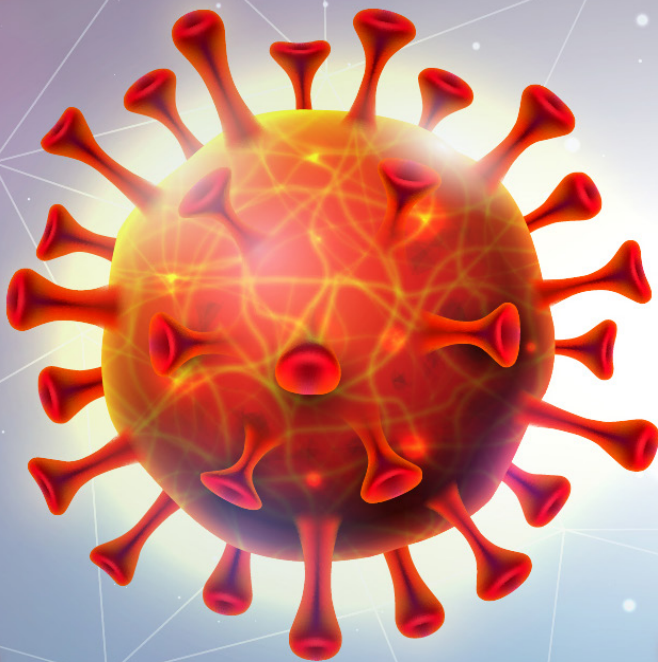




FOREBYGGELSE OG BEHANDLING

AF TROMBOSE OG BLØDNING
HOS **COVID-19**-PATIENTER

RETNINGSLINJE 2021
6. UDGAVE OPDATERET 10. JUNI 2021



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:

BESTYRELSEN I DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE

Indhold

1. Forord	3
2. Baggrund: Klinisk præsentation og biokemiske ændringer tydende på koagulopati	4
3. Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom	5
4. Udredning ved mistanke om venøs tromboemboli	9
5. Behandling	10
6. Blødning hos COVID-19 patienter	11
7. Håndtering af COVID-19 associeret DIC	12
8. Igangværende randomiserede kliniske studier	13
9. Referencer	14
10. FAQ	16

I FORHOLD TIL 5. UDGAVE ER 6. UDGAVE BLEVET OPDATERET PÅ FØLGENDE PUNKTER:

AFSNIT	OPDATERING
Forord	Henvi sning til viden om vaccine-induceret immun trombotisk trombocytopeni (VITT).
Forebyggelse af VTE	Opdatering af den aktuelle viden vedrørende tromboseprofylakse ved COVID-19. Opdatering af oversigt over igangværende RCT'er vedrørende tromboseprofylakse ved COVID-19. Vurdering af potentialet for interaktion mellem dexamethason og DOAKs.
Udredning af VTE	Ingen opdateringer.
Behandling af VTE og blødning	Specificering af, at empirisk brug af terapeutisk antikoagulation ved kritisk syge COVID-19 patienter frarådes grundet blødningsrisiko.
Håndtering af COVID-19 associeret DIC	Ingen opdateringer.
Tromboseprofylakse ved COVID-19-infektion hos gravide	Dette afsnit er slettet. Vi henviser i stedet til den relevante retningslinje fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

1. Forord

Denne retningslinje er et dynamisk dokument udarbejdet af bestyrelsen for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH), se evt: https://www.dsth.dk/01a_bestyrelsen.html. Retningslinjen er publiceret første gang online den 17. april 2020 og bliver herefter ajourført løbende. Den er senest ajourført den 10. juni 2021. De centrale anbefalinger i retningslinjen er samlet i en kort printvenlig version, der er tilgængelig via DSTHs hjemmeside: https://dsth.dk/pdf/COVID-19-Retningslinje_Pixi_maj_2020_web.pdf. Den tilgængelige litteratur vedrørende særligt hyppighed og forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom ved COVID-19 er gennemgået i en statusartikel publiceret i Ugeskrift for Læger primo juni 2020 med DSTHs bestyrelse som forfattere (1). DSTH's bestyrelse har derudover bidraget til publicering af "Udredning og opfølgning af indlæggelseskrævende COVID-19 og "Behandling af indlæggelseskrævende COVID-19", marts 2021 i Ugeskrift for Læger (2,3).

Baggrunden for at skrive retningslinjen var initielt, at det af publicerede retrospektive patientopgørelser – og efter få uger med COVID-19-patienter på de danske hospitaler – blev evident, at der ved kritisk syge COVID-19-patienter var en høj trombooserisiko, særligt høj risiko for lungeemboli. Som følge heraf blev spørgsmålet om tromboseprofylakse til disse patienter aktuelt.

Målet med nærværende retningslinje er at give læger, der udreder og behandler COVID-19-patienter, en oversigt over anbefalinger vedrørende forebyggelse, udredning og behandling af tromboembolisk sygdom og blødning hos COVID-19-syge patienter.

I retningslinjen opsummeres kort den aktuelle viden om COVID-19 og de koagulationsændringer, infektionen medfører, samt evidensen for brug af tromboseprofylakse. Vi giver konkrete anbefalinger vedrørende indikation for tromboseprofylakse, dosering og varighed. Der redegøres kort for behandling af venøs tromboembolisk sygdom samt håndtering af blødning hos COVID-19-patienter. Vaccine-induceret immun trombotisk trombocytopeni (VITT) omtales ikke i retningslinjen. Vi henviser i stedet til artikel om emnet, der er publiceret i DSTH Forum udgave 2/2021.

Anbefalingerne er baseret på systematisk litteratursøgning samt søgning af ikke-peer-reviewed litteratur (fx guidelines eller konsensusrapporter) indenfor krydsfeltet mellem COVID-19 og trombose/hæmostase området. Kommentarer og input til retningslinjen er meget velkomne og kan sendes til tovholder på retningslinjen og sekretær for DSTH Anne-Mette Hvas, mail: annehvas@rm.dk.

2. Baggrund: Klinisk præsentation og biokemiske ændringer tydende på koagulopati

■ I december 2019 blev de første tilfælde med en ny human mikroorganisme, som nu er defineret som *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), identificeret i Wuhan, Kina (4). Siden er antallet af smittede og døde steget verden over, og ultimo januar 2021 er der rapporteret knap 1 milliard tilfælde med *corona virus disease 2019* (COVID-19) på verdensplan, heraf mere end 2 millioner COVID-19-relaterede dødsfald (5).

Patienter med COVID-19 præsenterer sig klinisk primært med feber, muskel- og ledsmerter, samt træthed, dyspnø og tør hoste (6). Ca. 80% af patienterne har en mildt forløb, men op til 20% af hospitaliserede COVID-19-patienter bliver kritisk syge, hvor hovedparten får behov for ilt (7). Kritisk syge defineres som patienter, der indlægges på intensivafdeling på grund af en pågående livstruende tilstand (8). Dette skyldes hos COVID-19-patienter primært svært respiratorisk svigt medførende behov for respiratorbehandling på intensivafdeling (9–12).

