

Lek. Michał Machowski

Tytuł Rozprawy:

**Ocena rokowania i powikłań sercowo-naczyniowych
w przebiegu infekcji COVID-19. Doświadczenia ośrodka
referencyjnego.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n med. Piotr Pruszczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych I Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowozatorowej WUM

Kierownik Kliniki prof. dr hab. n med. Piotr Pruszczyk



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Warszawa 2024

Słowa Kluczowe: COVID-19, Zatorowość płucna, Zawał serca, Zapalenie mięśnia sercowego, D-Dimer,

Key Words: COVID-19, Pulmonary embolism, Myocardial infarction, Myocarditis, D-Dimer

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

W skład cyklu publikacji wchodzi dwie prace oryginalne o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) 6,1 oraz punktacji MNiSZW 280 pkt. We wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem.

Machowski M, Polańska A, Gałęcka-Nowak M, Mamzer A, Skowrońska M, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Zając B, Ou-Pokrzewińska A, Pruszczyk P, Kasprzak JD. Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022 Jun 9;11(12):3298. doi: 10.3390/jcm11123298. PMID: 35743369; PMCID: PMC9224854. IF 3,900, punkty MINISZW 140

Machowski M, Ou-Pokrzewińska A, Perzanowska-Brzeszkiewicz K, Gałęcka-Nowak M, Pacho S, Jermakow M, Wójcik A, Zoruk M, Pruszczyk A, Deutsch K, Roik M, Łabyk A, Palczewski P, Pruszczyk P. Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department. *Med Sci Monit*. 2024 Apr 22;30:e942612. doi: 10.12659/MSM.942612. PMID: 38644597; PMCID: PMC11047208. IF 2,2, punkty MINISZW 140

Spis treści:

Streszczenie w języku polskim str. 6

Streszczenie w języku angielskim str. 8

Wstęp str. 10

Cel i założenia pracy str. 12

Omówienie prac str. 13

Kopie Opublikowanych Prac str. 16, 26

Podsumowanie i wnioski str. 35

Bibliografia str. 36

Oponie komisji bioetycznej. str. 38

Oświadczenia współautorów. str. 40

Wykaz stosowanych skrótów:

Sars-CoV-2 drugi wirus ciężkiego zespołu niewydolność oddechowej

COVID-19 infekcja koronawirusem 2019

APE - ostra zatorowość płucna

ACS - ostry zespół wieńcowy

AMyo- zapalenie mięśnia sercowego

hsTnT - troponina T oznaczana metodą wysokoczułą

NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM:

Wstęp Zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 może prowadzić do uszkodzenia serca, destabilizacji blaszek miażdżycowych oraz predysponuje do powikłań zakrzepowo zatorowych.

Cele W obecnej pracy szczególnie skupiliśmy się na pacjentach z zatorowością płucną jak i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego hospitalizowanych w referencyjnym ośrodku kardiologicznym starając się ocenić wpływ infekcji koronawirusowej na przebieg ostrych schorzeń sercowo-naczyniowych.

Celami pracy były.

1. Ocena częstości występowania PE wśród dużej populacji kolejnych pacjentów przyjmowanych z powodu zapalenia płuc z powodu COVID-19 w dwóch referencyjnych ośrodkach.
2. Ocena prognozy stężenia D-Dimeru, który może być przydatny w diagnostyce i ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną i współistniejącą infekcją COVID 19 .
- 3 Ocena rokowania chorych z ostrymi chorobami układu sercowo naczyniowego to jest ostrych zespołów wieńcowych niewydolności serca i zatorowości płucnej u chorych infekcją COVID 19

Metody i wyniki

Weryfikacja celu pierwszego i drugiego odbyła się na podstawie analizy kolejnych 456 pacjentów z COVID-19 (diagnozowanych i leczonych w naszym Ośrodku oraz w Klinice Kardiologii Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego), APE rozpoznano u 19,3%. Wszyscy pacjenci z PE otrzymali co najmniej antykoagulację, siedmiu pacjentów otrzymało trombolizę ogólnoustrojową. W podgrupie pacjentów z APE śmiertelność była porównywalna z pacjentami bez APE (19/88 (21,5%) vs. 101/368 (27,4%) dla osób bez APE, $p = 0,26$). Co istotne Pacjenci z APE charakteryzowali się wyższymi stężeniami D-dimerów i wyższym stosunkiem D-dimerów do wieku pacjenta. Analiza krzywej ROC dla wartości stosunku D-dimer/wiek w diagnostyce APE cechowała się wysokim polem pod krzywą AUC 0,788 (95% CI 0,727-0,848. Na jej podstawie zidentyfikowaliśmy stosunek stężenia D-dimerów do wieku przydatny w diagnostyce APE u pacjentów z infekcją COVID-19, który wyniósł 70 lat. Ten zaproponowany współczynnik D-dimer/wiek charakteryzował się wysoką wykonalnością diagnostyczną (czułość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna odpowiednio 83%, 94%, 96%, 73%).

Cel trzeci był weryfikowany na podstawie retrospektywnej analizy danych 249 kolejnych pacjentów z infekcją COVID-19, którzy byli leczeni w naszym oddziale. W grupie tej było 42 (16,9%) pacjentów, u których rozpoznano dodatkowo APE, 37 (14,9%) z ACS (8 z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i 29 z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST) oraz 19 (7,6%) z AMyO. Ponadto u 3 innych pacjentów (1,2%) rozpoznano zespół Takotsubo.

Do analizy statystycznej te 3 przypadki analizowano je razem z pacjentami z zawałem mięśnia sercowego i utworzono grupę ACS (n=40). U pozostałych 148 (59,4%) pacjentów wystąpiło wyłącznie zapalenie płuc z powodu COVID-19. Stwierdzono istotne różnice między grupami w poziomach hsTnT, NT-proBNP i D-dimerów w osoczu ($P<0,05$). Ponadto, analiza wykazała, że poziomy hsTnT i NT-proBNP były wyższe u pacjentów z ACS (hsTnT, 153,5 ng/ml; NT-proBNP, 4200 pg/ml. AMyo (hsTnT, 75,5 ng/ml; NT-proBNP, 9083 pg/ml) niż u pacjentów z APE (hsTnT, 26,0 ng/ml; NT-proBNP, 962 pg/ml) lub zapalenie płuc COVID-19 (hsTnT, 22,5 ng/ml; NT-proBNP, 996 pg/ml). Natomiast poziomy D-dimerów były wyższe u pacjentów z APE (12 675 ng/ml) niż u pacjentów z AMyo (1317 ng/ml) i COVID-19 (959 ng/ml). Nie zaobserwowaliśmy jednak różnic w stężeniach D-dimerów między pacjentami z APE i ACS (1494 ng/ml), Poziom D-dimerów przewidywał rozpoznanie APE (AUC=0,850 CI95 [0,765; 0,935], $p<0,001$) z czułością 69,4% i swoistością 96,2% dla poziomu 4968,0 ng/ml, a NT-proBNP przewidywał rozpoznanie AMyo (AUC = 0,692 CI95 [0,502; 0,883], $p=0,004$) i wykazywał czułość 54,5% ze swoistością 86,5% dla punktu odcięcia 8970 pg/ml. Poziomy troponiny T w naszym badaniu nie były przydatne w różnicowaniu między tymi chorobami układu krążenia. Co ważne stopień zajęcia płuc infekcja COVID 19 w całej grupie przewidywał śmiertelność (OR = 1,03 CI95 [1,01; 1,04] dla wzrostu o 1%, $s<0,001$). Po uwzględnieniu zajęcia płuc ACS cechowało się większą śmiertelnością w porównaniu z chorymi tylko z zapaleniem płuc COVID-19 (OR=5,27 CI95 [1,76; 16,38] $p=0,003$), podczas gdy dla APE i AMyo nie stwierdzono takiej zależności.

Wnioski

Na podstawie analizy chorych hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w przebiegu infekcji COVID 19 stwierdziliśmy, że oznaczenie stężenia Dimeru D może być przydatne w diagnostyce ostrej zatorowości płucnej, a skorygowane o wiek chorego wiek poziomy tego biomarkera zgodnie ze wzorem $\text{wiek pacjenta} \times 70$ może być nadal użytecznym narzędziem do rozpoczęcia diagnostyki

Ponadto, D-dimer i NT-proBNP, choć nie troponina T, są przydatne w różnicowaniu chorób sercowo-naczyniowych tj. ostrych zespołów wieńcowych, zapalenia mięśnia sercowego i zatorowości płucnej u pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu infekcji COVID-19. U chorych z ostrym zespołem wieńcowym infekcja COVID-19 zwiększyła śmiertelność wewnątrzszpitalną niezależnie od stopnia zajęcia płuc, podczas gdy dla APE i AMyo nie stwierdzono takiej zależności.

STRESZCZENIE W JEZYKU ANGIELISKIM:

Introduction: Coronavirus infection SARS-CoV-2, may lead to heart damage and destabilization of atherosclerotic plaques, and predisposes to thromboembolic complications.

Aim of the study: In the current work, we particularly focused on patients with pulmonary embolism and other cardiovascular diseases, trying to assess the impact of coronavirus infection on acute cardiovascular diseases.

The goals of the work were:

1. To assess the incidence of PE among a large population of consecutive patients admitted with COVID-19 pneumonia at two reference centers.
2. Assessment of the D-Dimer concentration threshold, which may be useful in the diagnosis and assessment of the prognosis of patients with acute pulmonary embolism and concomitant COVID 19 infection.
- 3 Assessment of the prognosis of patients with acute cardiovascular diseases, i.e. acute coronary syndromes, heart failure and pulmonary embolism in patients with COVID 19 infection.

Methods and results

The verification of the first and second objectives was based on the analysis of another 456 patients with COVID-19 (diagnosed and treated in our Center and in the Department of Cardiology of the Medical University of Lodz), APE was diagnosed in 19.3%. All patients with APE received at least anticoagulation, seven patients received systemic thrombolysis. In the subgroup of patients with APE, mortality was comparable to patients without APE (19/88 (21.5%) vs. 101/368 (27.4%) for those without APE, $p = 0.26$). Importantly, patients with APE were characterized by higher D-dimer concentrations and a higher D-dimer to patient age ratio. Analysis of the year curve for the value of the D-dimer/age ratio in the diagnosis of APE was characterized by a high area under the curve AUC of 0.788 (95% CI 0.727- 0.848). On this basis, we identified a D-dimer concentration-to-age ratio useful in the diagnosis of acute respiratory syndrome in patients with COVID-19 infection, which was 70. This proposed D-dimer/age ratio was characterized by high diagnostic feasibility (sensitivity, specificity, negative predictive value, respectively). 83%, 94%, 96%, 73%).

The third objective was verified based on a retrospective analysis of 249 consecutive patients with COVID-19 infection who were treated in our department. In this group, there were 42 (16.9%) patients additionally diagnosed with APE, 37 (14.9%) with ACS (8 with myocardial infarction with ST segment elevation and 29 with myocardial infarction without ST segment elevation) and 19 (7.6%) with AMyo. Additionally, 3 other patients (1.2%) were diagnosed with Takotsubo syndrome.

For calculation purposes, these 3 cases were analyzed together with patients with myocardial infarction and an ACS group was created (n=40). The remaining 148 (59.4%) patients experienced only COVID-19 pneumonia. Significant differences were found between groups in the levels of hsTnT, NT-proBNP and D-dimer in plasma ($P<0.05$). Moreover, post-analysis hoc showed that hsTnT and NT-proBNP levels were higher in patients with ACS (hsTnT, 153.5 ng/ml; NT-proBNP, 4200 pg/ml. AMyo (hsTnT, 75.5 ng/ml; NT-proBNP, 9083 pg/ml) than in patients with APE (hsTnT, 26.0 ng/ml; NT-proBNP, 962 pg/ml) or COVID-19 pneumonia (hsTnT, 22.5 ng/ml; NT-proBNP, 996 pg/ml), however, D-dimer levels were higher in patients with APE (12,675 ng/ml) than in patients with AMyo (1317 ng/ml) and COVID-19 (959 ng/ml).

However, we did not observe differences in D-dimer concentrations between patients with APE and ACS (1494 ng/ml). D-dimer levels predicted the diagnosis of APE (AUC=0.850 CI95 [0.765; 0.935], $p<0.001$) with a sensitivity of 69.4% and specificity of 96.2% for a level of 4968.0 ng/ml, and NT-proBNP predicted the diagnosis of AMyo (AUC = 0.692 CI95 [0.502; 0.883], $p=0.004$) and showed a sensitivity of 54.5% with a specificity of 86.5% for a cut-off point of 8970 pg/ml. Troponin T levels in our study were not useful in differentiating between these cardiovascular diseases. Importantly, the degree of pulmonary involvement of COVID 19 infection in the entire group predicted mortality (OR = 1.03 CI95 [1.01, 1.04] for an increase of 1%, $s<0.001$). After taking into account lung involvement, ACS was characterized by higher mortality compared to patients with only COVID-19 pneumonia (OR = 5.27 CI95 [1.76, 16.38] $p = 0.003$), while for APE and AMyo this was not found. dependence.

