi az önálló szerepe a SARS-CoV-2-infekciónak, illetve az öregedésnek. Ilyen mintaszám alapján ez nem is lehetett célunk. További korlát az, hogy nem tudjuk, a 2 hét után/belül hazabocsátott betegek között az ezt követő időszakban mekkora a rövid távú halálozás.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: N. Zs.: Vizsgálatok végzése, a vizsgálati eredmények összegyűjtése, a közlemény kijavítása. V. Z.: Adatelemzés, a közlemény megírása, klinikai következtetések. V. B.: A közlemény kijavítása, klinikai következtetések. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: Dr. Vajda Zoltán a Diagon Kft. külső szakmai tanácsadója. A további szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. [Correction: *Lancet* 2020 Jan 30.]
- [2] Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020; 189: 846–847.
- [3] 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: 844–847.
- [4] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
- [5] Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1020–1022.
- [6] Klok FA, Kruij MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147.
- [7] Zátroch I, Smudla A, Babik B, et al. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro® viscoelastic tests in COVID-19 patients. [Procoagulation, hypercoagulation és fibrinolysis „shut down” kimutatása ClotPro® viskoelasztikus tesztek segítségével COVID-19-betegekben.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 899–907. [Hungarian]
- [8] Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1517–1519.
- [9] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
- [10] Farm M, Siddiqui AJ, Onelöv L, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost.* 2018; 16: 866–875.

- [11] Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ* 2012; 344: e2985.
- [12] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323: 1775–1776.
- [13] Akl EA, Blazic I, Yaacoub S, et al. Use of chest imaging in the diagnosis and management of COVID-19: a WHO rapid advice guide. [Published online ahead of print 2020 Jul 30.] *Radiology* 2020; 203173.
- [14] Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *J Thromb Haemost.* 2020; 120: 876–878.

(Nagy Zsuzsanna,
Budapest, Uzsoki utca 29–41., 1145
e-mail: nagy.zsuzsanna@uzsoki.hu)

„Securus mortuus est, qui scit in morte renasci.”
(Boldogan hal meg, ki remél új életet.)

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)