Den foreløbige viden viser, at kritisk syge patienter har høj risiko for at udvikle koagulationsforstyrrelser (13), der primært ser ud til at øge risikoen for venøs tromboemboli (VTE), især lungeemboli (7,14). Der er rapporteret sammenhæng mellem udvikling af forstyrrelser i koagulationen og øget mortalitet (15), hvilket dog også kan skyldes, at det er de mest syge patienter med højest mortalitet, der udvikler koagulationsforstyrrelser. Hvorvidt koagu-

lationsforstyrrelsen er udløst af SARS-CoV-2 virus i sig selv, hypoksi eller den pågående inflammation er fortsat uafklaret.

Som baggrund for patienternes øgede trombose-tendens har foreløbige studier vist ændret sekundær hæmostase hos kritisk syge COVID-19 patienter i form af forhøjet fibrin D-dimer, fibrinogen, koagulationsfaktor VIII og von Willebrand faktor samt hyperkoagulabel profil ved tromboelastografi (9,16–19). Med hensyn til primær hæmostase har studier rapporteret sammenhæng mellem sværhedsgrad af COVID-19-sygdom og faldende trombocytaltal (9,18). På baggrund af vores nuværende viden fra andre humane coronavira (20) er der en hypotese om, at faldet i trombocytaltal kan skyldes et forbrug af trombocytter på grund af øget trombocytaktivering i patienternes beskadigede lungevæv (21). I så fald vil denne trombocytaktivering kunne bidrage til øget tendens til trombose i det arterielle kredsløb samt dannelse af mikrotromber. De første studier pegede ikke på en øget forekomst af arteriel tromboemboli hos patienter med COVID-19 (22–28), men en senere stor amerikansk opgørelse med indlagte COVID-19-patienter viste, at 3,7% af intensivpatienterne fik stroke og 13,9% fik myokardieinfarkt (29). Udover potentielt at øge risikoen for trombose kan koagulopati i de alvorligste tilfælde progrediere til dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), som i et studie er fundet at kunne konstateres retrospektivt hos 70% af ikke-overlevende COVID-19 patienter (15).

3. Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom

■ Patienter indlagt med COVID-19 infektion har adskillige risikofaktorer for at udvikle VTE (8,30). Svær infektion øger i sig selv risikoen, og det samme gør komplikationer som koagulopati, immobilisering og respiratorisk svigt med iatrogen væskerestriktion (for at undgå pulmonal stase) og deraf risiko for dehydratio. Indlagte patienter med COVID-19 infektion er primært ældre (>60 år), overvægtige og med kendte kroniske sygdomme; karakteristika der generelt er associeret med en øget risiko for VTE under indlæggelse. Herudover er der rejst mistanke om, at COVID-19-inficerede patienter har en højere risiko for VTE end andre patienter indlagt med svær lungeinfektion/acute respiratory distress syndrome (ARDS) (31–33).

Der er publiceret adskillige opgørelser over hyppigheden af VTE blandt indlagte patienter med COVID-19 infektion. Et systematisk review publiceret i september 2020 har samlet studierne (n=66) (14). Man fandt samlet set en prævalens af VTE blandt COVID-19 patienter på 14%, der dog varierede betydeligt alt efter, om der var screenet for VTE (ultralyd for DVT) i studierne eller ej (40% vs. 10%). Blandt ikke-intensivt indlagte patienter fandt man en prævalens på 8% (23% med screening og 6% uden screening) og hos patienter indlagt på intensiv en prævalens på 23% (46% med screening og 19% uden screening) (14). Værdien af screening for DVT med ultralyd ift. prognosen for COVID-19 patienter er uafklaret.

Der er publiceret to opgørelser af hyppigheden af VTE blandt danske COVID-19 patienter (34,35). I et retrospektivt journalgennemgangsstudie af Lendorf et al. (34) beskrives karakteristika og forløb for 115 indlagte COVID-19 patienter på Nordsjællands hospital. I alt 9 patienter (8%) udviklede lungeemboli under indlæggelsen; DVT var ikke inkluderet som outcome. Hyppigheden af lungeemboli blandt indlagte på ikke-intensiv og intensiv var på henholdsvis 4% og 25%. I 4/9 tilfælde opstod lungeemboli hos patienter i pågående behandling med tromboseprofylakse. Hos alle patienter var der tale om perifer lungeemboli. Dalager-Pedersen et al. (35) beskriver ligeledes hyppigheden af VTE blandt danske patienter indlagt på forskellige danske hospitaler pga. COVID-19 (n=582, heraf på 132 patienter indlagt i intensivt regi). I dette studie var hyppigheden af VTE, primært lungeemboli, blandt ikke-intensiv og intensiv patienter på hhv. 4% og 7%. Blandt patienter, der fik VTE, modtog alle på intensiv og 3/8 af patienterne udenfor intensiv tromboseprofylaktisk/antikoagulerende behandling. Publikationen inkluderer også en estimering af VTE-hyppigheden blandt COVID-19 patienter ud fra danske registerdata. Her fandt man en 30-dages VTE-risiko blandt ikke-indlagte og indlagte COVID-19 patienter på hhv. 0,3% og 1,5%. Til sammenligning var risikoen blandt indlagte patienter mistænkt, men negative for COVID-19 på 1,8%, og for indlagte influenza-patienter på 1,5%.

Samlet set er viden om den optimale tromboproylaktiske strategi til patienter med COVID-19 uvis, men undersøges aktuelt i adskillige randomiserede kliniske forsøg (se Appendix) (36,37). I marts 2021 blev “The INSPIRATION Randomized Clinical Trial” publiceret i JAMA (38). Dette er et multicenter studie fra Iran. COVID-19 positive patienter (n=600) indlagt på intensiv afdeling blev randomiseret til intermedier dose (1 mg/kg Enoxaparin en gang dagligt) versus standard tromboseprofylakse (40 mg Enoxaparin en gang dagligt). Det primære outcome var et kombineret endepunkt efter 30 dage, værende forekomst af venøs eller arte-

riel tromboemboli, behandling med ECMO (ekstrakorporeal membranoxygenation) og død. Safety endepunkt var blødning (major bleeding) og trombocytopeni ($<20 \times 10^9/L$). Der var ingen forskel i det primære endepunkt (intermediær-gruppe 45,7% vs standard-gruppe 44,1%, $p=0.70$) mellem de to grupper. Forekomst af blødning (major bleeding) var ligeledes ens i de to grupper (intermediær gruppe 2,5% vs standard gruppe 1,4%, $p=0.33$). Studiet konkluderer, at resultaterne ikke støtter anvendelse af intermediær dosis tromboseprofylakse. Det skal bemærkes, at mortaliteten i dette studie var betragtelig (43,1% og 40,9%), mens forekomsten af VTE var ganske lav og ens i de to grupper (intermediær gruppe 3,3% vs. standardgruppe 3,5%, $p=0.94$), mens ingen patienter fik anlagt ECMO. Det primære endepunkt er således hovedsagligt baseret på den høje mortalitetsrate.