Conclusions

Based on the analysis of patients hospitalized due to pneumonia in the course of COVID 19 infection, we found that the measurement of D-dimer concentration may be useful in the diagnosis of acute pulmonary embolism, and the levels of this biomarker adjusted for the patient's age according to the formula patient's age $\times 70$ may still be useful. tool to start diagnostics

Moreover, D-dimer D and NT-proBNP, although not troponin T, are useful in the differentiation of cardiovascular diseases, i.e. acute coronary syndromes, myocarditis and pulmonary embolism in patients with pneumonia in the course of COVID-19 infection. In patients with acute coronary syndrome and COVID-19 infection, in-hospital mortality increased regardless of the degree of lung involvement, while no such relationship was found for APE and AMyo.

WSTĘP:

W okresie pandemii COVID-19 Klinika Chorób Wewnętrznych I Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-zatorowej WUM została przekształcona w referencyjny ośrodek dedykowany leczeniu chorych z infekcją COVID-19 i ostrymi stanami kardiologicznymi oraz pacjentów z towarzyszącymi obciążeniami kardiologicznymi wymagającymi specjalistycznej terapii w tym pilnej kardiologicznych interwencji np. plastyk tętnic wieńcowych z powody ostrych zespołów wieńcowych i. W trakcie ok. 12 miesięcy hospitalizowaliśmy pacjentów z COVID-19 w ramach Oddziału Zachowawczego oraz Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej.

Zakażenie koronawirusem powoduje wiązanie się SARS-CoV-2 z receptorem konwertazy angiotensyny 2, pośrednicząc w wnikanii wirusa do komórek. Oprócz płuc receptor ten ulega silnej ekspresji w sercu i naczyniach krwionośnych [1,2]. Ciężkie przypadki wirusowego zapalenia płuc, takie jak zakażenie SARS-CoV-2 w COVID-19, objawiają się progresją ogólnoustrojowego stanu zapalnego i nadmierną aktywacją komórek odpornościowych "burzą cytokinową", co prowadzi do uszkodzenia serca i destabilizacji blaszek miażdżycowych oraz predysponuje do stanu nadkrzepliwości [1,3,4], który klinicznie objawia się obserwowanym wzrostem ogólnej częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zakrzepicy płuc in-situ [1,4].

Wśród zmian parametrów krzepnięcia spowodowanych koagulopatią związaną z COVID-19, zazwyczaj znacznie podwyższony jest poziom produktów degradacji fibryny – tj. D-Dimeru [5]. Jednocześnie wiemy, że ocena stężenia tego biomarkera odgrywa bardzo duże znaczenie w diagnostyce chorych z podejrzeniem zakrzepowo zatorowej. Relatywnie mało jest danych dotyczących przydatności diagnostycznej i prognostycznych Dimeru-D u chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej i współistniejącą infekcją COVID 19 [6-11]

U pacjentów z COVID-19 odnotowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia ostrych chorób sercowo-naczyniowych, w tym ostrego zespołu wieńcowego (ACS), ostrej zatorowości płucnej (APE) i udaru mózgu [12,13]. Ostre zapalenie mięśnia sercowego (AMyo) może być również spowodowane przez COVID-19 [13]. Co więcej, ostatnio wykazano, że zakażenie SARS-CoV-2 wiąże się z większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną jak i po wypisie zarówno u pacjentów z ACS [3,15] jak i u chorych z APE [15, 16]. Ponadto donoszono, że chorzy z przyjmowani do szpitala z powodu nasilenia niewydolności serca i współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2 mieli złe rokowanie [17].

Także wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym zarówno tętniczym jak i zakrzepowo-zatorowym odnotowano większą śmiertelność w przebiegu infekcji COVID-19 [18].

Zakażenie SARS-CoV-2 wpływa na śmiertelność w chorobach układu krążenia, kluczowe znaczenie ma optymalizacja diagnostyki i postępowania z tą grupą pacjentów oraz zwiększenie świadomości wśród personelu medycznego.

Chociaż COVID-19 zwiększa śmiertelność w szerokim spektrum chorób układu krążenia, to badania bezpośrednio porównujące przebieg kliniczny pacjentów z COVID-19 i współistniejącymi różnymi ostrymi chorobami układu krążenia są bardzo ograniczone. Co więcej, analiza porównawcza charakterystyki klinicznej i biochemicznej pacjentów z różnymi chorobami układu krążenia i COVID-19 może pomóc w optymalizacji diagnostyki i ocenie predyktorów krótkoterminowego rokowania.

W obecnej pracy szczególnie skupiliśmy się na pacjentach z zatorowością płucną jak i innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego starając się ocenić wpływ infekcji koronawirusowej na ostre schorzenia sercowo-naczyniowe. Poświęcone temu zostały m.in. dwie omawiane prace.

CELE

w obecnej pracy sformułowano następujące cele badawcze:

1. Ocena częstości występowania PE wśród dużej populacji kolejnych pacjentów przyjmowanych z powodu zapalenia płuc z powodu COVID-19 w dwóch referencyjnych ośrodkach.
2. Ocena progu stężenia D-Dimeru, który może być przydatny w diagnostyce i ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną i współistniejącą infekcją COVID 19.
3. Ocena rokowania chorych z ostrymi chorobami układu sercowo naczyniowego to jest ostrych zespołów wieńcowych niewydolności serca i zatorowości płucnej u chorych infekcją COVID 19.

Omówienie prac

Pierwsza z publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej pt *Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients* dotyczy znaczenia diagnostycznego stężeń Dimeru D w diagnostyce i ocenie rokowania chorych z zatorowością płucną i współistniejącą infekcją COVID19

Do badania włączono kolejnych 456 pacjentów z infekcją COVID-19 (256 pacjentów diagnozowanych i leczonych w naszym Ośrodku oraz 200 chorych w Klinice Kardiologii Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego), PE rozpoznano na podstawie angiogramy komputerowej tętnic płucnych w której uwidoczono zmiany zakrzepowo-zatorowe przynajmniej na poziomie segmentalnych tętnic płucnych. Ponadto w ciągu 24 godzin od rozpoznania PE wykonano echokardiografię przezklatkową z oceną morfologii i czynności prawej komory. Wszyscy pacjenci z zatorowością płucną otrzymywali co najmniej leki przeciwzakrzepowe, a decyzję o rozpoczęciu agresywnej terapii pozostawiono zespołowi prowadzącemu zależnie od oceny klinicznej i istniejących wytycznych ESC.

Częstość występowania objawowej PE w całej badanej grupie wynosiła 19,3%. Nie znaleźliśmy istotnych różnic w charakterystyce klinicznej, częstości występowania PE i przebiegu klinicznego między dwoma uczestniczącymi ośrodkami. Wszyscy pacjenci z PE otrzymali co najmniej antykoagulację, siedmiu pacjentów otrzymało trombolizę ogólnoustrojową. W podgrupie pacjentów z PE śmiertelność była porównywalna z pacjentami bez PE (19/88 (21,5%) vs. 101/368 (27,4%) dla osób bez PE, $p = 0,26$). Co istotne Pacjenci z PE charakteryzowali się wyższymi stężeniami D-dimerów, wyższym stosunkiem D-dimerów do wieku pacjenta, ale bez różnic w poziomach troponiny T w porównaniu z pacjentami bez PE. Wiek był jedynym niezależnym predyktorem śmiertelności w podgrupie chorych z PE.

Analiza krzywej rok dla wartości stosunku D-dimer/wiek w diagnostyce PE cechowała się wysokim polem pod krzywą AUC 0,788 (95% CI 0,727-0,848). Na podstawie analizy tej krzywej ROC zidentyfikowaliśmy stosunek stężenia D-dimerów do wieku przydatny w diagnostyce PE u pacjentów z infekcją COVID-19 wynoszący 70. Ten zaproponowany współczynnik D-dimer/wiek charakteryzował się wysoką wykonalnością diagnostyczną (czułość, swoistość, ujemna wartość predykcyjna odpowiednio 83%, 94%, 96%, 73%).

W podsumowaniu można stwierdzić, że w przypadku podejrzenia PE u chorych z współistniejącą infekcją COVID 19 skorygowane o wiek poziomy D-dimerów (górna granica normy uzyskana na podstawie wieku pacjenta z formułą $x / 70$) mogą być nadal użytecznym narzędziem do rozpoczęcia diagnostyki.

Druga z publikacji wchodzących w skład pracy pt „*Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department*”. dotyczy oceny i identyfikacji markerów diagnostycznych dla różnych chorób układu krążenia oraz określenie porównanie przebiegu klinicznego o wpływu ostrych chorób układu krążenia u pacjentów z COVID-19.

W omawianej pracy retrospektywnie przeanalizowaliśmy dane 249 kolejnych pacjentów z ostrymi chorobami układu krążenia lub bez nich, w tym OZW, APE i AMyO, którzy byli leczeni w naszej Klinice z powodu zapalenia płuc o etiologii COVID-19. Głównym kryterium włączenia było potwierdzone PCR zakażenie SARS-CoV-2 i potwierdzenie zapalenia płuc w badaniu tomograficznym

W grupie tej znalazło się 42 (16,9%) pacjentów, u których poza zapaleniem płuc w przebiegu infekcji COVID 19 rozpoznano dodatkowo APE, 37 (14,9%) z ACS(8 z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST i 29 z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST) oraz 19 (7,6%) z AMyO. U dziesięciu pacjentów z rozpoznaniem AMyO po wypisie ze szpitala wykonano rezonans magnetyczny układu sercowo-naczyniowego, który potwierdził to rozpoznanie u wszystkich chorych. Ponadto, u 3 innych pacjentów (1,2%) rozpoznano zespół Takotsubo. Do obliczeń te 3 przypadki analizowano razem z pacjentami z zawałem mięśnia sercowego i utworzono grupę ACS (n=40). U pozostałych 148 (59,4%) pacjentów wystąpiło wyłącznie zapalenie płuc z powodu COVID-19.

Przy przyjęciu do szpitala oceniano stan kliniczny wszystkich pacjentów za pomocą zmodyfikowanej punktacji wczesnego ostrzegania (MEWS) [14] i pulsoksymetrii. Oceny kliniczne i w skali MEWS z pulsoksymetrią wykonywano co najmniej dwa razy dziennie. Ponadto, rutynowe testy laboratoryjne obejmowały oznaczenie troponiny T metodą wysokoczułą (hsTnT; Elecsys, Roche Diagnostics; zakres referencyjny <14 ng/ml), D-dimer (Elecsys; zakres referencyjny <500 ng/ml), N-końcowy mózgowy propeptyd natriuretyczny (NT-proBNP; Elecsys; zakres referencyjny <125 pg/ml) i prokalcytonina (Elecsys; niskie ryzyko zakażenia bakteryjnego <0,25 ng/ml). Przy przyjęciu do szpitala u wszystkich pacjentów wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej (TK) z oceną procentowego udziału w zajęciu płuc związanego z infekcją z COVID-19 oraz badanie echokardiograficzne.

Wszyscy pacjenci z podejrzeniem ACS zostali skierowani na pilną koronarografię i przezskórną interwencję wieńcową, jeśli było to wskazane. Zespół Takotsubo rozpoznano po wykluczeniu zawału mięśnia sercowego, w obecności zmian w elektrokardiografii sugerujących na niedokrwienie i typowych zaburzeń kurczliwości w badaniu echokardiograficznym w echokardiografii [16].

AMyo podejrzewano w przypadku wykrycia co najmniej umiarkowanie podwyższonego stężenia hsTnT w osoczu (>25 ng/ml), zwłaszcza u pacjentów z ostrą niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca oraz w przypadku rozpoznania echokardiograficznego nowych zaburzeń kurczliwości lewej komory nieprawidłowości ruchomości ścian, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) poniżej 40% [3]. Pacjenci z podejrzeniem AMyo przeszli koronarografię w celu wykluczenia OZW. Aby zweryfikować diagnozę, u wszystkich tych pacjentów zaplanowano rezonans magnetyczny układu sercowo-naczyniowego po wypisie ze szpitala. Wszystkie grupy były podobne pod względem wieku i płci oraz prezentowały podobne wyniki MEWS przy przyjęciu. Pomiędzy analizowanymi grupami zaobserwowano różnice w stopniu zajęcia płuc wywołanego zapaleniem płuc wywołanym COVID-19. Pacjenci z APE i pacjenci z zapaleniem płuc COVID-19 wykazywali istotnie większe zajęcie płuc niż pacjenci z ACS.

