

## Hospitalizacije povezane sa tromboembolijskim događajima i COVID-19 u Republici Hrvatskoj

Jelena Dimnjaković<sup>1</sup>, Marija Švajda<sup>1</sup>, Tamara Poljičanin<sup>1</sup>, Marko Brkić<sup>1</sup>, Ivan Pristaš<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ulica Johna Davisona Rockefellera 7, Zagreb, Hrvatska

### Sažetak

Cilj rada bio je utvrditi postoji li u bolesnika sa prethodnom tromboembolijskom epizodom povećan rizik od COVID-19 hospitalizacije. Analizirane su hospitalizacije zbog tromboembolijskih događaja (razdoblje 1998.-2021. godine) te COVID-19 hospitalizacije (od početka epidemije do kraja ožujka 2021. godine) iz podataka rutinske statistike. Zbog tromboembolije, hospitalizirano je 98 274 bolesnika jedan (85.6%) ili više (14.4%) puta. COVID-19 pozitivnih osoba bilo je 3.9%, COVID-19 hospitalizacija 1.5%, dok je 0.4% ispitanika imalo tromboembolijski događaj nakon utvrđene COVID-19 infekcije. U osoba sa prethodnim hospitalizacijama zbog tromboembolijskih događaja u odnosu na osobe bez takvih hospitalizacija, 4 puta je veći udio onih kod koji je tijekom infekcije COVID-19 bila potrebna hospitalizacija (33.6% vs. 7.9%,  $p < 0.001$ ). Dobno standardizirana stopa na 100 000 stanovnika COVID-19 hospitalizacije u ispitanika koji su imali prethodne hospitalizacije zbog tromboembolijskih događaja je gotovo 2 puta veća u odnosu na osobe bez takvih hospitalizacija (17490.03 vs. 9637.35) [standardized rate ratio (SRR) = 1.81 (95%CI 1.58-2.07)]. U bolesnika sa prethodnom tromboembolijskom epizodom povećan je rizik od teže kliničke slike bolesti COVID-19.

**Ključne riječi:** COVID-19, hospitalizacije, tromboembolijski događaji, epidemiologija

### Uvod

Hospitalizacije zbog tromboembolijskih događaja su prema podacima zdravstvene statistike, prije pojave epidemije COVID-19, u 2019. bile prisutne u 0.23% odraslih osoba u RH. Istovremeno, tromboembolijski događaju češće se pojavljuju vezano uz COVID-19 bolest i značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu oboljelih a etiološki uzroci hiperkoagulabilnosti u sepsi, koji mogu biti pojačani u COVID-19, uključuju imunološki posredovane trombotičke mehanizme, aktivaciju komplemента, sindrom aktivacije makrofaga, sindrom antifosfolipidnih antitijela, hiperferitinemija i poremećaj regulacije renin-angiotenzinskog sustava (1). Prema svjetskoj literaturi, tromboembolijske komplikacije su vrlo česte u pacijenata sa COVID-19 bolesti, a učestalost takvih događaja u hospitaliziranih bolesnika iznosi 17.0% odnosno i do 32% u bolesnika sa težim oblicima bolesti (1,2,3).

Unatoč ustanovljene povezanosti tromboembolijskih događaja sa COVID-19 studije rizika hospitalizacije uglavnom naglašavaju važnost drugih komorbiditeta u razvoju težeg oblika bolesti uključujući i istraživanja provedena u RH dok podaci o učestalosti COVID-19 hospitalizacija u osoba sa prethodnim tromboembolijskim događajima nedostaju (2,3).

Cilj ovoga rada bio je utvrditi postoji li u Hrvatskoj u bolesnika sa prethodnom tromboembolijskom epizodom povećan rizik od hospitalizacije vezan uz COVID-19 bolest.

### Ispitanici i metode

Analizirani su podaci Registra bolničko statistički obrazac (BSO) o hospitalizacijama zbog tromboembolija te podaci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) o COVID-19 hospitalizacijama.

Analiza podataka obuhvatila je sve hospitalizacije zbog tromboembolijskih događaja od 1998. do zaključno 28.3.2021. te sve COVID-19 slučajeve i sve COVID-19 hospitalizacije u razdoblju od 10.2.2020.-28.3.2021.