Der afventes fortsat de endelige resultat af tre øvrige RCT'er (ATTACC, REMAP-CAP, and ACTIV-4) (39). Her har interim analyser indikeret en øget blødningsrisiko for terapeutisk dosering ved kritisk syge intensive patienter, mens terapeutisk dosering var mere effektiv ved indlagte, men ikke kritisk syge patienter.

Et systematisk review publiceret i november 2020 beskriver på baggrund af 35 observationelle studier hyppigheden af VTE, arteriel trombose og blødning ved forskellige tromboseprofylaktiske regimer (ingen profylakse, standard dosis, intermediær dosis og terapeutisk dosis) hos indlagte COVID-19 patienter (40). Generelt findes en lavere hyppighed af trombose ved brug af tromboseprofylakse, med trend til faldende hyppighed ved stigende dosis. Incidensen for VTE ved ingen, standard dosis eller intermediær dosis profylakse blev estimeret til hhv. 42%, 20% og 12%. For arteriel trombose var

de tilsvarende incidenser på hhv. 11%, 3% og 2%. Gevinsten ift. tromboserisiko var umiddelbart begrænset ved brug af terapeutisk antikoagulation. Blødningsrisikoen var til gengæld betydeligt højere ved brug af terapeutisk antikoagulation; incidens på 6% vs. 2% ved standard/intermediær dosis.

Denne relativt høje hyppighed af arterielle tromboser hos COVID-patienter (14,29) har givet anledning til overvejelser om, hvorvidt aspirin skal tillægges hos intensivt syge COVID-patienter. Der er dog foreløbigt yderst sparsom evidens for effekt af at tillægge aspirin til den tromboprofylaktiske behandling hos COVID-19-patienter. Foreløbigt må det konkluderes, at tillæg af aspirin ikke kan anbefales generelt, men kan overvejes hos de mest syge intensivpatienter fx. patienter som modtager ECMO, da disse patienter foreløbigt ser ud til at være særligt hyperkoagulable (41).

Der er for nuværende ikke evidens for, at COVID-19-positive patienter, der er indlagt af anden årsag (dvs. er asymptomatiske eller har mild COVID-19-infektion), skal håndteres anderledes end vanligt ift. tromboseprofylakse under indlæggelse.

Anbefalingerne givet i tabel 1 vedrørende COVID-19-positive patienter er baseret på DSTHs bestyrelses vurdering af den tilgængelige litteratur på området sat i en dansk kontekst, herunder under den antagelse, at der er mulighed for indlæggelse af alle, der har behov for dette. På baggrund af ovenstående har vi i forbindelse med den 6. opdatering af retningslinjen juni 2021 fastholdt de tidligere anbefalinger, herunder at der ved patienter indlagt i intensiv regi bør gives tromboseprofylakse i intermediær dosering, dog med mulighed for individuel klinisk vurdering i fht. blødningsrisiko.

» Anbefalingerne givet i tabel 1 vedrørende COVID-19-positive patienter er baseret på DSTHs bestyrelses vurdering af den tilgængelige litteratur på området sat i en dansk kontekst, herunder under den antagelse, at der er mulighed for indlæggelse af alle, der har behov for dette «

TABEL 1: ANBEFALINGER VEDRØRENDE TROMBOSEPROFYLAKSE TIL COVID-19 POSITIVE PATIENTER

PATIENTGRUPPE	ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE
Ikke indlagte COVID-19-positiv/ COVID-19-inficerede (37,42,43)	Ingen tromboseprofylakse*
Indlagt af anden årsag, COVID-19-positiv men asymptomatisk/ med mild infektion (32)	Behandles efter vanlig risikostratificering og dosering for den pågældende patientkategori*
Indlagt med COVID-19-infektion, ikke intensiv regi (42,43)	Fragmin® 5.000 ie x 1 dgl eller Innohep® 4.500 ie x 1 dgl eller Klexane® 40 mg x 1 dgl
Indlagt med COVID-19-infektion, intensiv regi (3,44)	Fragmin® 10.000 ie dgl fordelt på 1-2 doser eller Innohep® 8-9.000 ie dgl fordelt på 1-2 doser eller Klexane® 80 mg dgl fordelt på 1-2 doser <i>Ved vægt under 60 kg eller alder over 80 år anbefales dosering som hos ikke-intensiv indlagte</i>

*Som undtagelse er patienter med svær trombofili (antitrombin-mangel, protein S- eller C-mangel samt vedvarende tilstedeværelse af antifosfolipid-antistoffer) uden tidligere trombotisk manifestation/pågående AK-behandling. For disse anbefales tromboseprofylakse til alle indlagte COVID-19-positive patienter, uanset indlæggelsesårsag, samt til ikke-indlagte patienter, der er immobiliserede over flere dage pga. COVID-19.

■ Hvorvidt visse kliniske karakteristika blandt såvel ikke-indlagte som indlagte patienter med COVID-19-infektion bør føre til en modificeret trombo-profylaktisk strategi ift. tabel 1 diskuteres aktuelt. Konkret kan nævnes:

- » Ikke-indlagte med eksisterende risikofaktorer for VTE
- » Ikke-intensivt indlagte med progredierende iltbehov
- » Overvægt
- » Høj blødningsrisiko
- » Grad af D-dimer forhøjelse

Baseret på nuværende viden er det ikke muligt at stratificere patienterne yderligere end beskrevet i tabel 1.

Hos ikke-indlagte COVID-19-syge patienter tyder den høje andel af patienter med VTE på indlæggelsestidspunktet, som beskrevet i nogle studier (23,45,46), på, at visse patienter vil have gavn af tromboseprofylakse i perioden op til hospitalisering. Mulighed for identifikation og relevant risikostratificering af disse patienter er dog for nuværende uklar. Generelt må der anbefales en lav tærskel for udredning af VTE hos ikke-indlagte COVID-19 positive patienter, hvor der er klinisk mistanke.

Hos patienter, hvor der er **kontraindikation for farmakologisk tromboseprofylakse**, er det vigtigt at de får mekanisk profylakse med TED-støttestrømper eller intermitterende pneumatiske kompressionsstrømper. Kontraindikationer for farmakologisk tromboseprofylakse inkluderer tilstande med

særlig høj blødningsrisiko, dvs. stroke, skader på centralnervesystem eller øjne, gastrointestinal blødning eller anden aktiv indre blødning, medfødt eller erhvervet koagulationsdefekt, von Willebrands sygdom samt trombocytopeni/-pati.

Patienter med forlænget APTT og/eller forhøjet INR

Hverken forhøjet INR eller forlænget APTT kontraindicerer farmakologisk tromboseprofylakse (47). Nye studier tyder på, at COVID-19-syge patienter har øget risiko for at udvikle antifosfolipidantistoffer, herunder lupus antikoagulans (47). Tilstedeværelse af lupus antikoagulans kan medføre falsk forlænget APTT, som i dette tilfælde ikke er et udtryk for øget blødningsrisiko.