Stwierdzono istotne różnice między grupami w poziomach hsTnT, NT-proBNP i D-dimerów w osoczu ($P < 0,05$). Ponadto, analiza post-hoc wykazała, że poziomy hsTnT i NT-proBNP były wyższe u pacjentów z ACS (hsTnT, 153,5 ng/ml; NT-proBNP, 4200 pg/ml). AMyo (hsTnT, 75,5 ng/ml; NT-proBNP, 9083 pg/ml) niż u pacjentów z APE (hsTnT, 26,0 ng/ml; NT-proBNP, 962 pg/ml) lub zapalenie płuc COVID-19 (hsTnT, 22,5 ng/ml; NT-proBNP, 996 pg/ml). Natomiast poziomy D-dimerów były wyższe u pacjentów z APE (12 675 ng/ml) niż u pacjentów z AMyo (1317 ng/ml) i COVID-19 (959 ng/ml). Nie zaobserwowaliśmy jednak różnic w stężeniach D-dimerów między pacjentami z APE i ACS (1494 ng/ml). Poziomy D-dimerów przewidywał rozpoznanie APE (AUC=0,850 CI95 [0,765; 0,935], $p < 0,001$) z czułością 69,4% i swoistością 96,2% dla poziomu 4968,0 ng/ml, a NT-proBNP przewidywał rozpoznanie AMyo (AUC = 0,692 CI95 [0,502; 0,883], $p = 0,004$) i wykazywał czułość 54,5% ze swoistością 86,5% dla punktu odcięcia 8970 pg/ml. Poziomy troponiny T w naszym badaniu nie były przydatne w różnicowaniu między tymi chorobami układu krążenia. Co ważne stopień zajęcia płuc infekcją COVID 19 w całej grupie przewidywał śmiertelność (OR = 1,03 CI95 [1,01; 1,04] dla wzrostu o 1%, $s < 0,001$). Po uwzględnieniu zajęcia płuc ACS cechowało się większą śmiertelnością w porównaniu z chorymi tylko z zapaleniem płuc COVID-19 (OR=5,27 CI95 [1,76; 16,38] $p = 0,003$), podczas gdy dla APE i AMyo nie stwierdzono takiej zależności.

Implikacje kliniczne

Z naszych danych wynika, że pacjenci z COVID-19 ze współistniejącymi chorobami układu krążenia powinni być leczeni w dedykowanych oddziałach kardiologicznych. W takich warunkach wyniki kliniczne pacjentów z COVID-19 z APE lub zapaleniem mięśnia sercowego mają podobny przebieg kliniczny jak w przypadku pacjentów tylko z zapaleniem płuc COVID-19. Jednak pacjenci z COVID-19 z ACS stanowią grupę wysokiego ryzyka, niezależnie od stopnia zajęcia płuc i powinny być monitorowane i traktowane ze szczególną ostrożnością.

Pierwsza publikacja pt Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients



Journal of
Clinical Medicine



Article

Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients

Michał Machowski¹, Anna Polańska², Magdalena Galecka-Nowak¹, Aleksandra Mamzer², Marta Skowrońska^{1,*}, Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz¹, Barbara Zając², Aisha Ou-Pokrzewińska¹, Piotr Pruszczyk¹ and Jarosław D. Kasprzak²

- ¹ Department of Internal Medicine & Cardiology, Medical University of Warsaw, Lindleya 4 St., 02-005 Warsaw, Poland; michal.machowski@wum.edu.pl (M.M.); magdalena.galecka-nowak@wum.edu.pl (M.G.-N.); krzyskasia@op.pl (K.P.-B.); aishaou@gmail.com (A.O.-P.); piotr.pruszczyk@wum.edu.pl (P.P.)
- ² I Department of Cardiology, Bieganski Hospital, Medical University of Lodz, Kniaziewiczza 1/5 St., 91-347 Lodz, Poland; anna.polanska@onet.pl (A.P.); a.mdachnowska@gmail.com (A.M.); dmbarbarazajac@gmail.com (B.Z.); kasprzak@ptkardio.pl (J.D.K.)
- * Correspondence: marta.z.kozlowska@gmail.com; Tel.: +48-225021144



Citation: Machowski, M.; Polańska, A.; Galecka-Nowak, M.; Mamzer, A.; Skowrońska, M.; Perzanowska-Brzeszkiewicz, K.; Zając, B.; Ou-Pokrzewińska, A.; Pruszczyk, P.; Kasprzak, J.D. Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3298. <https://doi.org/10.3390/jcm11123298>

Academic Editors: Toru Oga and Carlos Barrero

Received: 19 May 2022

Accepted: 6 June 2022

Published: 9 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Introduction: SARS-CoV-2 infection leads to a hypercoagulable state. The prevalence of pulmonary embolism (PE) seems to be higher in this subgroup of patients. Patients and methods: We combined data from two tertiary referral centers specialized in the management of PE. The aims of this study were as follows: (1) to evaluate the prevalence of PE among a large population of consecutive patients admitted for COVID-19 pneumonia in two centers, (2) to identify a plasma D-dimer threshold that may be useful in PE diagnostic assessment, (3) to characterize the abnormalities associated with PE and mortality in COVID-19 patients. Results: The incidence of symptomatic acute PE was 19.3%. For diagnosing PE in COVID-19 patients, based on ROC curve analysis, we identified a D-dimer concentration/patient's age ratio of 70, which improved D-dimer diagnostic capacity for PE and led to a reclassification improvement of 14% (NRI 0.14, $p = 0.03$) when compared to a cut-off level of 1000 ng/mL. Especially in severe COVID-19 lung involvement, D-dimer/age ratio cut-off equal to 70 was characterized by high diagnostic feasibility (sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value of 83%, 94%, 96%, and 73%, respectively). Apart from PE status, lung involvement and troponin T concentration were also independent predictors of in-hospital mortality. In the subgroup of PE patients, mortality was comparable with non-PE patients (19/88 (21.5%) vs. 101/368 (27.4%) for non-PE, $p = 0.26$) and was associated with older age, higher Bova scores, and higher troponin T concentrations. Age was the sole independent predictor for mortality in this subgroup. Conclusions: PE in COVID-19 patients is common, but it may not influence mortality when managed at a specialized center. In suspected PE, age-adjusted D-dimer levels (upper limit of normal obtained from the formula patient's age \times 70) may still be a useful tool to start the diagnostic workup. In COVID-19 patients without PE, older age, more extensive parenchymal involvement, or higher D-dimer levels are factors predicting mortality.

Keywords: acute pulmonary embolism; venous thromboembolic disease; COVID-19; COVID-19-associated coagulopathy

1. Introduction

Severe cases of viral pneumonia, such as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection predispose patients to a hypercoagulable state, which clinically manifests as an observed increase in the overall rate of venous thromboembolism, including in-situ pulmonary thrombosis [1–3]. Among alternations in coagulation parameters caused by COVID-19-associated coagulopathy, increased levels of fibrin degeneration products—namely, D-dimer—are of special interest to this study [3].

The standard PE diagnostic protocol includes D-dimer concentration testing and imaging studies [4]. PE, in the setting of acute viral pneumonia, has not been studied before, and, therefore, the standard thresholds for diagnostic markers cannot be extrapolated onto the COVID-19 population [3,5,6]. There is an on-going discussion on the optimal D-dimer cut-off levels for PE diagnosis in COVID-19 patients.

The aims of this study were as follows: (1) to evaluate the prevalence of PE among a large population of consecutive patients admitted for COVID-19 pneumonia, (2) to identify a plasma D-dimer threshold that may be useful in PE diagnostic assessment, and (3) to characterize the abnormalities associated with PE and mortality in COVID-19 patients.

2. Methods

This is a retrospective analysis of consecutive patients hospitalized, from October 2020 to May 2021, with radiologically confirmed COVID-19 pneumonia and oxygen desaturation <94%. We combined data from two tertiary referral cardiac units specialized in the management of PE. Patients were analyzed depending on PE status and followed-up for the occurrence of PE and for mortality.

The study was approved by local institutional ethics committees.

2.1. Laboratory Analysis

COVID-19 was diagnosed when acute respiratory symptoms or an exacerbation of chronic respiratory symptoms were present and one of the following occurred: SARS-CoV-2 target genes were detected using a reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) assay (CovGenX) from biological material, collected using nasopharyngeal swabs or with a positive immunochromatographic lateral flow test, detecting the target nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 from nasopharyngeal swabs (Abbott, Chicago, IL, USA).

Plasma concentrations of troponin T were measured as part of a standard diagnostic protocol using a high-sensitivity automated sandwich electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Values above 0.014 ng/mL were considered elevated.

D-dimer concentrations were quantitatively measured, on the day of admission, as part of a standard diagnostic protocol using an automated enzyme-linked fluorescent assay (VIDAS D-dimer Exclusion, bioMérieux, Marcy-l'Étoile France) or using a turbidimetric immunoassay (HemosIL, Werfen, Spain); depending on patient location, both had a reference range of values up to 500 ng/mL.

2.2. Imaging Studies

All patients underwent chest computed tomography (CT) scans for the diagnosis and evaluation of the severity of pulmonary lesions caused by SARS-CoV-2. In the case of a clinical suspicion of PE, a contrast-enhanced multi-slice computed tomography of pulmonary arteries (CTPA) was performed. PE was confirmed when thromboemboli were visualized, at least, at the level of segmental pulmonary arteries. CTPA was performed using an 80-row Toshiba Aquilion Prime CT scanner (Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) or an Aquilion One Genesis scanner (Canon Medical Systems, Otawara, Japan). The results of CT studies were adjudicated by two radiology specialists.

Transthoracic echocardiography was performed within 24 h after PE diagnosis. The examination was performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, with modifications according to the pandemic recommendations of the Polish Cardiac Society [7–9]. All examinations were performed by a physician certified in echocardiography using the Philips iE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) or EPIQ 7 system (Phillips, Eindhoven, NL, USA) or Vivid e95 (GE Healthcare, IL, USA). Right ventricle (RV) pressure overload was defined as the presence of any of the following: tricuspid regurgitation peak pressure gradient > 30 mmHg, right ventricle/left ventricle ratio in the apical four-chamber view > 1.0, or the presence of McConnell's sign.

2.3. Bova Score Calculation

The Bova score is a four-variable tool used to stratify normotensive patients with confirmed PE to identify patients at intermediate and high risk for complications and mortality associated with PE. The variables include: heart rate > 110/min, systolic blood pressure < 100 mmHg, elevated cardiac troponin levels, and signs of RV dysfunction in imaging studies [10]. Bova score values were calculated for each patient using data obtained from the database.

2.4. Data Storing

A dedicated database for storing patient data was used in both centers. We collected data of COVID-19 patients, at least 18 years of age, who underwent a chest CT at admission and required hospitalization. Excluded are patients who did not consent to participating in the study. Information was collected on demographic and medical characteristics, including age, sex, body mass index (BMI), length of hospitalization, anticoagulant treatment, and extent of pulmonary lesions in CT (severe $\geq 50\%$, non-severe < 50%). Noted biochemical parameters included: D-dimer and high-sensitivity troponin T concentrations. In the subgroup of PE patients, the presence of right ventricle dysfunction, total Bova score, and need for thrombolytic therapy were recorded.

Hospitalized COVID-19 patients received pharmacological thromboprophylaxis. PE was treated following the European Society of Cardiology (ESC) guidelines [4].

2.5. Statistical Analysis

Data are expressed as parameter or median, followed by interquartile range. The Kolmogorov–Smirnov test was used to identify continuous variables with a skewed distribution which were then compared using the Mann–Whitney U test. Categorical data were compared using Chi2 or Fisher’s exact test, depending on the sample size. For all performed tests, p -values of < 0.05 were considered significant. All tests were two-tailed. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to determine the area under the curve (AUC) for D-dimer concentrations in diagnosing the occurrence of PE. To validate whether the proposed threshold could improve the diagnostic capacity of D-dimer, in this population, the net reclassification improvement was calculated using the method described by Pencina et al. [11].

To explore the risk factors associated with in-hospital death, multivariable logistic regression models were used. Considering the total number of deaths in our study, and to avoid overfitting in the model, four variables were chosen for multivariable analysis, based on previous findings and clinical constraints.

Analyses were performed using the STATISTICA 13 data analysis software system (TIBCO Software Inc., Palo Alto CA, USA) and the MedCalc software system (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium).

3. Results

456 patients with COVID-19 were included in the study (256 patients from Warsaw and 200 from Łódź), of which 88 (19.3%) had confirmed symptomatic pulmonary embolism. None of the patients from the original non-PE group developed PE during in-hospital observation. The median follow-up time was 10 days (25th–75th percentile 5–14.5). The overall mortality was high at 120/456 pts (26.3%). We found no major difference in clinical characteristics, PE frequency, and clinical outcome between participating centers. Relevant patient characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Characteristic of the study group and a comparison of COVID-19 patients with pulmonary embolism (PE+) and without pulmonary embolism (PE−). Data are presented as number (median, percentage) followed by interquartile range, where applicable.

	All N = 456	PE (−) N = 368	PE (+) N = 88	<i>p</i> Value PE (+) vs. PE (−)
Age (years)	69 (61–78)	69 (61–77)	69 (58–78.5)	0.98
Female (n, %)	162, 35.5	138, 37.5	24, 27.3	0.7
Length of hospitalization (days)	10 (5–14.5)	9 (4–14)	11 (6–15.5)	0.01
CT lung involvement (%)	40 (20–65)	40 (20–60)	47.5 (20–60)	0.87
D-dimer (ng/mL)	1317 (728–3948)	1117.5 (625.5–2120)	6764 (1973–21,548)	<0.001
D-dimer/age ratio	16.9 (7.8–42.6)	13.8 (6.8–28.7)	87 (21.9–303.0)	<0.001
Troponin T (ng/mL)	0.027 (0.012–0.087)	0.027 (0.012–0.086)	0.027 (0.012–0.09)	0.66
Mortality (n,%)	120; 26	101; 27.4	19; 21.5	0.26

Abbreviations: CT—computed tomography, n—number, PE—pulmonary embolism.

Independently of PE status, patients with a complicated clinical course were older, were characterized by higher troponin T and D-dimer concentrations, and had more parenchymal involvement in CT scans. Moreover, age, lung involvement, and troponin T concentration were all independent predictors of mortality in the whole population.

