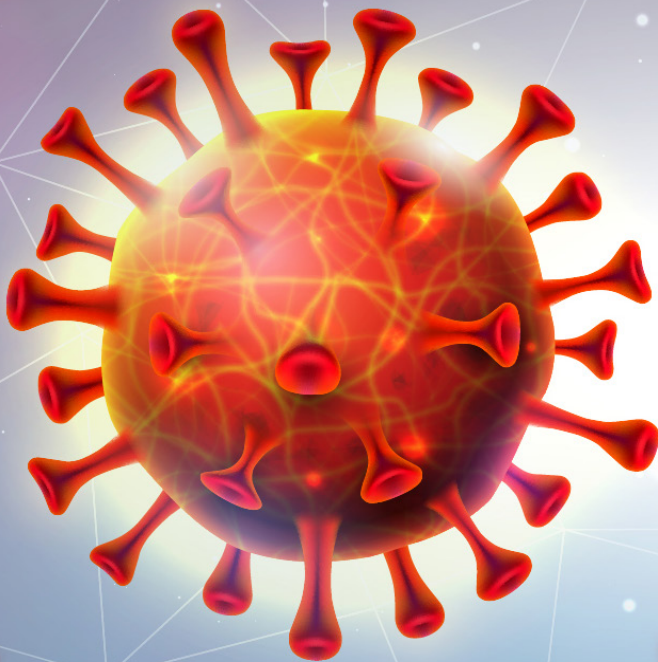




FOREBYGGELSE OG BEHANDLING

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

RETNINGSLINJE 2020
4. UDGAVE OPDATERET 8. JUNI 2020



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	8
5. Behandling af venøs tromboembolisk sygdom og blødning	9
6. Håndtering af COVID-19 associeret DIC	10
7. Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom hos gravide med COVID-19	11
8. Referencer	12

I FORHOLD TIL 3. UDGAVE (UDGIVET D. 11/5-2020) ER RETNINGSLINJEN BLEVET OPDATERET MED FØLGENDE:

AFSNIT	OPDATERING
Forord	Den tilgængelig litteratur vedrørende 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
Baggrund	Den potentielle sammenhæng mellem COVID-19 og arteriel trombose er omtalt nærmere
Forebyggelse af VTE	Ift. ikke-indlagte COVID-19-patienter er der lavet specifikationer vedrørende: – Patienter med svær trombofili, der ikke er i AK-behandling – Henvisning til udredning for VTE
Udredning af VTE	Ingen opdateringer
Behandling af VTE og blødning	Ingen opdateringer
Håndtering af COVID-19 associeret DIC	Ingen opdateringer
Tromboseprofylakse ved COVID-19-infektion hos gravide	Opdatering af hele afsnittet inklusive implementering af risikostratificering af gravide/barslende ift. VTE-risiko mhp. vurdering af indikation for tromboseprofylakse

1. Forord

Denne retningslinje er et dynamisk dokument udarbejdet af bestyrelsen for Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) 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 8. juni 2020. 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. Endeligt er den tilgængelig litteratur vedrørende særligt hyppighed og forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom ved COVID-19 gennemgået i en statusartikel publiceret i Ugeskrift for Læger primo juni 2020 med DSTHs bestyrelse som forfattere: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/venos-tromboembolisk-sygdom-ved-covid-19>

Baggrunden for at skrive retningslinjen er, at det af publicerede retrospektive patientopgørelser – og efter få uger med COVID-19-patienter på de danske hospitaler – blev evident, at kritisk syge COVID-19-patienter har en høj trombose-risiko, særligt høj risiko for lungeemboli. Som følge heraf er spørgsmål om tromboseprofylakse til disse patienter blevet 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 nuværende 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. Som særlige risikogrupper omtales kort dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) i forbindelse med COVID-19 og håndtering af tromboseprofylakse hos COVID-19-positive indlagte gravide og barslende kvinder.