Patienter med nedsat nyrefunktion (48–50)

Fragmin[®] og Innohep[®]: dosering i henhold til tabel 1 som hos patienter uden nyrefunktionspåvirkning. Klexane[®]: ved eGFR under 30 ml/min reduceres den anførte profylaksedosis i tabel 1 med 50%.

Nedsat trombocytaltal, dvs. under $30 \times 10^9/l$: Pause-ring med farmakologisk tromboseprofylakse (51).

Patienter i behandling med trombocythæmmere på indlæggelsestidspunktet gives tromboseprofylakse i henhold til tabel 1. Trombocythæmmende behandling kan som udgangspunkt fortsætte. Patienter i to-stofs trombocythæmmende behandling har dog en høj blødningsrisiko, når LMH tillægges (52). Reduktion til et-stofs trombocythæmmende behandling bør derfor overvejes i henhold til nationale behandlingsvejledninger på området (fx kapitel 1 i den kardiologiske nationale behandlingsvejledning (53)).

Patienter i behandling med orale antikoagulantia på indlæggelsestidspunktet:

Der gives ikke supplerende tromboseprofylakse til disse patienter.

» Vitamin K antagonister: grundet risiko for interaktioner med såvel akut sygdom og understøttende lægemiddelbehandling omlægges til LMH i vægtbaseret behandlingsdosis (51).

» Direkte orale antikoagulantia (DOAK): Kritisk syge patienter (herunder alle intensiv indlagte), patienter med akut nyresvigt samt alle i Pradaxa[®] behandling omlægges til LMH i vægtbaseret behandlingsdosis. Desuden anbefales omlægning til LMH ved opstart af behandling med følgende antiinfektiva: makrolider, rifamyciner, systemisk azol-behandling, og HIV-midler (54,55). Remdesvir forventes ikke at interagere ikke med orale antikoagulantia (56). Dexamethason interagerer potentielt med Xarelto[®] medførende nedsat antikoagulerende effekt, men forventes ikke at interagere med øvrige DOAKs (57).

Tromboseprofylakse seponeres som udgangspunkt, når patienten udskrives

Der er ikke evidens for, at der opnås en nettopositiv effekt af forlænget tromboseprofylakse efter medicinsk indlæggelse, selv hos patienter i høj risiko for VTE (8). Hvis den udskrivende læge finder forlænget VTE-profylakse nødvendigt, anbefales LMH i standard profylaksedoser af kortest mulig varighed. Til udvalgte patienter, hvor administration af LMH af praktiske årsager ikke er en mulighed i eget hjem, kan peroral tromboseprofylakse i form af Xarelto[®] 10 mg x 1 dagligt overvejes (32,58). Dog frarådes Xarelto[®] som forlænget tromboseprofylakse hos patienter med 1) kontraindikationer til Xarelto[®] 2) høj blødningsrisiko (herunder to-stofs-trombocythæmmende behandling eller blødning under LMH-profylakse under indlæggelsen), 3) eGFR under 50 ml/min, 4) kronisk lungesygdom og/eller 5) i behandling med lægemidler der potentielt interagerer med Xarelto[®] som nævnt i ovenstående afsnit.

COVID-19-positive gravide og fødende kvinder

For retningslinjer vedrørende disse populationer henvises til retningslinjen ”Klinisk vejledning om håndtering af COVID-19-smittede gravide og fødende kvinder, deres partner og det nyfødte barn” fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (59).

4. Udredning ved mistanke om venøs tromboemboli

■ Udredning på mistanke om VTE foretages med relativt lav tærskel pga. den øgede trombose-risiko, og følger i øvrigt gældende retningslinjer som skitseret i den kardiologiske nationale behandlingsvejledning kapitel 12 (53). Udredningen af en COVID-19-positiv patient er en særlig klinisk udfordring grundet sammenfald af symptomer, hvor dyspnøe og takykardi er hyppige kliniske fund ved begge sygdomme, men også pga. isolationsregimet der kan udfordre udredning rent praktisk.

Ved klinisk mistanke om lungeemboli opstartes terapeutisk behandling med LMH før videre udredning. Grundet risiko for blødning ved behandling med LMH i behandlingsdoser er det vigtigt, at det afklares, hvorvidt der er indikation for denne dosering, eller om der igen kan reduceres til profylaksedoser (22,60).

COVID-19-infektion medfører oftest forhøjet *fibrin D-dimer*, hvilket medfører at denne analyse har begrænset værdi ved mistanke om VTE. En normal fibrin D-dimer hos en patient med kendt COVID-19-infektion indikerer en meget lille sandsynlighed for VTE (14,61). Ved mistanke om VTE kan indledes med kompressions-ultralyd på stuen, hvis praktisk muligt for at udelukke DVT. Hos gravide medscannes bækkenvenene om muligt. Påvist DVT og samtidige pulmonale symptomer understøtter mistanke om samtidig lungeemboli. Ved negativ kompressions-ultralyd og fortsat klinisk mistanke om lungeemboli, foretages CT angiografi fremfor ventilations/perfusionsscintigrafi, da denne modalitet kan bidrage med differentialdiagnostiske diagnoser, hvilket også gælder i forbindelse med graviditet. Røntgen af thorax og ekkokardiografi kan anvendes til differentialdiagnostik og risikostratificering.

» Udredning af en COVID-19-positiv patient er en særlig klinisk udfordring grundet sammenfald af symptomer, hvor dyspnøe og takykardi er hyppige kliniske fund ved begge sygdomme, men også pga isolationsregimet der kan udfordre udredning rent praktisk «

5. Behandling

Behandling af venøs tromboemboli

COVID-19-patienter med VTE behandles i henhold til gældende anbefalinger (53). LMH i behandlingsdoser anbefales frem for oral antikoagulerende behandling, så længe patienten er kritisk syg.

Behandling af VTE ved nedsat nyrefunktion (48,50)

Fragmin® og Innohep®: Ved eGFR under 20 ml/min reduceres anbefalet vægtbaseret behandlingdosis med 50%.

Klexane®: Reduktion til 1 mg/kg x 1 dgl. ved eGFR under 30 ml/min.

Monitorering med dalværdier af anti-Xa anbefales kun ved klinisk mistanke om akkumulation. I så fald tages prøven umiddelbart før næste LMH-administration, og værdien fortolkes i henhold til det lokale laboratoriums retningslinjer.

Ift. dosering af peroral AK-behandling ved nedsat nyrefunktion henvises til pro.medicin.dk.

Behandling af VTE ved trombocytopeni (62,63)

Trombocytal 30-50 x 10⁹/L:

Reducer dosis af AK-behandling (såvel parenteral som peroral) med 50%

Trombocytal under 30 x 10⁹/L:

Som ovenstående hvis suppleret med trombocyt-infusioner er muligt. Hvis ikke dette er muligt, da pausering af AK-behandling.