In the subgroup of PE patients, mortality was comparable with non-PE patients (19/88 (21.5%) vs. 101/368 (27.4%) for non-PE, $p = 0.26$). PE patients were characterized by higher D-dimer concentrations, higher D-dimer/patient's age ratios, with no differences in age alone or troponin T levels when compared with non-PE patients. Within the subgroup of PE patients, mortality was associated with older age, higher Bova scores, and higher troponin T concentrations. Age was the sole independent predictor for mortality in this subgroup. Full data is available in Tables 1–3. The flow of patients is presented in Figure 1.

Table 2. Comparison for mortality depending on PE status. Data are presented as number (median, percentage) followed by interquartile range, where applicable. *p*-values are presented after a comma.

	PE (−) N = 368; Death = 101 vs. Survivors = 267	PE (+) N = 88, Death = 19 vs. Survivors = 69
Age (years)	74 (65–82) vs. 67 (58–75), $p < 0.001$	73 (70–81) vs. 66 (55–77), $p = 0.006$
Male (n, %)	70 (70%) vs. 160 (60%), $p = 0.09$	14 (73%) vs. 50 (72%), $p = 0.9$
Length of follow-up for all (days)	6 (2–10) vs. 10 (5–15), $p < 0.001$	9 (5–12) vs. 12 (7–16), $p = 0.06$
CT lung involvement (%)	50 (40–75) vs. 40 (20–60), $p < 0.001$	30 (20–75) vs. 50 (30–60), $p = 0.62$
D-dimer (ng/mL)	2014 (906–4549) vs. 959 (553–1594), $p < 0.001$	7497 (2326–30,484) vs. 6443 (1921–17,726), $p = 0.28$

Table 2. Cont.

	PE (−) N = 368; Death = 101 vs. Survivors = 267	PE (+) N = 88, Death = 19 vs. Survivors = 69
Troponin T (ng/mL)	0.056 (0.024–0.201) vs. 0.02 (0.009–0.059), <i>p</i> < 0.001	0.040 (0.026–0.240) vs. 0.024 (0.012–0.08), <i>p</i> = 0.03
Mortality (n;%)	101; 27.4	19; 21.5
Bova points	NA	2 (2–3) vs. 2 (1–2), <i>p</i> = 0.04

Abbreviations: CT—computed tomography, n—number, PE—pulmonary embolism.

Table 3. Independent predictors of mortality in PE (+) COVID-19 (+) patients and PE (−) COVID-19 (+) patients. Data are presented as odds ratio followed by 95% confidence interval and *p*-value.

Predictor	PE (+) Patients OR; <i>p</i> -Value	PE (−) Patients OR; <i>p</i> -Value
Age (years)	1.06 (1.00–1.11); 0.04	1.07 (1.03–1.08); <0.001
CT lung involvement (%)	0.99 (0.97–1.02); 0.51	1.04 (1.02–1.05); <0.001
D-dimer (ng/mL)	1.000 (1.000–1.000); 0.2	1.002 (1.0001–1.003); 0.002
Troponin T (ng/mL)	1.06 (0.26–4.30); 0.93	1.6 (0.77–3.6); 0.20

Abbreviations: CT—computed tomography, OR—odds ratio, PE—pulmonary embolism. Statistically significant results are presented in bold.

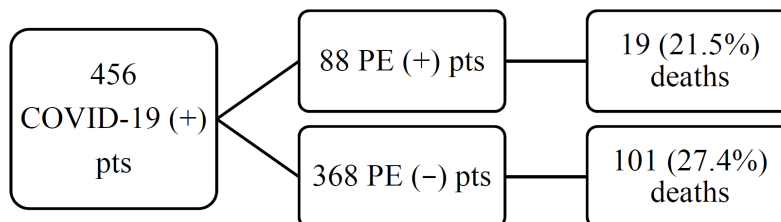


Figure 1. Flow of patients in the study.

All PE patients received, at least, anticoagulation, seven patients received systemic thrombolysis. The decision to start aggressive therapy was left to the managing team based on clinical evaluation and existing ESC guidelines. Only one COVID-19 PE (−) patient was left without pharmacological venous thromboembolism (VTE) prophylaxis.

For diagnosing PE in COVID-19 patients, based on ROC curve analysis, we identified a D-dimer concentration/age ratio of 70 as the threshold for continuing further testing for PE (negative predictive value (NPV) of 90%, positive predictive value (PPV) of 60%). The ROC curve is presented in Figure 2. The net reclassification improvement for the proposed threshold vs. 1000 ng/mL was 0.14, standard error 0.7, *p* = 0.03.

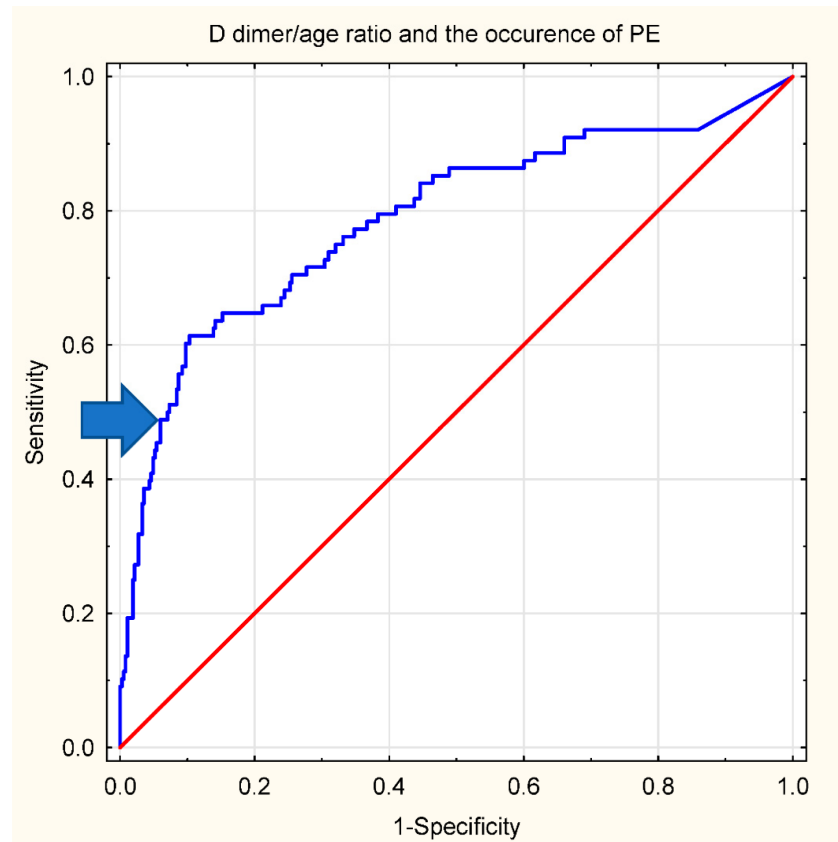


Figure 2. ROC curve for D-dimer/age ratio and occurrence of PE. AUC 0.788 (95% CI 0.727–0.848). The proposed cut-off is marked with an arrow (D-dimer/age = 70). Pts—patients. The red line is the no-effect line.

Finally, we looked at the usefulness of D-dimer concentrations in suspecting PE depending on lung involvement in a standard chest CT. Parenchymal involvement $\geq 50\%$ was considered severe, values below 50% were considered non-severe. In patients with severe lung tissue involvement, the proposed D-dimer/age ratio cut-off equal to 70 was characterized by high diagnostic feasibility (sensitivity, specificity, NPV, PPV) of 83%, 94%, 96%, and 73%, respectively). In non-severe parenchymal involvement, the afore mentioned threshold was characterized by a sensitivity of 45%, specificity of 89%, NPV of 87%, and PPV of 49%. For higher sensitivity, while maintaining satisfactory specificity, a lower cut-off value characterized by the highest Youden's index was chosen—D-dimer/age > 20 (sensitivity 75%, specificity 65%, NPV 92%, PPV 35%). ROC curves are presented in Figure 3.

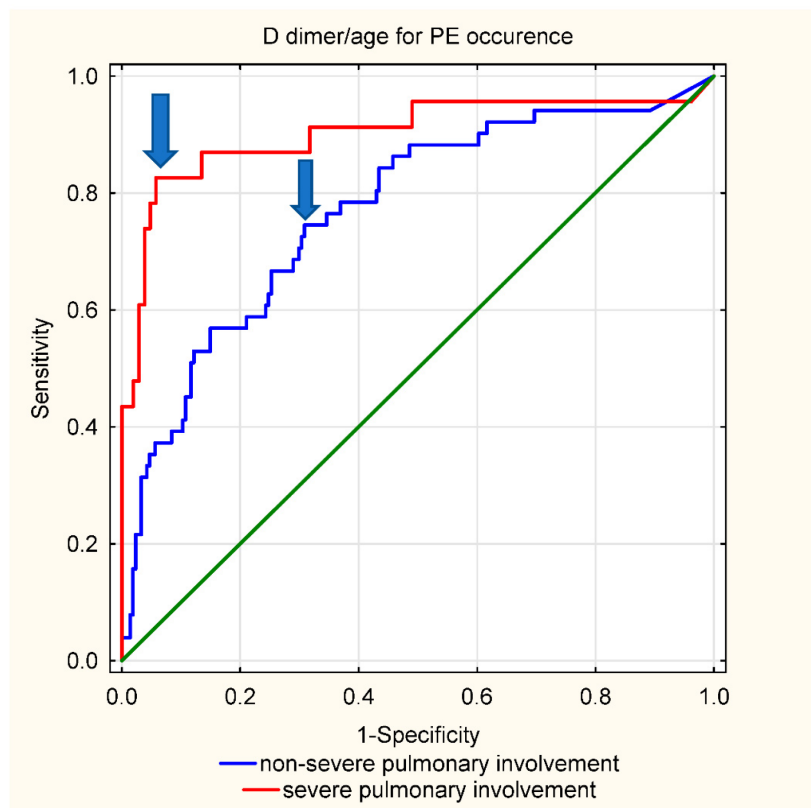


Figure 3. ROC curve for D-dimer/age ratio and occurrence of PE depending on the extent of pulmonary lesions, i.e., $\geq 50\%$ or $< 50\%$. AUC for non-severe involvement = 0.769 (95% CI 0.694–0.845); AUC for severe involvement = 0.902 (95% CI 0.810–0.994), $p = 0.029$ for difference in AUC. The proposed thresholds are marked with arrows (D-dimer/age = 70, proposed for severe involvement, or D-dimer/age = 20 for non-severe involvement). The green line is the no-effect line.

4. Discussion

The key findings emerging from our retrospective analysis concern the utility of D-dimer in diagnosing PE in the setting of acute viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. The obvious barriers connected with further diagnostic testing for PE in infectious patients warrant searching for more feasible diagnostic protocols. Previously, D-dimer level measurement was recommended to exclude PE in patients with non-high clinical probability of acute PE. However, in COVID-19 patients, markedly elevated D-dimers were reported to indicate patients with a high probability of VTE and, therefore, increased D-dimer levels, which may be proposed to initiate the diagnostic workup for VTE [2]. There is an ongoing discussion on the optimal cut-off value that should mandate VTE diagnostic assessment, with some authors suggesting values previously applied for PE and non-adjusted higher than conventional thresholds, such as 1000 ng/mL [6]. Since the most commonly used conventional non-age-adjusted threshold for D-dimer levels (i.e., upper limit of normal 500 ng/mL) is not adequate in this patient population, and the notion of employing D-dimer testing in PE diagnostic assessment in COVID-19 patients has even been discouraged [12], we examined other, non-standard thresholds—namely, the cut-offs calculated from the formula: D-dimer level/patient's age, with the threshold > 70 . In our study, employing the modified, higher threshold led to a reclassification improvement of

14% (NRI 0.14, $p = 0.03$) when compared to the suggested, in literature, cut-off equal to 1000 ng/mL.

In the recently published Co-LEAD study, authors stratified D-dimer levels by the extent of parenchymal lung involvement, concluding two different D-dimer thresholds for continuing to CTPA [13]. In this study, we sought a similar approach and found that a dichotomous threshold, depending on lung tissue involvement (D-dimer/age > 20 for non-severe lesions, D-dimer/age > 70 for severe lesions), may be diagnostically useful.

Our second major observation is that, in SARS-CoV-2 pneumonia patients, despite thrombosis prophylaxis, the co-existence of symptomatic PE is common, but it does not lead to differences in mortality between PE and non-PE patients, and thus, it may not influence the survival. It should be underlined that both centers contributing to the current study are referral cardiovascular centers and are experienced in VTE management. Interestingly, data on the effect of venous thromboembolism on mortality in COVID-19 patients remain ambiguous. However, a similar observation regarding survival was made in a meta-analysis based on over 5000 patients and in two smaller studies [14–16]. Age, D-dimer levels, and the extent of parenchymal lung involvement all predicted mortality in the COVID-19 (+) PE (–) subgroup of patients. The role of elevated D-dimer concentrations, at admission in prognosticating in-hospital mortality in COVID-19, was extensively reported, with thresholds varying between 1000 ng/mL up to even 4800 ng/mL [17–21]. This study also confirms that observation. In PE (+) patients, D-dimer levels were markedly higher than in non-PE patients; however, the only independent mortality predictor was age.