Analizirani su sljedeći tromboembolijski događaji: I24.0 Koronarna tromboza nakon koje nije nastao infarkt miokarda, I26 Plućna embolija, I63.4 Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija, I63.6 Cerebralni infarkt zbog cerebralne venske tromboze, aseptični, I65 Okluzija i stenoza

ekstracerebralnih arterija koje nisu uzrokovale cerebralni infarkt, I66 Okluzija i stenoza cerebralnih arterija koje nisu uzrokovale cerebralni infarkt, I67.6 Aseptična tromboza intrakranijalnoga venskog sustava, I74 Embolija i tromboza arterija, I80.2 Flebitis i tromboflebitis ostalih dubokih krvnih žila nogu, I80.3 Flebitis i tromboflebitis nogu, nespecificirani, I81 Tromboza vene porte, I82 Ostale embolije i tromboze vena, H34 Retinalne vaskularne okluzije.

Uzeti su obzir samo pacijenti kod kojih je bila prisutna hospitalizacija (stacionarni) dok su oni liječeni isključivo u dnevnim bolnicama i/ili ambulantno izuzeti iz analize.

Na osnovni skup podataka o tromboembolijskih hospitalizacijama pridodani su podaci COVID-19 slučajeva. Osnovnom skupu COVID-19 slučajeva pridodane su i COVID-19 hospitalizacije prema sljedećim kriterijima: pozitivan test za vrijeme ležanja u bolnici; pozitivan test unutar 30 dana prije prijema u bolnicu te nastavne hospitalizacije. Nisu uključene osobe s pozitivnim brzim antigenskim testom koje nisu potvrđene PCR testom te stranci.

Za kriterij novi dnevni slučajevi korišten je datum evidentiranja rezultata testiranja. Podatak o županiji temeljio se na županiji ustanove hospitalizacije. Kao identifikator korišten je matični broj osiguranika (MBO).

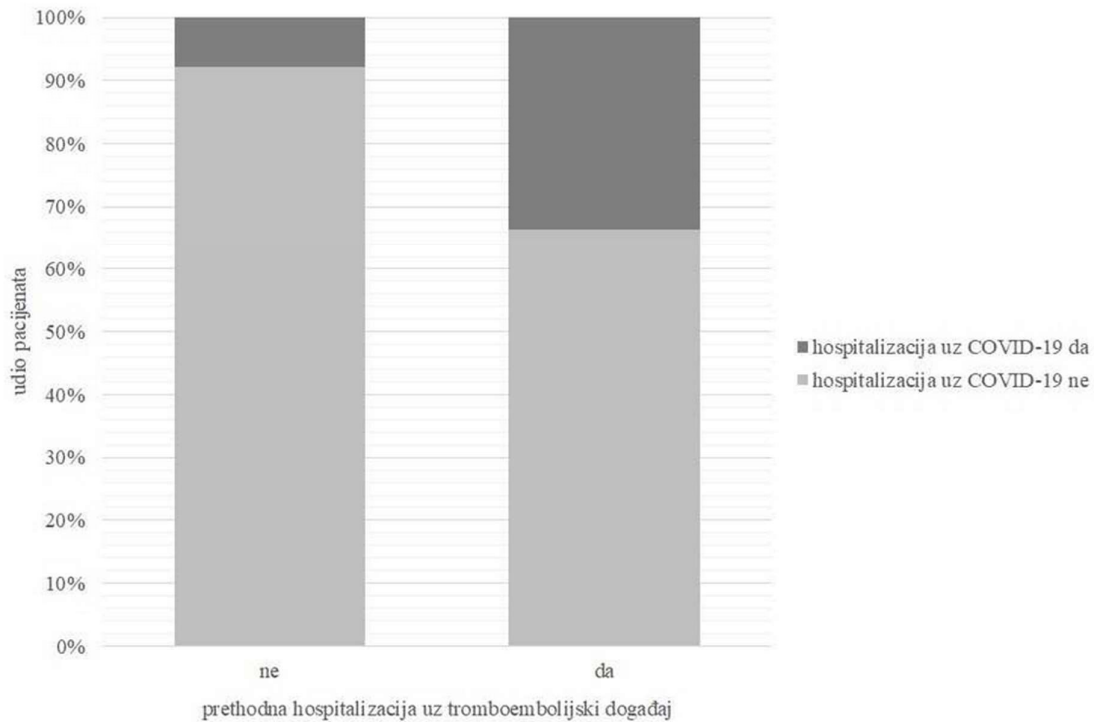
Statistička analiza podataka uključivala je deskriptivnu analizu. Za usporedbu nominalnih kategorijskih varijabli korišten je Hi-kvadrat-test. Određene su grube i dobno standardizirane stope hospitalizacije vezane uz COVID-19, a podaci su standardizirani na procjenu populacije RH krajem 2019. godine prema podacima Državnog zavoda za statistiku. U analizu stopa nisu uključeni ispitanici koji su hospitalizaciju zbog tromboembolije prvi puta imali nakon utvrđene COVID-19 infekcije. Usporedba dobno standardiziranih stopa te određivanje omjera dobno standardiziranih stopa provedeno je korištenjem Smithovih formula. Statistički značajnom smatrana je vrijednosti empirijske razine značajnosti  $p < 0.05$  ( $p < 0.05$ ). U analizi podataka korišten je programski paket SPSS verzija 21.