Trombocytal under 10 x 10⁹/L:

Pausering af AK-behandling.

» Monitorering med dalværdier af anti-Xa anbefales kun ved klinisk mistanke om akkumulation. I så fald tages prøven umiddelbart før næste LMH-administration, og værdien fortolkes i henhold til det lokale laboratoriums retningslinjer «

6. Blødning hos COVID-19 patienter

■ Der er fortsat få publikationer, hvor blødning hos COVID-19 patienter er den primære kliniske problemstilling. Der er publiceret et mindre autopsistudie (n=4), som har vist blødning i det perifere lungeparenchym og et studie med cerebrale mikroblødninger hos kritisk syge intensiv patienter (n=11) (60,64). Den anbefalede tromboseprofylakse har initielt heller ikke været associeret med blødning (22,31,65). Der er dog de sidste måneder publiceret retrospektive studier, der beskriver blødningstilfælde hos COVID-19 patienter i tromboseprofylaktisk behandling (35,40,64,66–68). Studierne demonstrerer at blødning, som oftest er gastrointestinal, primært ses hos patienter, der er kritisk syge i intensivt regi og oftest er blandt patienter i terapeutisk tromboseprofylakse. Empirisk brug af terapeutisk dosis antikoagulation hos patienter uden konstateret VTE, trods kritisk COVID-19 sygdom, kan således aktuelt ikke anbefales. Sidstnævnte støttes af de nyligt offentliggjorte interim data fra en ongoing multiplatform RCT (ATTACC, ACTIV-4a og REMAP-CAP), hvor de måtte stoppe interventionen 'terapeutisk antikoagulation' blandt svært syge COVID-19 patienter grundet signal for uacceptabel høj blødningsrisiko (39).

Biokemisk er COVID-19-inficerede patienter i forhold til blødningsrisiko kendetegnet ved forlænget APTT, forhøjet INR, samt diskret trombocytopeni (12,15,18). Hvis der ikke er kliniske symptomer på blødning, anbefales det ikke at korrigere ud fra disse abnorme blodprøver (51,69).

Man bør som udgangspunkt følge nationale og lokale retningslinjer for udredning, monitorering og behandling af blødning, herunder Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for transfusion med blodkomponenter (70) <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/6B1034A-380B14036A9EECDF3E4482E85.ashx> samt vejledningerne fra Dansk Selskab for Klinisk Immunologi <https://dski.dk/vejledning-og-retningslinjer/>.

Hos den blødende patient, anbefales ligeledes anvendelse af tromboelastografi (TEG® eller ROTEM®) til diagnostik og understøttelse af den hæmostatiske behandling.

Tranexamsyre overvejes kun ved patienter, der har livstruende blødning, og hvor der ikke er mistanke om DIC (51).

» Studierne demonstrerer at blødning, som oftest er gastrointestinal, primært ses hos patienter, der er kritisk syge i intensivt regi og oftest er blandt patienter i terapeutisk dosering «

7. Håndtering af COVID-19 associeret DIC

■ DIC er relativt hyppigt hos intensivpatienter. Tidligere studier har beskrevet, at op til halvdelen af de intensiv-patienter, der har sepsis eller septisk shock, har tegn på DIC, hvoraf kun en mindre del har svær DIC (71,72). Et nyligt studie tyder dog på at udvikling af svær DIC hos COVID-19-syge patienter er relativt sjældent (23), og at COVID-19-patienter med DIC primært udvikler en protrombotisk kritisk tilstand frem for en blødningstilstand. (19,23,73). Mortaliteten er fundet at være høj hos de patienter (7/8 patienter), der udvikler svær DIC (23).

Med henblik på monitorering af koagulopati monitoreres patienter på intensiv mindst én gang dagligt med APTT, INR, fibrinogen, fibrin d-dimer, antitrombin og trombocytal.

Det er indtil videre usikkert, om COVID-19 har særlige egenskaber i forhold til at forårsage DIC. Det forekommer mest sandsynligt, at DIC udvikler sig hos patienter med COVID-19, efter de bliver hypoksiske og/eller har sekundær bakteriel infektion.

Som ved DIC udløst af andet end COVID-19 er den bedste håndtering af DIC at identificere og

behandle den underliggende tilstand. Opløsning af mikrotromboser dannet ved DIC er afhængig af endogen fibrinolyse. Da denne proces hæmmes af tranexamsyre, er behandling med tranexamsyre kontraindiceret ved COVID-19-udløst DIC (51). Dette gælder også, selvom om tromboelastografi skulle tyde på let hyper-fibrinolyse. Behandling med antitrombin er beskrevet at have positiv effekt på overlevelse hos patienter med sepsis-udløst DIC, som ikke modtog heparinbehandling (74). Vi kender i dag ikke det terapeutisk gunstige niveau for antitrombin hos kritisk syge COVID-19-patienter.

DIC er i sig selv ikke indikation for intensivering af pågående LMH-behandling eller opstart af anden antikoagulerende behandling i øvrigt (61). Ved DIC hos intensiv-patienter bør det vurderes, om tromboseprofylakse-dosis skal reduceres pga. blødningsrisikoen, således at patienten får tromboseprofylakse én gang dagligt i vanlig dosis (fx Fragmin 5000 IE x 1 dagligt) fremfor at give denne dosis 2 gange dagligt, som der ellers anbefales ved COVID-19 intensivpatienter. DIC-associeret blødning behandles efter vanlige retningslinjer (75).

» Et nyligt studie tyder dog på at udvikling af svær DIC hos COVID-19-syge patienter er relativt sjældent, og at COVID-19-patienter med DIC primært udvikler en protrombotisk kritisk tilstand frem for en blødningstilstand «