Another noteworthy issue is the usefulness of guiding anticoagulation treatment with adjusted D-dimer levels [22], especially in the extended treatment (non-acute) phase. It has been reported that elevated D-dimer levels may be positively correlated with bleeding risk in non-COVID-19 PE patients [23], displaying potential in both prognosticating mortality and hemorrhagic complications during PE treatment.

Finally, it may be plausible that, in this group of patients, the extent of SARS-CoV-2 infection (myocardial damage) was the main driver of elevated troponin T levels, rather than PE status. Hence, troponin may not be a reliable indicator of right heart strain in COVID positive PE patients. However, taking into account certain limitations of this study, namely that consecutive patients, regardless of the risk of early PE mortality defined according to the ESC criteria, were included, we abstain from drawing any definitive conclusions based on the aforementioned finding.

Several study limitations should be acknowledged. Firstly, this is a relatively small, two-center study conducted in tertiary cardiac centers specialized and experienced in PE management. This may lead to selection bias, in terms of the mortality and the characteristics of enrolled patients, and may not be fully representative of a broader population. Importantly, in the course of COVID-19 thrombi detectable in pulmonary arteries may represent both true embolism and in situ thrombosis, and for this study, we did not attempt differentiating these subtypes. Moreover, consecutive patients, regardless of the risk of early PE mortality, defined according to the ESC criteria, were included. It should be underlined that the study end-point was all-cause death. All the more so, we must robustly underline the exploratory nature of this study.

5. Conclusions

Our study demonstrates a high prevalence of PE and COVID-19 in the Polish patient population hospitalized due to SARS-CoV-2 pneumonia. However, PE does not influence in-hospital survival when treated in a referral center. In our opinion, age adjusted D-dimers levels (upper limit of normal obtained from the formula patient's age \times 70) may be used to start diagnostic workup for PE.

Author Contributions: Conceptualization, M.S., P.P. and J.D.K.; Data curation, M.M., A.P., M.G.-N., A.M., K.P.-B., B.Z. and A.O.-P.; Formal analysis, P.P. and J.D.K.; Investigation, M.M., A.P., M.G.-N., A.M., M.S., K.P.-B., B.Z., A.O.-P. and J.D.K.; Methodology, P.P. and J.D.K.; Supervision, P.P. and J.D.K.; Validation, P.P. and J.D.K.; Writing—original draft, M.S.; Writing—review & editing, P.P. and J.D.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw. Ethics approval number is KB 88/2008.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data available from the corresponding author upon written request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Gong, X.; Yuan, B.; Yuan, Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0263580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Middeldorp, S.; Coppens, M.; Van Haaps, T.F.; Foppen, M.; Vlaar, A.P.; Müller, M.C.A.; Bouman, C.C.S.; Beenen, L.F.M.; Kootte, R.S.; Heijmans, J.; et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1995–2002. [[CrossRef](#)]
- Connors, J.M.; Levy, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* **2020**, *135*, 2033–2040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; Geersing, G.J.; Harjola, V.-P.; Huisman, M.V.; Humbert, M.; Jennings, C.S.; Jiménez, D.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 543–603. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fernández-Capitán, C.; Barba, R.; Díaz-Pedroche, M.D.C.; Sigüenza, P.; Demelo-Rodríguez, P.; Siniscalchi, C.; Pedrajas, J.M.; Farfán-Sedano, A.I.; Olivera, P.E.; Gómez-Cuervo, C.; et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin. Thromb. Hemost.* **2021**, *47*, 351–361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Stals, M.A.M.; Kaptein, F.; Kroft, L.; Klok, F.; Huisman, M.V. Challenges in the diagnostic approach of suspected pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Postgrad Med.* **2021**, *133* (Suppl. S1), 36–41. [[CrossRef](#)]
- Rudski, L.G.; Lai, W.W.; Afzal, J.; Hua, L.; Handschumacher, M.D.; Chandrasekaran, K.; Solomon, S.D.; Louie, E.K.; Schiller, N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2010**, *23*, 685–713.
- Schulman, S.; Kearon, C. The Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J. Thromb. Haemostasis.* **2005**, *3*, 692–694.
- Szymański, P.; Gackowski, A.; Mizia-Steć, K.; Kasprzak, J.D.; Lipczyńska, M.; Lipiec, P. Echocardiography during the coronavirus disease 2019 pandemic—The impact of the vaccination program. A 2021 update of the expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society. *Kardiol. Pol.* **2021**, *79*, 595–603.
- Bova, C.; Sanchez, O.; Prandoni, P.; Lankeit, M.; Konstantinides, S.; Vanni, S.; Jimenez, D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* **2014**, *44*, 694–703. [[CrossRef](#)]
- Pencina, M.J.; D’Agostino, R.B.; Steyerberg, E.W. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat. Med.* **2011**, *30*, 11–21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Spyropoulos, A.C.; Levy, J.H.; Ageno, W.; Connors, J.M.; Hunt, B.J.; Iba, T.; Levi, M.; Samama, C.M.; Thachil, J.; Giannis, D.; et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1859–1865. [[PubMed](#)]
- Planquette, B.; Khider, L.; Le Berre, A.; Soudet, S.; Pernod, G.; Le Mao, R.; Besutti, M.; Gendron, N.; Yannoutsos, A.; Smadja, D.M.; et al. Adjusting D-dimer to lung disease extent to exclude Pulmonary Embolism in COVID-19 patients (COLEAD). *Thromb. Haemost.* **2022**. Epub ahead of print. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Poyiadji, N.; Cormier, P.; Patel, P.Y.; Haddad, M.O.; Bhargava, P.; Khanna, K.; Nadig, J.; Keimig, T.; Spizarny, D.; Reeser, N.; et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* **2020**, *297*, 201955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Planquette, B.; Le Berre, A.; Khider, L.; Yannoutsos, A.; Gendron, N.; de Torcy, M.; Mohamedi, N.; Jouveshomme, S.; Smadja, D.M.; Lazareth, I.; et al. Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study. *Thromb. Res.* **2021**, *197*, 94–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Gómez, C.A.; Sun, C.-K.; Tsai, I.-T.; Chang, Y.-P.; Lin, M.-C.; Hung, I.-Y.; Chang, Y.-J.; Wang, L.-K.; Lin, Y.-T.; Hung, K.-C. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 16025. [[CrossRef](#)]
17. Chocron, R.; Duceau, B.; Gendron, N.; Ezzouhairi, N.; Khider, L.; Trimaille, A.; Goudot, G.; Weizman, O.; Alsac, J.M.; Pommier, T.; et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **2021**, *114*, 381–393. [[CrossRef](#)]
18. Zhang, L.; Yan, X.; Fan, Q.; Liu, H.; Liu, X.; Liu, Z.; Zhang, Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1324–1329. [[CrossRef](#)]
19. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [[CrossRef](#)]
20. Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 844–847. [[CrossRef](#)]
21. Kwee, R.M.; Adams, H.J.A.; Kwee, T.C. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: A meta-analysis. *Eur. Radiol.* **2021**, *31*, 8168–8186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Zuin, M.; Rigatelli, G.; Zuliani, G.; Roncon, L. Age-adjusted D-dimer cutoffs to guide anticoagulation in COVID-19. *Lancet* **2021**, *398*, 1303–1304. [[CrossRef](#)]
23. Skowrońska, M.; Furdyna, A.; Ciużyński, M.; Pacho, S.; Bienias, P.; Palczewski, P.; Kurnicka, K.; Jankowski, K.; Lipińska, A.; Uchacz, K.; et al. D-dimer levels enhance the discriminatory capacity of bleeding risk scores for predicting in-hospital bleeding events in acute pulmonary embolism. *Eur. J. Intern. Med.* **2019**, *69*, 8–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Druga publikacji pt Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department.



CLINICAL RESEARCH

e-ISSN 1643-3750
© Med Sci Monit, 2024; 30: e942612
DOI: 10.12659/MSM.942612

Received: 2023.09.19
Accepted: 2024.03.09
available online: 2024.04.10
Published: 2024.XX.XX

Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDE 1 **Michał Machowski**
BCDEF 1 **Aisha Ou-Pokrzewińska**
BCDEF 1 **Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz**
BDE 1 **Magdalena Gatecka-Nowak**
BDE 1 **Szymon Pachó**
BCDE 1 **Mateusz Jermakow**
BDE 1 **Agnieszka Wójcik**
BDE 1 **Milena Zoruk**
BDE 1 **Andrzej Pruszczyk**
BDE 1 **Karol Deutsch**
BDE 1 **Marek Roik**
BDE 1 **Andrzej Łabyk**
ABDEF 2 **Piotr Palczewski**
ABCDE 1 **Piotr Pruszczyk**

1 Department of Internal Medicine and Cardiology with the Center for Management of Venous Thromboembolic Disease, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
2 Department of Clinical Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

APPROVED GALLEY PROOF

Corresponding Author: Mateusz Jermakow, e-mail: m.jermak@gmail.com
Financial support: None declared
Conflict of interest: None declared

Background: COVID-19 increases the risk of acute cardiovascular diseases (CVDs), including acute coronary syndrome (ACS), acute pulmonary embolism (APE), and acute myocarditis (AMyo). The actual impact of CVDs on mortality of patients with COVID-19 remains unknown. This study aimed to determine whether CVDs influence the course of COVID-19 pneumonia and if they can be easily detected by using common tests and examinations.

Material/Methods: Data of 249 consecutive patients with COVID-19 hospitalized in a dedicated cardiology department were analyzed. On admission, clinical status, biomarkers, computed tomography, and bedside echocardiography were performed.

Results: D-dimer level predicted APE (AUC=0.850 95% CI [0.765; 0.935], $P<0.001$) with sensitivity of 69.4% and specificity of 96.2% for a level of 4968.0 ng/mL, and NT-proBNP predicted AMyo (AUC=0.692 95% CI [0.502; 0.883], $P=0.004$) and showed sensitivity of 54.5%, with specificity of 86.5% for the cut-off point of 8970 pg/mL. Troponin T levels were not useful for diagnostic differentiation between CVDs. An extent of lung involvement predicted mortality (OR=1.03 95% CI [1.01; 1.04] for 1% increase, $P<0.001$). After adjusting for lung involvement, ACS increased mortality, compared with COVID-19 pneumonia only (OR=5.27 95% CI [1.76; 16.38] $P=0.003$), while APE and AMyo did not affect risk for death.

Conclusions: D-dimer and NT-proBNP, but not troponin T, are useful in differentiating CVDs in patients with COVID-19. ACS with COVID-19 increased in-hospital mortality independently from extent of lung involvement, while coexisting APE or AMyo did not.

Keywords: Pulmonary Embolism • Acute Coronary Syndrome • Myocarditis • COVID-19

Full-text PDF: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/942612>

3587 6 1 32



Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher

This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

1

Indexed in: [Current Contents/Clinical Medicine] [SCI Expanded] [ISI Alerting System] [ISI Journals Master List] [Index Medicus/MEDLINE] [EMBASE/Excerpta Medica] [Chemical Abstracts/CAS]

Introduction

Coronavirus infection results in SARS-CoV-2 binding to the angiotensin-converting enzyme 2 receptor to mediate entry into cells [1]. In addition to the lungs, the angiotensin-converting enzyme 2 receptor is highly expressed in the heart and blood vessels [2]. Severe cases of viral pneumonia, such as with SARS-CoV-2 infection in COVID-19, manifest by the progression of systemic inflammation and overactivation of immune cells with “cytokine storm”, which leads to cardiac damage and destabilization of atherosclerotic plaques with its consequences and predisposes to a hypercoagulable state [3-6]. A significant increase of the risk of acute cardiovascular diseases (CVDs), including acute coronary syndrome (ACS), acute pulmonary embolism (APE), and stroke in patients with COVID-19 were reported [3,7]. Acute myocarditis (AMyo) can also be caused by COVID-19 [8]. Moreover, it was reported that COVID-19 increases in-hospital [9,10] and post-discharge [8] mortality of the aforementioned CVDs. Patients with heart failure admitted to hospital with concomitant SARS-CoV-2 infection had a very poor prognosis [11]. Moreover, recent analysis has shown that SARS-CoV-2 infection is associated with worse in-hospital mortality in patients with ACS [12] or in patients with APE [13]. Since SARS-CoV-2 infection affects mortality in CVDs it is crucial to optimize the diagnosis and management of this group of patients and to increase the awareness among medical professionals. Although COVID-19 increases the mortality rate of a wide spectrum of CVDs, studies directly comparing the clinical course of patients with COVID-19 with concomitant acute CVDs are very limited. Moreover, comparative analysis of clinical and biochemical characteristics of patients with various CVDs and COVID-19 could help to optimize the diagnostic workup and to assess predictors of short-term outcomes. We retrospectively analyzed the data of patients with or without acute CVDs, including ACS, APE, and AMyo, who were admitted and treated for COVID-19 pneumonia at a tertiary referral cardiac unit. The main aim of this study was to evaluate and identify specific diagnostic markers for different CVDs and to determine the potential impact of acute CVDs in patients with COVID-19 on hospital mortality.

Material and Methods

During the COVID-19 pandemic, our department was converted into a unit dedicated to the hospitalization and treatment of patients with PCR-confirmed COVID-19 pneumonia, especially of those with coexisting acute CVDs.

We analyzed the data of 249 consecutive patients with confirmed COVID-19 pneumonia who were treated in our department. The main inclusion criterion was PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, while no specific exclusion criteria were applied. This group included 42 (16.9%) patients who additionally

Table 1. Initial clinical and laboratory characteristics of total study group.