## Rezultati

Analizirano je 98 274 bolesnika sa 1 ili više hospitalizacija zbog tromboembolijskih događaja u razdoblju 1998.-2021. Od uključenih bolesnika, njih 48 548 (49.4%) bili su muškarci i 49 726 (50.6%) žene srednje starosti 80 godina (raspon 0-120 godina).

Bolesnika sa 1 hospitalizacijom bilo je 84 134 (85.6%), dvije hospitalizacije 11 037 (11.2%), tri hospitalizacije 2 195 (2.2%) i 4 i više hospitalizacija tijekom navedenog perioda njih 908 (0.9%). Od navedenih bolesnika COVID-19 pozitivnih bilo je 3 790 (3.9%), hospitalizirano vezano uz COVID-19 bilo je 1 425 ispitanika (1.5%), dok je njih 347 (0.4%) imalo tromboembolijski događaj nakon utvrđene COVID-19 infekcije. Od navedenih 347 bolesnika u njih 298 (85.9%) to je bio prvi tromboembolijski događaj (moguće uzrokovan i COVID-19 infekcijom) dok je njih 49 (14.1%) tromboembolijski događaj imalo i ranije. Od istih 347 bolesnika, kod njih 240 (69.2%) radilo se o razdoblju unutar 31 dana od pozitivnog COVID-19 nalaza dok je kod njih 23 (6.6%) pojava tromboembolijskog događaja sa hospitalizacijom uslijedila nakon više od 2 mjeseca (od toga kod njih 6 nakon 3-6 mjeseci).

Učestalost hospitalizacija u COVID-19 pozitivnih pacijenata koji prethodno nisu imali hospitalizaciju zbog tromboembolijskog događaja bila je 7.9% dok je u ispitanika sa prethodnim hospitalizacijama zbog tromboembolijskih događaja iznosila 33.6% ( $\chi^2=2961$ ,  $df=1$ ,  $p<0.001$ ) kao što je i prikazano na slici 1.



Slika 1. Udio bolesnika sa hospitalizacijom vezanom uz COVID-19 ovisno o prisustvu prethodne hospitalizacije vezane uz tromboembolijski događaj

Dobno standardizirana stopa hospitalizacije (standardizirano na hrvatsku populaciju 2019. godine) vezano za COVID-19 u ispitanika koji su imali prethodne hospitalizacije zbog tromboembolijskih događaja tijekom promatranog perioda iznosila je 17 490.03/100000 dok je u skupini bez prethodnih hospitalizacija povezanih sa tromboembolijskim događajima iznosila 9 637.35/100000. Temeljem Smithovih formula utvrđena je statistički značajno veća učestalost hospitalizacija u ispitanika sa prethodnim hospitalizacijama zbog tromboembolija – omjer dobno standardiziranih stopa tj. standardized rate ratio (SRR) =1.81 (95%CI 1.58-2.07).