8. Igangværende randomiserede kliniske studier

IGANGVÆRENDE RANDOMISEREDE KLINISKE STUDIER VEDRØRENDE TROMBOSEPROFYLAKSE MED HEPARINER VED COVID-19 SYGDOM PR. MAJ 2021

Clinical Trials ID Forventet slutdato Aktuel status	Land Antal centre Forventet pt. antal	COVID-19 positiv population	Sammenligning (intervention vs komparator)	Primære endepunkt(er)
NCT04373707 Oktober 2020 Ongoing	Frankrig 14 602	Indlagte: intensiv og ikke-intensiv	Fikseret lavdosis LMH-profylakse vs. vægtjusteret LMH-profylakse	30-dages risiko for kombination af VTE og VTE-relateret død
NCT04366960 November 2020 Ongoing	Italien 1 2.712	Indlagte: ikke-intensiv	Enoxaparin 40 mg 2 gange dagligt vs. 1 gang dagligt	30-dages VTE-risiko
NCT04345848 Ongoing	Schweiz 4 200	Indlagte: intensiv OG Indlagte, ikke-intensiv. D-dimer > 1,0 mg/L	Terapeutisk dosis enoxaparin eller UFH vs. standard profylakse (ikke-intensiv) eller intermediær profylakse (intensiv)	30-dages risiko for kombineret endemål bestående af: VTE, ATE, DIC og død (all cause)
NCT04400799 Ongoing	Schweiz 7 1.000	Ikke-indlagte: ≥ 50 år, symptomatisk COVID-19	Enoxaparin 40 mg x 1 dagligt i 14 dage vs. ingen behandling	30 dages risiko: - hospitalisering - død (all-cause)
NCT04367831 Ongoing	USA 1 100	Indlagte, intensiv	Intermediær profylakse dosis heparin vs. standard profylakse dosis heparin	Klinisk relevant VTE eller ATE under intensiv-indlæggelse
NCT04401293 Ongoing	USA 6 309	Indlagte: iltkrævende, forhøjet d-dimer	Terapeutisk dosis LMH vs. profylaktisk eller intermediær LMH eller UFH (standard of care)	30-dages risiko for kombineret endemål bestående af: VTE, ATE og død (all cause)
NCT04360824 Ongoing	USA 2 170	Indlagte: ISTH DIC score ≥3	Standard profylakse LMH vs. intermediær LMH	30-dages mortalitet
NCT04372589 Ongoing	Canada 60 1203	Indlagte: ikke-intensiv	Terapeutisk, intermediær og profylaktisk dosis LMH	30-dages risiko: Mortalitet og intet behov for organ understøttende behandling
NCT04359277 Inklusion afsluttet	USA 1 77	Indlagte: forhøjet d-dimer (ikke nærmere defineret)	Standard profylakse LMH eller UFH vs. terapeutisk dosis LMH eller UFH	30-dages risiko for kombineret endemål: Død, hjertestop, VTE, ATE, myokardieinfarkt, stroke og shock
NCT04406389 Ongoing	USA 1 186	Indlagte: intensiv og ikke-intensiv med behov for ilttilskud >4 L/min samt forhøjet d-dimer (0.7mg/L)	Intermediær profylakse dosis vs. terapeutisk dosis LMH/UFH/fondaparinux/argatroban	30-dages mortalitet
NCT04362085 Ongoing	Canada 1 462	Indlagte: forhøjet d-dimer (over øvre reference)	Terapeutisk LMH eller UFH versus standard care	28-dages risiko for kombineret endepunkt: Indlæggelse intensiv, non-invasiv ventilation, respirator, død

Forkortelser: ATE, arteriel tromboemboli; DIC, dissemineret intravaskulær koagulation; LMH, lavmolekylært heparin; VTE, venøs tromboemboli; UFH, ufraktioneret heparin

9. Referencer

- Hellfritzsch M, Kümler T, Hansen AT, Tang M, Berthelsen KG, Fialla AD, et al. [Venous thromboembolism in patients with COVID-19]. *Ugeskr Laeger*. 2020 Jun 1;182(23).
- Jeschke KN, Reiter N, Hvas A-M, Rasmussen BS, Hansen EF, Marså K, et al. [Diagnostic approach and evaluation of hospitalized patients with COVID-19]. *Ugeskr Laeger*. 2021 Mar 1;183(9).
- Jeschke KN, Reiter N, Hvas A-M, Rasmussen BS, Hansen EF, Marså K, et al. [Clinical management of hospitalised patients with COVID-19]. *Ugeskr Laeger*. 2021 Mar 1;183(9).
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 20;382(8):727–33.
- COVID-19 Case Tracker [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 15;395(10223):497–506.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 27;2(22):3198–225.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28;
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020 Mar 13;
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 15;395(10223):507–13.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JR, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13;101623.
- Lin J, Yan H, Chen H, He C, Lin C, He H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):934–44.
- Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Sep 25;
- 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(4):844–7.
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16;
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 28;395(10229):1054–62.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 13;506:145–8.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17;
- Yang M, Ng MHL, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology*. 2005 Apr;10(2):101–5.
- Larsen JB, Pascalic L, Hvas AM. Platelets in Coronavirus Disease 2019. *Semin Thromb Hemost*. 2020.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research [Internet]*. 2020 Apr 10 [cited 2020 Apr 15]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301201>
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020 Jul 1;191:9–14.
- Griffin DO, Jensen A, Khan M, Chin J, Chin K, Parnell R, et al. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis. *Br J Haematol*. 2020 May 6;
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 14;382(20):e60.
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020 14;41(19):1821–9.
- Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322–5.
- Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Apr 18;
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):799–801.
- Recommendations | Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/Recommendations#all-patients-2>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020;21.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 15;
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Apr 24;
- Lendorf ME, Boisen MK, Kristensen PL, Løkkegaard ECL, Krog SM, Brandt L, et al. Characteristics and early outcomes of patients hospitalised for COVID-19 in North Zealand, Denmark. *Dan Med J*. 2020 Aug 12;67(9).
- Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T, Winther R, Hellfritzsch M, Larsen TB, et al. Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 5;
- Tritschler T, Mathieu M-E, Skeith L, Rodger M, Middeldorp S, Brighton T, et al. Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):2958–67.
- Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care*. 2020 Sep 16;24(1):559.
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620–30.
- Remap-Cap T, ACTIV-4a, Investigators A, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. medRxiv. 2021 Mar 12;2021.03.10.21252749.
- Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JJ. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2021 Jan;121(1):76–85.
- Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, Speranza G, Johnson WS, Horowitz JM, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Oct 8;
- Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):872–88.
- National Institute for Health and Care Excellence. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2021 May 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM,



- Hunt BJ, Iba T, et al. 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 Aug;18(8):1859–65.
45. Klok FA, Mjha K, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 May 1]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301572>
46. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 May 6;
47. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 5;
48. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009 Jun;43(6):1064–83.
49. Atiq F, van den Bemt PMLA, Leebeek FWG, van Gelder T, Vermisssen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Aug;71(8):921–9.
50. Lægemedelstyrelsen. www.prodoktresume.dk.
51. Hunt BJ, Retter A, McClintock C. Practical guidance for prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. [Internet]. Available from: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>
52. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Lu W, Suh E, Yuan Z, et al. Improved Benefit Risk Profile of Rivaroxaban in a Subpopulation of the MAGELLAN Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Dec;25:1076029619886022.
53. NBV [Internet]. Dansk Kardiologisk Selskab. [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.nbv.cardio.dk/nbv>
54. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–93.
55. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanocce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels* striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23;
56. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 May 9];7(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144823/>
57. Danish Medicines Agency. Interaktionsdatabasen.dk [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <http://www.interaktionsdatabasen.dk/>
58. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med.* 2018 Sep 20;379(12):1118–27.
59. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. Klinisk vejledning om håndtering af COVID-19-smittede gravide og fødende kvinder, deres partner og det nyfødte barn [Internet]. 2021. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/605ceb186e65e2589e1a50bb/1616702243333Klinisk+vejledning+vedr%C3%B8rende+h%C3%A5ndtering+af+COVID-19+gravide+f%C3%B8dende+og+barslende+kvinder_version+9.pdf
60. Sharon Fox. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans | medRxiv [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1>.
61. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 9;
62. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anti-coagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus.* 2019;17(3):171–80.
63. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Lee AYY, Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013 Sep;11(9):1760–5.
64. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology.* 2020 Oct;297(1):E223–7.
65. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar 27;
66. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021 Jan 26;
67. Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, Lawler PR, Castillo E, Munoz-Maldonado Y, et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol.* 2021 Feb;106(2):165–74.
68. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 20;76(16):1815–26.
69. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. [cited 2020 Apr 15];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810>
70. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for transfusion med blodkomponenter [Internet]. 2018. Available from: https://www.sst.dk/da/udgivelseser/2018/~/_/media/6B1034A380B14036A9EECD-F3E4482E85.ashx
71. Hayakawa M, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011–2013. *J Intensive Care.* 2016;4:44.
72. Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother.* 2014 Mar;20(3):157–62.
73. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17;
74. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):285–92.
75. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated.