Parameter [unit]	Value
Age [years]	68.1 (13.9)
Male sex, n (%)	159 (63.9)
Previous CAD, n (%)	60 (24.1)
Previous CHF, n (%)	51 (20.5)
COVID-19 pneumonia lung involvement [%]	50.4 (24.9)
Procalcitonin [ng/ml]	0.18 (0.08;0.50)
CRP [mg/dl]	79.1 (34.73;147.8)
MEWS	1.00 (1.00;2.00)

CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CRP – C-reactive protein; MEWS – Modified Early Warning Score.

received a diagnosis of APE, 37 (14.9%) with ACS (8 with ST-elevation myocardial infarction, and 29 with non-ST-elevation myocardial infarction), and 19 (7.6%) with AMyo. Ten patients with a diagnosis of AMyo underwent post-discharge cardiovascular magnetic resonance imaging, which confirmed the diagnosis in all of them. Eventually, 3 other patients (1.2%) received a diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. For the calculations, they were analyzed together with patients with myocardial infarction and formed the ACS group (n=40). The remaining 148 (59.4%) patients had COVID-19 pneumonia only. Characteristics of the total study group are included in the **Table 1**.

Initial Assessment of Patients with COVID-19

On admission, all patients' clinical status was assessed with the Modified Early Warning Score (MEWS) [14] and pulse oximetry. Clinical evaluations and the MEWS with pulse oximetry were performed at least twice daily. For any single physiological parameter scored, a higher level of care for the patient was considered.

In addition, routine assay laboratory tests included high-sensitive troponin T (hsTnT; Elecsys, Roche Diagnostics; reference range <14 ng/mL), D-dimer (Elecsys; reference range <500 ng/mL), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP; Elecsys; reference range <125 pg/mL), and procalcitonin (Elecsys; low risk of bacterial infection <0.25 ng/mL).

Standard electrocardiogram was recorded with an electrocardiographic system (Philips Medical System, Page Writer Trim III, Andover, MA, USA). Tracings were acquired at 25 mm/s, 50 mm/s paper speed, and 10 mm/mV gain. On admission, all patients underwent chest computed tomography (CT) with assessment of percentage of COVID-19 lung involvement. If the

D-dimer plasma level was above the age-adjusted norm, additional pulmonary angiogram (CTPA) was performed for the diagnosis of suspected APE. Subsequently, all patients underwent bedside echocardiography.

Diagnosis of CVDs

APE was diagnosed when at least a segmental thrombus was visualized at CTPA. In patients with ambiguous CTPA results, compression ultrasound was performed for deep vein thrombosis.

ACS was diagnosed following the current definition of myocardial infarction published by the European Society of Cardiology [14,15]. All patients with suspected ACS were referred for urgent coronary angiography and for percutaneous coronary intervention when indicated. Takotsubo cardiomyopathy was diagnosed after exclusion of myocardial infarction, in the setting of changes at electrocardiography suggestive for ischemia and at echocardiography as described in a consensus paper: when echocardiography showed apical ballooning, or hypo-, a-, or dyskinesia of mid-apical myocardial segments were typical or associated with hypokinetic mid-segments [16].

AMyo was suspected when at least a moderately elevated plasma hsTnT level (>25 ng/mL) was detected, especially in patients with acute heart failure or cardiac arrhythmias, or when new wall motion abnormalities were echocardiographically diagnosed, with left ventricle ejection fraction (LVEF) below 40% [3]. Patients with suspected AMyo underwent coronary angiography to exclude ACS. To verify the diagnosis, all of these patients were scheduled for post-discharge cardiovascular magnetic resonance imaging.

Computed Tomography

CT was performed in the Emergency Department using a 128-slice scanner (Ingenuity Core, Philips, Amsterdam, The Netherlands). The patients were scanned during a full-inspiration breath-hold in a supine position with the arms above the head. The scan area extended from the lung apices to the adrenal glands. For CTPA, approximately 80 mL (1.2 mL/kg) of contrast medium (Omnipaque 350) was administered intravenously with an automatic power injector, at the rate of 5.5 mL/s. The scanning was initiated with a bolus tracking technique when the enhancement in the pulmonary trunk reached 130 HU. The scanning parameters were as follows: reconstructed slice thickness of 0.5 mm, pitch of 1.5, rotation time of 0.4 s, 100 kVp, and automatic mAs modulation.

Echocardiography

On admission, bedside echocardiography was performed with the Philips VIVID Q CX5 system. The protocol focused on the

assessment of right ventricular dysfunction, global and regional left ventricular systolic function, and major valvular lesions. Right ventricular dysfunction was diagnosed when the right ventricular end-diastolic dimension to the left ventricular end-diastolic dimension assessed in the 4-chamber apical or subcostal view exceeded 1.0, and the tricuspid valve peak systolic gradient exceeded 30 mm Hg. To calculate LVEF, the Simpson method was used.

Management

The aim of oxygen therapy was to maintain peripheral blood oxygen saturation (SpO₂) above 95% in the general patient population, and above 88% in patients with chronic hypercapnia. Conventional forms of oxygen supplementation included nasal cannulas and face masks. High-flow nasal cannulas or noninvasive ventilation were used when these methods failed to reach desired SpO₂, combined with excessive respiratory effort, defined as >20 breathes/min.

If the abovementioned methods failed to obtain the desired parameters, with further deterioration of respiratory failure, mechanical ventilation or qualification for extracorporeal mechanical oxygenation were introduced.

Remdesivir was given intravenously once daily, the first day at 200 mg, followed by 100 mg daily for 4 days; dexamethasone 6 mg once daily was given orally or intravenously for up to 10 days or until discharge. Procalcitonin levels were assayed at admission and when the patient did not improve. In patients with procalcitonin levels above 0.25 ng/mL, antibiotic therapy was started immediately. All patients who did not require anticoagulation for other reasons received thromboprophylaxis with low molecular weight heparin, unless contraindicated.

Patients diagnosed with APE were treated according to the European Society of Cardiology recommendations [17-19]. Patients with ACS received typical treatment, according to the European Society of Cardiology guidelines [9,15,20].

Statistical Analysis

We performed descriptive analysis followed by group comparisons. Subsequently, predictors for death and mechanical ventilation were identified with logistic regression analysis. There were prepared non-adjusted and adjusted models (COVID-19 lung involvement at CT as a covariate). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was done to find the optimal cut-off points for selected parameters as predictors for the diagnosis of CVDs. Cut-off point calculation was based on the Youden index.

Data are presented as number (%) for discrete data and as mean (SD) or median (Q1;Q3) for continuous data, as appropriate.

Table 2. Clinical characteristics according to the diagnosed acute cardiovascular disease.

Parameter [unit]	ACS (n=40)	APE (n=42)	AMyo (n=19)	COVID-19 pneumonia only (n=148)	P-value	Post-hoc
Age [years]	71.8 (11.3)	70.6 (12.3)	64.2 (21.1)	66.9 (13.6)	0.074***	
CAD, n (%)	16 (40.0)	6 (14.3)	10 (52.6)	28 (18.9)	<0.01*	
CHF, n (%)	10 (25.0)	3 (7.1)	9 (47.4)	29 (19.6)	0.004**	
COVID-19 pneumonia lung involvement [%]	33.6 (26.0)	54.1 (23.9)	45.2 (22.9)	52.7 (24.3)	0.005***	ACS<COVID-19, ACS<APE
Procalcitonin [ng/ml]	0.20 (0.07;0.4)	0.14 (0.07;0.3)	0.42 (0.27;0.9)	0.18 (0.08;0.4)	0.245****	
CRP [mg/dl]	43.3 (9.3;87.7)	72.3 (38.1;165.4)	67.4 (39.57;157.0)	93.9 (40.4;161.3)	0.005****	ACS<COVID-19, ACS<APE
MEWS	1.0 (0.0;2.0)	1.0 (1.0;2.0)	2.0 (1.0;3.0)	2.0 (1.0;2.0)	0.081****	

ACS – acute coronary syndrome; AMyo – acute myocarditis; APE – acute pulmonary embolism; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CRP – C-reactive protein; MEWS – Modified Early Warning Score. Groups compared with: * chi-square test, ** Fisher exact test, *** ANOVA, **** Kruskal-Wallis test. For ANOVA, Tukey post-hoc test was used, for Kruskal-Wallis test, Dunn post-hoc test was used (with Bonferroni correction).

Normality of distribution was verified with the Shapiro-Wilk test, skewness, and kurtosis values. Comparison of groups was made with the chi-square test, Fisher exact test, ANOVA, or Kruskal-Wallis test, as appropriate. In case of significant differences in primary analyses, post-hoc tests were calculated: Tukey test for ANOVA and Dunn test for Kruskal-Wallis test (with Bonferroni correction for multiple comparisons). Predictors for death and mechanical ventilation were identified with logistic regression analysis, with data presented by odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) and *P* values. Linear regression was used to analyze the potential effect of diagnosis on hospitalization time. There were prepared non-adjusted and adjusted models (COVID-19 lung involvement at CT as a covariate). ROC curve analysis was done to find the optimal cut-off points for selected parameters as predictors for the diagnosis of APE, ACS, and AMyo. Cut-off point calculation was based on the Youden index. Sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) were calculated as well. For all analysis, $\alpha=0.05$.

Analysis was conducted in R software, version 4.0.5 (R Core Team [2021]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), assuming a significance level $\alpha=0.05$.

Results

Analysis of Patient with COVID-19 According to Coexisting CVDs

All groups were similar in age and sex and presented similar MEWS scores on admission (Table 2). However, the proportions of previously diagnosed coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure (CHF) were significantly different ($P<0.001$ and $P=0.004$, respectively). History of CAD was more frequent in patients with ACS (40%) and AMyo (52.6%) than in the APE and COVID-19-only groups (14.3% and 18.9%, respectively). Previously diagnosed CHF was most frequently present in AMyo (47.4%), compared with in patients with APE (7.1%), ACS (25.0%), and COVID-19 only (19.6%). Differences in the extent of lung involvement caused by COVID-19 pneumonia between analyzed groups were observed. Patients with APE and patients with COVID-19 pneumonia presented significantly higher lung involvement than did patients with ACS.

Laboratory and Echocardiographic Data According to Coexisting CVDs

There were significant differences between the groups in plasma levels of hsTnT, NT-proBNP, and D-dimer ($P=0.002$ for NT-proBNP, and $P<0.001$ in remaining biomarkers, Table 3). Post-hoc analysis revealed that hsTnT and NT-proBNP levels were higher in patients with ACS (hsTnT, 153.5 ng/mL; NT-proBNP, 4200 pg/mL)

APPROVED GALLEY PROOF

Table 3. Cardiac biomarkers and echocardiographic data according to the diagnosed acute cardiovascular diseases.

Parameter [unit]	ACS (n=40)	PE (n=42)	AMyo (n=19)	COVID-19 (n=148)	P-value	Post-hoc
High-sensitive troponin T [ng/ml]	153.5 (59.0; 788.2)	26.0 (13.2; 71.5)	75.5 (37.0; 792.0)	22.5 (16.0; 43.2)	<0.001	ACS >PE, ACS>COVID-19, Myo>PE, Myo>COVID-19
NT-proBNP [pg/ml]	4200 (1271; 10 170)	962 (318; 2 246)	9083 (909; 24 541)	996 (33; 4114)	0.002	ACS>PE, ACS>COVID-19, Myo>PE, Myo>COVID-19
D-dimer [ng/ml]	1 494 (733; 2 812)	12 675 (2 119; 25 459)	1317 (825; 1909)	959.00 (578; 1 509)	<0.001	PE>COVID-19, PE>Myo
Right ventricular dysfunction, n (%)	0 (0.0)	20 (47.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	<0.001	
Left ventricle ejection fraction [%]	44.9 (11.6)	57.6 (5.8)	25.7 (9.3)	54.9 (9.7)	<0.001	ACS<COVID-1,9 ACS<PE, Myo<COVID-19, Myo<APE, Myo<ACS

ACS – acute coronary syndrome; AMyo – acute myocarditis; APE – acute pulmonary embolism; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CRP – C-reactive protein; MEWS – Modified Early Warning Score.

Table 4. Optimal cut-off points for the diagnosis of acute cardiovascular diseases.

Parameter [unit]	Optimal cut-off point	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	P-value
APE							
D-dimer [ng/ml]	4968.5	0.850 (0.765; 0.935)	69.4	96.2	80.6	93.3	<0.001
AMyo							
NT-proBNP [pg/ml]	8970.0	0.692 (0.502; 0.883)	54.5	86.5	25.0	95.8	0.004
Left ventricle ejection fraction [%]	33.5	0.948 (0.899; 0.996)	86.7	91.2	61.9	97.6	<0.001

AUC – area under curve; CI – confidence interval; LVEF – left ventricle ejection fraction; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; ACS – acute coronary syndrome; AMyo – acute myocarditis; APE – acute pulmonary embolism; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CRP – C-reactive protein; MEWS – Modified Early Warning Score.

and AMyo (hsTnT, 75.5 ng/mL; NT-proBNP, 9083 pg/mL) than in patients with APE (hsTnT, 26.0 ng/mL; NT-proBNP, 962 pg/mL) or COVID-19 pneumonia (hsTnT, 22.5 ng/mL; NT-proBNP, 996 pg/mL), whereas D-dimer levels were higher in patients with APE (12 675 ng/mL) than in patients with AMyo (1317 ng/mL) and COVID-19 (959 ng/mL). However, we observed no differences in D-dimer levels between patients with APE and ACS (1494 ng/mL).