## Rasprava i zaključci

Rezultati provedenog istraživanja ukazuju na značajan broj osoba koji su tijekom nešto više od dva protekla desetljeća bili hospitalizirani vezano uz tromboembolijski događaj u RH, a u navedenih bolesnika broj hospitalizacija je u gotovo 15% slučajeva bio višestruk. Rezultati također ukazuju da je u osoba sa prethodnim hospitalizacijama zbog tromboembolijskih događaja četiri puta veći udio onih kod koji je hospitalizacija bila potrebna i tijekom infekcije COVID-19. Iako su neki faktori za razvoj težeg oblika COVID-19 bolesti i tromboembolijskog događaja poput starije dobi, karcinoma i prekomjerne tjelesne težine zajednički te prethodni tromboembolijski događaj predstavlja dodatan rizik za ponovni razvoj istog, gotovo 2 puta veći omjer dobno standardiziranih stopa rizika hospitalizacije u bolesnika sa prethodnim tromboembolijskim događajem čini navedenu skupinu bolesnika posebno rizičnima u slučaju COVID-19 bolesti (5).

Zaključno, tromboembolijski događaji i pridružene hospitalizacije nerijetko se pojavljuju u odraslih osoba neovisno o COVID-19 bolesti. U bolesnika sa prethodnom tromboembolijskom epizodom povećan je rizik od hospitalizacije vezan uz COVID-19 bolest (6). Ta međuzavisnost navedenih stanja zahtjeva posebnu pažnju prilikom donošenja smjernica i preventivnih i terapijskih preporuka, a naročitu pozornost potrebno je usmjeriti na omjere dobiti i mogućih neželjenih ishoda.

## Literatura

1. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1578-1589. doi: 10.1002/ajh.25982. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32857878; PMCID: PMC7674272.
2. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021 Apr 4:1358863X21995566. doi: 10.1177/1358863X21995566. Epub ahead of print. PMID: 33818197; PMCID: PMC8024143.
4. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. Incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021 Jan 30:S2213-333X(21)00072-X. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.01.012. Epub ahead of print. PMID: 33529719; PMCID: PMC7847192.
5. Li Y, Ashcroft T, Chung A, Dighero I, Dozier M, Horne M, McSwiggan E, Shamsuddin A, Nair H. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2021 Mar 1;11:10001. doi: 10.7189/jogh.11.10001. PMID: 33767855; PMCID: PMC7980087.
6. Capak K, Brkić-Biloš I, Kralj V, Poljičanin T, Šekerija M, Ivanko P, Draušnik Ž, Mihel S, Fuštin D, Cerovečki I, Švajda M, Dimnjaković J, Sarajlić G, Benjak T. Prevalence of somatic comorbidities among coronavirus disease 2019 patients in Croatia in the first pandemic wave: data from national public health databases. *Croat Med J.* 2020 Dec 31;61(6):518-524. PMID: 33410298.

## Abstract

Aim of this study was to ascertain if risk for COVID-19 hospitalization was increased in patients with history of hospitalization due to a thromboembolic event in comparison to patients without history of hospitalization due to thromboembolic event. We analyzed hospitalizations due to thromboembolic events (period 1998-2021) and COVID-19 hospitalizations (period since start of epidemics till end of March 2021) from routine statistics data. There were 98274 persons hospitalized due to thromboembolism, 85.6% required one hospitalization and 14.4% several. Of all these, 3.9% were COVID-19 positive, 1.5% COVID-19 hospitalized and 0.4% had a thromboembolic event after COVID-19 infection. In patients with history of hospitalization due to thromboembolic event, there were 4 times more patients that required COVID-19 hospitalization in comparison to patients with no history of thromboembolic events (33.6% vs. 7.9%,  $p < 0.001$ ). Age standardized rate of COVID-19 hospitalizations per 100 000 was 2 times higher in patients with history of thromboembolic event in comparison to patients with no such history (17490.03 vs. 9637.35) [standardized rate ratio (SRR) = 1.81 (95%CI 1.58-2.07)]. Patients with history of thromboembolic events have increased risk of more severe COVID-19 illness.

**Keywords:** COVID-19, hospitalisations, thromboembolic events, epidemiology