PÅ VEGNE AF DSTH

Thomas Kümler
Overlæge, Ph.d.
Kardiologisk afd. S
Herlev-Gentofte Hospital

Mariann Tang
Overlæge, Ph.d.
Hjerte-, Lunge-, Karkirurgi
Aarhus Universitetshospital, Skejby

Anne-Mette Hvas
Professor, overlæge, Ph.d.
Klinik for Koagulation, Blodprøver og Biokemi
Aarhus Universitetshospital

Maja Hellfritsch Poulsen
1. reservelæge, Ph.d.
Klinisk Farmakologisk Afdeling
Aarhus Universitetshospital

Kasper Gymoese Berthelsen
Afdelingslæge
Anæstesi og Intensiv
Aalborg Universitetshospital

Anita Sylvest Andersen
Overlæge, Ph.d.
Hvidovre Hospital

Peter Kampmann
Overlæge
Klinik for Blodsygdomme
Rigshospitalet

Annette Dam Fialla
Overlæge, Ph.d.
Medicinsk Gastroenterologi
Odense Universitetshospital

Anette Tarp Hansen
Afdelingslæge, Ph.d.
Klinisk Biokemisk Afdeling
Aalborg Universitetshospital



10. FAQ COVID-19

Trombofili og COVID-19

Er der øget risiko for at blive smittet med COVID-19, hvis man har en trombofili?

Nej, risikoen for at blive smittet med COVID-19 er ikke højere, når man har en trombofili

Er der øget risiko for at få et alvorligere COVID-19-sygdomsforløb, hvis man har en trombofili?

I forhold risiko for alvorligt sygdomsforløb ved COVID-19 henviser vi venligst til Sundhedsstyrelsens hjemmeside (<https://www.sst.dk/da/corona/Personer-i-oeget-risiko>) og til oversigten skrevet af Rationel Farmakoterapi maj 2020 (<https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-7-2020>).

Er der øget risiko for at få et alvorligere forløb med hensyn til venøs trombose, hvis man får COVID-19 og har en trombofili?

Ja, vi må formode at risikoen for at få et alvorligere forløb mht venøs trombose er øget hos personer med trombofili.

Hvis man ikke er indlagt, anbefales tromboseprofylakse hjemme ved immobilisering i mere end 3 dage. Ellers anbefales på nuværende tidspunkt ikke tromboseprofylakse hos ikke-indlagte COVID-19-positive patienter, ej heller selv om man har en trombofili.

Til indlagte patienter med COVID-19 anbefales tromboseprofylakse, hvis patienten har en alvorlig trombofil som antitrombin-mangel, protein S- eller C-mangel eller vedvarende tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer (påvist med mindst 12 ugers mellemrum). Mht øvrige patienter følges anbefalingen som angivet i Tabel 1 i retningslinjen Forebyggelse og behandling af trombose og blødning ved COVID-19-patienter v/Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.

Hvordan håndteres tromboseprofylakse af patienter med tidligere venøs tromboemboli og trombofili?

Hvis det drejer sig om mild trombofili (heterozygot faktor V eller faktor II mutation) behandles patienten som patienter uden trombofili. Ved alvorlig trombofili vil patienter med tidligere venøs tromboemboli som regel være i permanent antikoagulerende behandling.

Arteriel tromboemboli og COVID-19

Er der øget forekomst af arteriel tromboemboli hos COVID-19 patienter?

COVID-19 har primært været associeret med venøs tromboemboli. Der er publiceret enkelte case reports og små case serier med mistanke øget forekomst af stroke hos COVID-19 patienter(1,2). Det skal bemærkes, at det største studie med fem patienter fra New York er publiceret i den periode, hvor der var en meget høj smitteforekomst netop i denne by.

Der er ikke beskrevet øget forekomst af akut koronar syndrom hos COVID-19 patienter, men dog en højere dødelighed ved patienter med kendt hjertesygdom som smittes med COVID-19(3).

Aktuelt er der således ikke studier, der entydigt peger på en øget forekomst af arteriel tromboemboli hos patienter med COVID-19(4-7).

Øvrige spørgsmål

Er COVID-19 associeret med en øget risiko for venøs tromboemboli?

Det korte svar:

Ja, i hvert fald ved indlæggelseskrævende sygdom.

Det lange svar:

Risikoen for VTE blandt COVID-19 patienter afhænger af sværhedsgraden af sygdommen. Aktuelt er der ingen viden om hyppigheden (og deraf om en

potentielt overhyppighed) af VTE blandt den langt største gruppe af COVID-19-patienter, som er de ikke-indlagte med et asymptomatisk eller mildt forløb. Fra europæiske populationer er der rapporteret om hyppigheder af VTE blandt ikke-intensivt indlagte patienter på omkring 4%, hvilket overstiger hvad der tidligere er rapporteret blandt medicinsk indlagte patienter (omkring 1,5%). Hos patienter indlagt på intensiv grundet COVID-19 er der fundet hyppigheder af VTE på 8% til 35% på trods af pågående tromboseprofylakse. Enkelte studier har sammenlignet de hyppigheder, der findes hos kritisk syge COVID-19-patienter, med hyppigheden blandt sammenlignelige patienter (fx indlagte på intensiv grundet influenza eller acute respiratory distress syndrome). Gennemgående findes en højere VTE-forekomst blandt COVID-19-patienterne; især en øget forekomst af lungeemboli. Den tiltagende opmærksomhed på VTE ved COVID-19 fører naturligt til en øget opmærksomhed herpå, og deraf formentlig en lavere tærskel for udredning. Denne potentielle detektionsbias skal selvfølgelig have in mente ift. tolkningen af ovenstående hyppigheder.

Hvorledes adskiller retningslinjerne for tromboseprofylakse ved COVID-19 sig fra vanlig praksis for tromboseprofylakse?

Det korte svar:

Der anbefales tromboseprofylakse på videre indikation (indlagte udenfor intensiv) og i højere doser (indlagte på intensiv) end vanligt.