Echocardiography showed that LVEF was lower in patients with AMyo than in those with ACS. Of note, right ventricular dysfunction was observed in 47.6% of patients with APE and in

no patients with ACS or AMyo. However, right ventricular dysfunction was also detected in 3 patients with COVID-19 pneumonia in whom APE was excluded.

Medians and means for biomarkers in each group are presented in **Table 2**.

ROC Analysis

To identify the optimal cut-off points for selected parameters as predictors for the diagnosis of APE, ACS, and AMyo, we

Table 5. Clinical course and outcome according to coexisting cardiovascular diseases.

	ACS (n=40)	APE (n=42)	AMyo (n=19)	COVID-19 (n=148)	P-value	Post-hoc
Mechanical ventilation, n (%)	6 (15.0)	6 (14.3)	2 (10.5)	26 (17.6)	0.847	
Mortality, n (%)	25.0 (10)	21.4 (9)	36.8 (7)	23.0 (34)	0.578	
Length of stay [days]	3.50 (2.0;7.8)	9.00 (5.0;14.0)	10.00 (3.0;13.5)	10.00 (6.0;15.0)	<0.001	ACS<PE, ACS<COVID-19

ACS – acute coronary syndrome; AMyo – acute myocarditis; APE – acute pulmonary embolism; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CRP – C-reactive protein; MEWS – Modified Early Warning Score.

APPROVED GALLEY PROOF

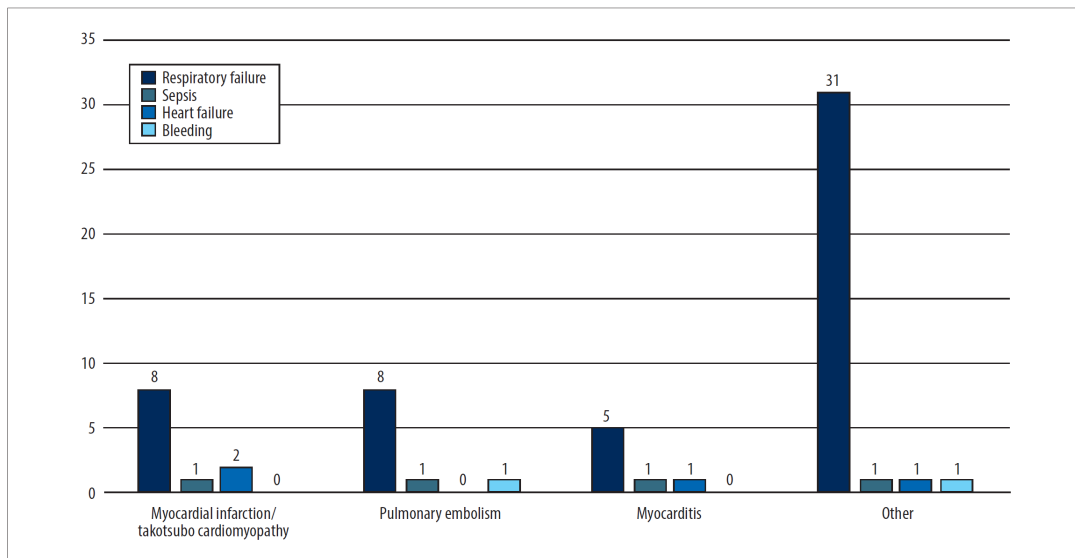


Figure 1. Cause of death in each subgroup.

conducted ROC curve analysis (Table 4), which showed that D-dimer was a significant predictor for APE for a cut-off of 4968.0 ng/mL, with sensitivity of 69.4%, specificity of 96.2%, PPV of 80.6%, and NPV of 93.3% (95% CI 0.765; 0.935). NT-proBNP was a significant predictor for the diagnosis of AMyo for the cut-off point of 8970 pg/mL, with sensitivity of 54.5%, specificity of 86.5%, PPV of 29.8%, and NPV of 88% (95% CI 0.502; 0.883). Values of hsTnT were not useful for diagnostic differentiation between the studied groups.

LVEF was a significant predictor for AMyo diagnosis for a cut-off point of 33.5%, with sensitivity of 86.7%, specificity of 91.2% (95% CI 0.899; 0.996), NPV of 61.9%, and PPV of 91.6%.

Right ventricular dysfunction at echocardiography was a diagnostic test for APE (Table 3).

Clinical Course and Outcomes

In total, 40 (16.1%) patients of the whole group required mechanical ventilation due to progression of respiratory failure, and 8 of them survived. In total, there were 60 (24.1%) in-hospital deaths (Table 5). This group included 10 patients with ACS (in-hospital mortality 25.0%), 9 patients with APE (21.4%), 7 patients with AMyo (36.8%), and the remaining 34 patients with COVID-19 pneumonia without aforementioned CVDs. Figure 1 shows the breakdown of causes of death in the study groups. The most frequent cause of death was irreversible respiratory failure (49 patients). However, 4 deaths were caused by sepsis, 4 patients died due to severe heart failure and cardiogenic shock, and 3 patients experienced fatal bleeding. Of note, we found no differences in either the use of mechanical ventilation or in-hospital mortality between the studied groups.

Table 6. Logistic regression for risk of death and mechanical ventilation in acute cardiovascular diseases, vs patients with COVID-19 pneumonia only.

Coexisting disease	In-hospital mortality				Mechanical ventilation			
	OR _{crude} [*] (95% CI)	P _{crude} [*]	OR _{adj} ^{**} (95% CI)	P _{adj} ^{**}	OR _{crude} [*] (95% CI)	P _{crude} [*]	OR _{adj} ^{**} (95% CI)	P _{adj} ^{**}
ACS	1.24 (0.53;2.76)	0.605	5.27 (1.76;16.38)	0.003	0.73 (0.23;1.92)	0.56	2.02 (0.50;6.94)	0.28
APE	0.91 (0.38; 2.04)	0.833	0.99 (0.39;2.34)	0.975	0.78 (0.27;1.94)	0.63	0.82 (0.28;2.16)	0.70
AMyo	1.96 (0.68;5.27)	0.192	2.69 (0.81;8.54)	0.094	0.55 (0.08;2.09)	0.45	0.84 (0.12;3.47)	0.83

OR – odds ratio; ACS – acute coronary syndrome; AMyo – acute myocarditis; APE – acute pulmonary embolism; CAD – coronary artery disease; CHF – congestive heart failure; CRP – C-reactive protein; MEWS – Modified Early Warning Score. * OR_{crude}/P_{crude} – models with diagnosis as predictor and death/mechanical ventilation as dependent variables, ** OR_{adj}/P_{adj} – models with diagnosis as predictor, percentage of lung involvement on computed tomography as a covariate, and death/mechanical ventilation as dependent variables.

Interestingly, hospitalization time was significantly shorter in the ACS (3.5 days) group than in the APE or COVID-19 subgroups (9.0 and 10.0 days, respectively; $P < 0.001$).

Effect of Coexisting Acute Cardiovascular Disease on In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation

We analyzed the potential effect of acute CVDs (ACS, APE, AMyo) on survival. Patients with COVID-19 pneumonia only were regarded as the reference group (Table 6). A non-adjusted model showed no effect on all-cause in-hospital mortality of any of the analyzed acute CVDs. However, since there were significant differences in the extent of lung involvement of COVID-19 pneumonia by CT between groups ($P = 0.005$), and lung involvement was a prognostic factor of in-hospital mortality in the whole group (OR=1.03, 95% CI [1.01; 1.04] for increase by 1%, $P < 0.001$), an adjusted model was prepared including COVID-19 lung involvement as a covariate. Thus, when considering the extent of COVID-19 lung involvement, ACS was found to increase the risk of death, as compared with COVID-19 pneumonia only, with OR=5.27, 95% CI (1.76; 16.38) $P = 0.003$, while APE and AMyo did not significantly affect odds for death, both in the non-adjusted and adjusted models. None of the diagnoses, both in non-adjusted and adjusted models, increased the risk of mechanical ventilation when compared with the group of patients with COVID-19 pneumonia only.

Discussion

It was found that coronavirus infection results in a significant increased risk of acute CVDs, including ACS, APE, and myocarditis [3,7]. SARS-CoV-2 infection impacts mortality in CVDs. Therefore, it is crucial to optimize the diagnosis and treatment of this group of patients, and the comparative analysis

of clinical, biochemical characteristics of patients with various CVDs and COVID-19 could help optimize the diagnostic work-up and assess predictors of short-term outcomes. We analyzed the retrospective data of patients admitted and treated for COVID-19 pneumonia to a tertiary referral cardiac unit, with or without acute CVDs. To the best of our knowledge, there are no studies directly comparing clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia with coexisting acute CVDs. The key findings emerging from our retrospective analysis were that the mortality rate in the whole group of hospitalized patients was high and reached 24.1%. This mortality rate is similar to that previously reported of patients hospitalized with COVID-19 [10,21-23].

In the initial analysis, we found no apparent differences in mortality between COVID-19 pneumonia patients with or without CVDs. Similar outcomes between studied groups could be partially explained by the fact that patients were treated in a tertiary cardiology department, which includes an interventional unit and intensive care unit. Therefore, all patients with acute CVDs received prompt and up-to-date therapy, according to current recommendations.

In the present study, irreversible respiratory failure caused 81.7% (49/60) of all in-hospital deaths, while only 18.3% resulted from other causes (sepsis, cardiogenic shock, or fatal bleeding). It is well proven that, in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia, higher lung involvement on chest CT increases risk of in-hospital death, independently of confounding clinical factors [24-26]; in our population, OR=1.03 (95% CI [1.01; 1.04], $P < 0.001$) for increase by 1%. Taking this into consideration, we created an adjusted model assessing potential effect of coexisting CVDs on mortality rates, including the degree of COVID-19 lung involvement as a covariate. In this adjusted model, ACS was found to increase the risk of in-hospital

APPROVED GALLEY PROOF

death, compared with patients with COVID-19 pneumonia only, with OR=5.27 (95% CI [1.76; 16.38] $P=0.003$). COVID-19 results in a prothrombotic state, and it is worth mentioning that intracoronary thrombi in patients with COVID-19 can cause ST-segment elevation myocardial infarction, even in absence of atherosclerotic lesions within coronary arteries [27]. This observation confirms that COVID-19 patients who are additionally experiencing ACS independently from the extent of lung involvement form a high-risk group for in-hospital mortality. All COVID-19 patients with ACS should be treated with special care. Importantly, neither APE nor AMyo significantly affected odds for death. Of note, patients with ACS presented lower lung involvement than did patients with APE or COVID-19 pneumonia only.

It is well documented that COVID-19 can cause acute cardiac injury with raised troponin and NT-proBNP levels [3,25]. Moreover, D-dimer, which quantifies activated coagulation, is a prominent feature in COVID-19 [3,31]. We tried to identify which of the routinely used cardiac biomarkers are of value in the diagnosis of coexisting CVDs. We found that D-dimer level was a significant predictor for APE, with a high AUC in ROC analysis (0.850, 95% CI [0.765; 0.935], $P<0.001$), and the D-dimer cut-off value of 4968 ng/mL showed high specificity of 96.2% for APE diagnosis, with a preserved fair sensitivity of 69.4%. These findings suggest that all COVID-19 patients with markedly elevated D-dimer levels should undergo workup for APE. Of note, previous studies showed that D-dimer levels higher than 2500 ng/mL are highly suggestive for thromboembolic complications. However, they aimed to maintain high sensitivity with acceptable specificity [28,29]. Our data indicate that NT-proBNP was a significant predictor for the diagnosis of AMyo, with the cut-off value of 8970 pg/mL showing specificity of 86.5% and sensitivity of 54.5% for this diagnosis. Plasma troponin levels were found to not be useful for diagnostic differentiation between the studied groups.

As mentioned, bedside echocardiography was performed on admission. It should be emphasized that right ventricular dysfunction at echocardiography showed high specificity (98.6%, 95% CI [95.8; 99.7]) for APE diagnosis, however, with relatively low sensitivity (47.6%, 95% CI [32.0; 63.6]). In 3 out of 23 patients with right ventricular dysfunction at echocardiography, APE was excluded, and echocardiographic abnormalities were attributed to the severe COVID-19 pneumonia. It should be emphasized that right ventricular dysfunction is not specific for APE and was reported in other acute cardiopulmonary diseases, including acute respiratory distress syndrome [30]. Echocardiographic assessment was useful for the diagnosis of AMyo. LVEF $<33.5\%$ was a significant predictor for AMyo diagnosis ($P<0.001$), AUC=0.948 95% CI (0.899; 0.996), with sensitivity of 86.7% and specificity of 91.2%. Our observations confirm a potential high diagnostic value of bedside

echocardiography in patients with COVID-19, which agrees with other reports [31,32]. It should be emphasized that echocardiography in patients with COVID-19 has significant limitations. Considering the risk of equipment contamination and personnel exposure, focused echocardiographic evaluations instead of complete examination are mainly recommended, and the use of portable devices is highly recommended.

Study Limitations

This was an observational, retrospective, single-center study with the inherent limitations of this type of design and had a relatively limited number of patients, especially in the analyzed subpopulation with coexisting acute CVDs. Retrospective studies, when compared with prospective studies, provide an inferior level of evidence, as we had no control group.

Patients with elevated D-dimer levels on admission were routinely diagnosed for APE; however, ultrasound for deep vein thrombosis was performed only in cases of clinical suspicion or in cases of suspected APE when CTPA was inconclusive. AMyo was suspected when plasma levels of hsTnT higher than 25 ng/mL were detected, especially in patients with acute heart failure or cardiac arrhythmias, or when new wall motion abnormalities were echocardiographically diagnosed. However, elevated hsTnT levels were observed in 87.5% of the whole studied population, and hsTnT in the range of 15 to 25 ng/mL with preserved LVEF was present in 41 patients. It cannot be excluded that milder forms of myocarditis were not identified and thus it remains underdiagnosed. However, even milder forms of myocarditis may also have impacted the clinical course.

Another potential limitation of the study is that, at the time of the COVID-19 pandemic, we had no access to extracorporeal mechanical oxygenation. Although all patients received appropriate oxygen supplementation, better access to this technique might have improved the clinical outcome of some patients with severe respiratory failure.

Clinical Implications

According to our data, it seems that patients with COVID-19 with concomitant CVDs optimally should be treated in dedicated cardiology departments. In such settings, the clinical outcomes of patients with COVID-19 with APE or myocarditis have a similar clinical course as that of patients with COVID-19 pneumonia only. However, COVID-19 patients with ACS form a high-risk group, independently from the extent of lung involvement and should be monitored and treated with special care.

Conclusions

D-dimer and NT-proBNP levels, while not hsTnT, are useful in differentiating CVDs in patients with COVID-19. We found that COVID-19 complicated by ACS increased in-hospital mortality independently from extent of lung involvement, while coexisting APE or AMyo did not.

References:

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8
- Hamming I, Timens W, Bultuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-37
- Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: Part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1033-58 [Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;34791157]
- Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-E80
- Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2020;142(21):2080-82
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40
- Bojkova D, Wagner JUG, ShumLiakivska M, et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2207-15
- Luetkens JA, Isaak A, Zimmer S, et al. Diffuse myocardial inflammation in COVID-19 associated myocarditis detected by multiparametric cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):e010897
- Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: Part 2 – care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1059-103
- Kite TA, Ludman PF, Gale CP, et al. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(20):2466-76
- Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4443-47
- Markson FE, Akuna E, Lim CY, et al. The impact of COVID-19 on hospitalization outcomes of patients with acute myocardial infarction in the USA. *Am Heart J Plus*. 2023;32:100305
- Hobohm L, Sagoschen I, Barco S, et al. COVID-19 infection and its impact on case fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200619
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94(10):521-26
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (Part II): Diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62

Declaration of Figures' Authenticity

All figures submitted have been created by the authors who confirm that the images are original with no duplication and have not been previously published in whole or in part.

- Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology; Baigent C, Windecker S, Andreini D, et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: Part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Cardiovasc Res*. 2022;118(6):1385-412
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603
- Kosior DA, Undas A, Kopec G, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland: An expert opinion of the Section on Pulmonary Circulation of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol*. 2020;78(6):642-46
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in collaboration with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77
- Machowski M, Polanska A, Galecka-Nowak M, et al. Age-adjusted D-dimer levels may improve diagnostic assessment for pulmonary embolism in COVID-19 patients. *J Clin Med*. 2022;11(12):3298
- Xu H, Martin A, Singh A, et al. Pulmonary embolism in patients hospitalized with COVID-19 (from a New York Health System). *Am J Cardiol*. 2020;133:148-53
- Gray WK, Navaratnam AV, Day J, et al. COVID-19 hospital activity and in-hospital mortality during the first and second waves of the pandemic in England: An observational study. *Thorax*. 2022;77(11):1113-20
- Sapienza LG, Nasra K, Calsavara VF, et al. Risk of in-hospital death associated with COVID-19 lung consolidations on chest computed tomography – a novel translational approach using a radiation oncology contour software. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100322
- Malecot N, Chrusciel J, Sanchez S, et al. Chest CT characteristics are strongly predictive of mortality in patients with COVID-19 pneumonia: A multicentric cohort study. *Acad Radiol*. 2022;29(6):851-60
- Li K, Chen D, Chen S, et al. Predictors of fatality including radiographic findings in adults with COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):146
- Legutko J, Kleczynski P, Guzik B, et al. Intracoronary and left ventricular thrombi in a 29-year-old COVID-19 convalescent with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2023;81(5):535-36
- Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: A position paper from the National PERT Consortium. *Chest*. 2020;158(6):2590-601
- Laouan Brem F, Asmae B, Amame Y, et al. Diagnostic accuracy of D-dimers for predicting pulmonary embolism in COVID-19-patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211057901
- Bova C, Greco F, Misuraca G, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003;21(3):180-83
- Satoskar MA, Metkus T, Soleimanifard A, et al. Improving risk prediction for pulmonary embolism in COVID-19 patients using echocardiography. *Pulm Circ*. 2022;12(1):e12036
- Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Can J Cardiol*. 2020;36(8):1203-7

APPROVED GALLEY PROOF

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie analizy chorych hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc w przebiegu infekcji COVID 19 stwierdziliśmy, że oznaczenie stężenia Dimeru D może być przydatne w diagnostyce ostrej zatorowości płucnej, a skorygowane o wiek chorego wiek poziomy tego biomarkera zgodnie ze wzorem $s = \text{wiek pacjenta} \times 70$ może być nadal użytecznym narzędziem do rozpoczęcia diagnostyki

Ponadto D-dimer D i NT-proBNP, choć nie troponina T, są przydatne w różnicowaniu chorób sercowo-naczyniowych tj ostrego zespołu wieńcowego, zapalenia mięśnia sercowego i zatorowości płucnej u pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu infekcji COVID-19. U chorych z ostrym zespołem wieńcowym i infekcją COVID-19 zwiększyła śmiertelność wewnątrzszpitalną niezależnie od stopnia zajęcia płuc, podczas gdy dla APE i AMy nie stwierdzono takiej zależności.

Bibliografía

1. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: Part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1033-58 [Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;34791157]
2. Connors, J.M.; Levy, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020, 135, 2033–2040.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
4. Markson FE, Akuna E, Lim CY, et al. The impact of COVID-19 on hospitalization outcomes of patients with acute myocardial infarction in the USA. *Am Heart J Plus.* 2023;32:100305.
5. Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2021;298(2):E70-E80.
6. Connors, J.M.; Levy, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020, 135, 2033–2040.
7. Fernández-Capitán, C.; Barba, R.; Díaz-Pedroche, M.D.C.; Sigüenza, P.; Demelo-Rodríguez, P.; Siniscalchi, C.; Pedrajas, J.M.; Farfán-Sedano, A.I.; Olivera, P.E.; Gómez-Cuervo, C.; et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin. Thromb. Hemost.* 2021, 47, 351–361.
8. Stals, M.A.M.; Kaptein, F.; Kroft, L.; Klok, F.; Huisman, M.V. Challenges in the diagnostic approach of suspected pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Postgrad Med.* 2021, 133 (Suppl. S1), 36–41.
9. Rudski, L.G.; Lai, W.W.; Afilalo, J.; Hua, L.; Handschumacher, M.D.; Chandrasekaran, K.; Solomon, S.D.; Louie, E.K.; Schiller, N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010, 23, 685–713.
10. Chocron, R.; Duceau, B.; Gendron, N.; Ezzouhairi, N.; Khider, L.; Trimaille, A.; Goudot, G.; Weizman, O.; Alsac, J.M.; Pommier, T.; et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2021, 114, 381–393.
11. Zhang, L.; Yan, X.; Fan, Q.; Liu, H.; Liu, X.; Liu, Z.; Zhang, Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020, 18, 1324–1329.

11. Stals, M.A.M.; Kaptein, F.; Kroft, L.; Klok, F.; Huisman, M.V. Challenges in the diagnostic approach of suspected pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Postgrad Med.* 2021, 133 (Suppl. S1), 36–41.
12. Fernández-Capitán, C.; Barba, R.; Díaz-Pedroche, M.D.C.; Sigüenza, P.; Demelo-Rodríguez, P.; Siniscalchi, C.; Pedrajas, J.M.; Farfán-Sedano, A.I.; Olivera, P.E.; Gómez-Cuervo, C.; et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin. Thromb. Hemost.* 2021, 47, 351–361.
13. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2020;142(21):2080-82.
14. Luetkens JA, Isaak A, Zimmer S, et al. Diffuse myocardial inflammation in COVID-19 associated myocarditis detected by multiparametric cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(5):e010897..
15. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: Part 2 – care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059-103.
16. Hobohm L, Sagoschen I, Barco S, et al. COVID-19 infection and its impact on case fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200619.
17. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4443-47.
18. Mamzer A, Waligora M, Kopec G et. R, Impact of the COVID-19 Pandemic on Pulmonary Hypertension Patients: Insights from the BNP-PL National Database. . *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jul 10;19(14):8423. doi: 10.3390/ijerph19148423.

Zgoda Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 - 303
Fax: 022/ 57 - 20 - 165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja.bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.....⁸⁸...../2008

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 24 czerwca 2008r.
Prof.dr hab. Piotr Pruszczyk, Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,
ul. Lindleya 4, Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: "Ocena układu sercowo-naczyniowego u
pacjentów po przebytej ostrej zatorowości płucnej."

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-~~
- ~~etycznymi.*~~

Pouczenie-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 78/2006 z dnia 26 września 2006 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

• niepotrzebne skreślić



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

AKBE/ 233 / 2024

Warszawa, dnia 09.09.2024

Lek. Michał Machowski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej
Choroby Zakrzepowo-Zatorowej WUM

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 09 września 2024 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Przewidywanie ostrych powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu Covid-19: spostrzeżenia z Referencyjnego Ośrodka Kardiologicznego dla chorych z Covid-19." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.Uz Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Aleksandra Mamzer
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 30 %,

obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak
(imię i nazwisko)

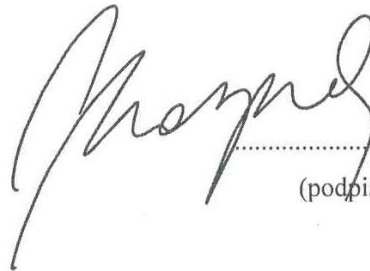
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współudział w stworzeniu koncepcji pracy, gromadzenie danych, dyskusja uzyskanych wyników, uczestnictwo w redakcji ostatecznego tekstu publikacji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

lek. Anna Polańska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego

.....*Anna Polańska*.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

dr n. med. Marta Skowrońska
(imię i nazwisko)

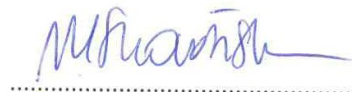
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych, analiza danych, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Aisha Ou-Pokrzewińska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

dr n. med. Magdalena Gałęcka-Nowak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

lek. Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Barbara Zając
(imię i nazwisko)

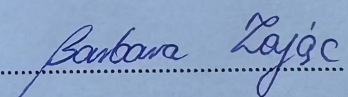
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Age-Adjusted D-Dimer Levels May Improve Diagnostic Assessment for Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Michała Machowskiego w powstawanie publikacji określam jako 30 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Milena Zoruk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego

.....*Milena Zoruk*.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Andrzej Łabyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

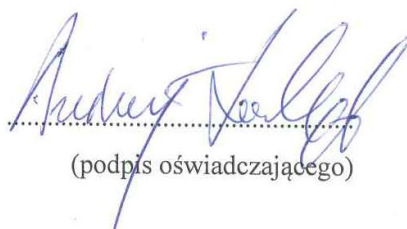
Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Aisha Ou-Pokrzewińska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

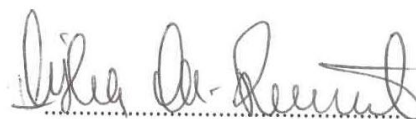
Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Lek. Mateusz Jermakow
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Dr n. med. Magdalena Gałęcka-Nowak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Dr n. med. Szymon Pacho
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

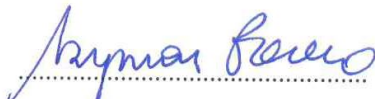
Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Dr Piotr Palczewski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego

dr nauk med.
PIOTR PALCZEWSKI
Specjalista Radiologii
i diagnostyki obrazowej


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Dr n. med. Karol Deutsch
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Dr n. med. Agnieszka Wójcik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego

.....*A. Wójcik*.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Dr hab. n. med. Marek Roik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego

Dr hab. n. med. Marek F. Roik
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
11661731

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

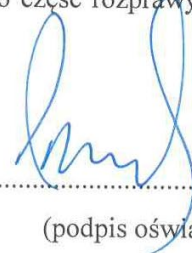
Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 3.09.2024
(miejsowość, data)

Andrzej Pruszczyk
(imię i nazwisko)

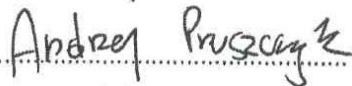
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Predicting Acute Cardiovascular Complications in COVID-19: Insights from a Specialized Cardiac Referral Department** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Michał Machowski w powstawanie publikacji określam jako 50 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Michała Machowskiego


(podpis oświadczającego)