Det lange svar:

Det er først og fremmest vigtigt at pointere, at den mest hensigtsmæssige tromboseprofylaktiske strategi med optimal afbalancering af effekt og sikkerhed aktuelt er uvis for COVID-19-patienter. Overordnet synes det at være en patientpopulation med en betydelig trombogenicitet, fx dokumenteret ved høj forekomst af VTE trods tromboseprofylakse, men umiddelbart uden øget blødningsrisiko. På den baggrund anbefales generelt en mere aggressiv tromboseprofylakse end vanligt.

Medicinsk indlagte patienter behandles vanligt med tromboseprofylakse ud fra en risikostratificering. I DSTHs retningslinje har vi, i tråd med en lang række internationale retningslinjer og ekspertan-

befalinger, valgt at anbefale tromboseprofylakse i standard profylakse doser (fx Fragmin® 5000 IE x 1 dagligt) til alle patienter indlagt pga. COVID-19. For intensivt indlagte COVID-19-patienter anbefales som udgangspunkt tromboseprofylakse i intermediær dosering (fx Fragmin® 10.000 IE dagligt fordelt på 1-2 doser). For patienter med høj blødningsrisiko kan der overvejes et mindre aggressivt regime.

Hvad er anbefalingerne for håndtering af patientens vanlige antikoagulerende behandling ved indlæggelse grundet COVID-19?

Det korte svar:

Frasat ikke-intensivt indlagte patienter i faktor Xa-hæmmer behandling (Xarelto®, Eliquis® eller Lixiana®) og uden betydelige risikofaktorer for nedsat/øget effekt, omlægges der til lavmolekylært heparin (LMH) i terapeutisk dosering.

Det lange svar:

Hos patienter med indikation for fast antikoagulerende behandling (AK-behandling) er det essentielt, at denne opretholdes under indlæggelsen med en acceptabel effekt og sikkerhed. Der anbefales dog ikke, at en pågående terapeutisk oral AK-behandling intensiveres ved tillæg af LMH i profylaksedoser. I stedet anbefales omlægning til LMH i terapeutisk dosering hos patienter, hvor der vurderes at være risiko for utilstrækkelig eller øget effekt af den vanlige perorale behandling. Et skift mellem AK-midler er dog ikke uden risici, hvorfor en systematisk omlægning af alle indlagte COVID-19-patienter i pågående AK-behandling ikke anbefales.

Grundet vitamin K antagonist (VKA)-behandlingens følsomhed overfor bl.a. feber, ændret fødeindtag og interaktioner med andre lægemidler finder vi det relevant at omlægge alle indlagte COVID-19-patienter til LMH i terapeutisk dosering. Tæt monitorering af INR i forbindelse med skift mellem VKA og LMH anbefales.

For patienter i Pradaxa® behandling gives de samme anbefalinger som for VKA; dvs. at alle patienter omlægges til LMH. Årsagen er kombinationen af Pradaxas® betydelige følsomhed overfor selv mindre ændringer i nyrefunktion og den hyppige forekomst af akut nyrefunktionspåvirkning ved COVID-19.

For de øvrige direkte orale antikoagulantia (DOAK) (Faktor Xa hæmmerne Xarelto®, Eliquis® og Lixiana®) forventes som udgangspunkt både acceptabel effekt og sikkerhed blandt COVID-19-patienter indlagt udenfor intensiv.

Der anbefales således kun omlægning hos patienter med:

1. Kritisk sygdom krævende intensiv indlæggelse.
2. Akut nyrefunktionspåvirkning.
3. Behov for behandling med potentielt interagerende lægemidler.

Skal der gives tromboseprofylakse efter udskrivelse fra indlæggelsesforløb grundet COVID-19? Og kan der i så fald anvendes et DOAK?

Det korte svar:

Der anbefales ikke systematisk brug af tromboseprofylakse efter udskrivelse. Hvis der er indikation, anbefales LMH. Hos enkelte patienter kan Xarelto® være et alternativ.

Det lange svar:

Fra adskillige tidligere studier ved vi, at der ikke er evidens for en nettopositiv effekt af tromboseprofylakse efter udskrivelse fra en medicinsk indlæggelse, selv hos patienter i høj risiko for VTE. Selvom COVID-19-associeret VTE debuterende efter udskrivelse er kasuistisk beskrevet, er der, for nu, ikke grund til at tro, at benefit-risk-balancen for tromboseprofylakse efter udskrivelse er betydeligt anderledes for patienter, der har været indlagt grundet COVID-19. På den baggrund anbefales der i retningslinjen ikke systematisk brug af tromboseprofylakse efter udskrivelsen, til patienter der har været indlagt pga. COVID-19. I stedet anbefales, at der kan gives forlænget tromboseprofylakse med LMH i standard profylaksedoser af kortest mulig varighed, hvis den udskrivende læge finder det nødvendigt.

DOAKs er ikke godkendte som tromboseprofylakse under eller efter medicinsk indlæggelse i Danmark, hvorfor brug af DOAKs i denne kontekst per definition er off-label. Xarelto® 10 mg x 1 har dog denne indikation i USA. Vi har på den baggrund vurderet, at til udvalgte patienter (specificeret i retningslinjen), hvor administration af LMH af praktiske årsager ikke

er en mulighed i eget hjem, kan tromboseprofylakse i form af Xarelto® 10 mg x 1 dagligt overvejes.

Bør der gives tromboseprofylakse til ikke-indlagte COVID-19-patienter med kendte risikofaktorer for VTE?

Det korte svar:

Nej, som udgangspunkt er der ikke indikation for tromboseprofylakse til ikke-indlagte COVID-19-patienter.

Det lange svar:

Dette er et svært spørgsmål, som har været vendt i DSTH's bestyrelse adskillige gange. Det vi ved er, at:

- » VTE-risikoen ved COVID-19 i høj grad er associeret med sværhedsgraden af sygdom, og der har endnu ikke været rapporteringer om en øget forekomst blandt ikke-indlagte med COVID-19.
- » Patienter med høj risiko for VTE (f.eks. alvorlig trombofili med tidligere VTE, recidiverende VTE) må som udgangspunkt forventes at være i permanent AK-behandling.
- » Evidensen for en netto gevinst af brug af tromboseprofylakse uden for hospital er så godt som ikke eksisterende (blødningsrisikoen overstiger risikoen for VTE) selv hos patienter med estimeret høj VTE risiko.
- » Nogle COVID-19-patienter, der ender med at udvikle indlæggelseskrævende sygdom, vil få VTE inden de hospitaliseres.

På baggrund af dette, har DSTHs bestyrelse vurderet, at tromboseprofylakse ikke skal anvendes systematisk til ikke-indlagte patienter på trods af eksisterende risikofaktorer for VTE. Tromboseprofylakse i standard profylaksedosering kan overvejes hos patienter med kendt alvorlig trombofili (antitrombin-mangel, protein S- eller C-mangel) uden tidligere trombotisk manifestation ved ikke-indlæggelseskrævende COVID-19-sygdom, hvis de er immobiliserede over flere dage.