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. Evidensen er aktuelt begrænset til primært at bestå af hastigt publicerede opgørelser med relativt små patientpopulationer. Retningslinjen vil derfor blive opdateret løbende, efterhånden som der publiceres mere solid evidens.

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

Thomas Kümler

Thomas Kümler

Formand for DSTH

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 (1). Siden er antallet af smittede og døde steget verden over, og primo maj 2020 er der rapporteret 4 millioner cases af *corona virus disease 2019* (COVID-19) på verdensplan, heraf mere end 275.000 COVID-19-relaterede dødsfald (2).

Patienter med COVID-19 præsenterer sig klinisk primært med feber, muskel- og ledsmerter, samt træthed, dyspnø og tør hoste (3). 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 (4). Kritisk syge defineres som patienter, der indlægges på intensivafdeling på grund af en pågående livstruende tilstand (5). Dette skyldes hos COVID-19-patienter primært svært respiratorisk svigt medførende behov for respiratorbehandling på intensivafdeling (6–9).

Den foreløbige viden viser, at kritisk syge patienter har høj risiko for at udvikle koagulationsforstyrrelser, der primært ser ud til at øge risikoen for venøs tromboemboli (VTE), især lungeemboli (4,10,11). Der er rapporteret sammenhæng mellem udvikling af forstyrrelser i koagulationen og øget mortalitet (12), hvilket dog også kan skyldes, at det er de mest syge patienter med højest mortalitet, der udvikler koagulationsforstyrrelser. Hvorvidt koagulationsforstyrrelsen er udløst af SARS-CoV-2 virus i sig selv, hypoksi eller den pågående inflammation vides endnu ikke.

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 (6,11,13–15). Med hensyn til primær hæmostase har studier rapporteret sammenhæng mellem sværhedsgrad af COVID-19-sygdom og faldende trombocytantal (6,14). På baggrund af vores nuværende viden fra andre humane coronavira (16) er der en hypotese om, at faldet i trombocytantal kan skyldes et forbrug af trombocytter på grund af øget trombocytaktivering i patienternes beskadigede lungevæv (17). I så fald vil denne trombocytaktivering kunne bidrage til øget tendens til trombosering i det arterielle kredsløb samt dannelse af mikrotromber. Aktuelt er der dog ikke studier, der entydigt peger på en øget forekomst af arteriel tromboemboli hos patienter med COVID-19 (10,18–23). 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 (12).

» Den foreløbige viden viser, at kritisk syge COVID-19-patienter har høj risiko for at udvikle koagulationsforstyrrelser «

3. Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom

■ Patienter indlagt med COVID-19-infektion har adskillige risikofaktorer for at udvikle VTE (5,24). Svær infektion øger i sig selv risikoen, og det samme gør komplikationer som koagulopati, immobilisering og respiratorisk svigt med iatrogen væske-restriktion (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 synes COVID-19-inficerede patienter at have en højere risiko for VTE end andre patienter indlagt med svær lungeinfektion/acute respiratory distress syndrome (ARDS) (25–27).

I skrivende stund er der publiceret en række opgørelser (med 26 til 362 patienter) over prævalensen af VTE blandt patienter med COVID-19-infektion (10,18,25,27–34). Størstedelen er fra Vesteuropa, og omhandler fortrinsvis patienter indlagt i intensiv regi. Der rapporteres fra alle studier om en høj prævalens af symptomatisk VTE trods tromboseprofylakse på 8-35% blandt intensiv patienter og omkring 4% blandt ikke-intensiv patienter. Fordeling mellem dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli varierer betydeligt mellem opgørelserne; nogle har udelukkende observeret VTE i form af DVT (28,30) mens andre stort set kun har set lungeemboli (fx 25 ud af 28 VTE-events i Klok et al. (10)). Herudover er der rapporteret høj prævalens af asymptomatisk DVT ved ultralyds-screening (>50%) (29,31). Uerkendt DVT og lungeemboli var ligeledes et hyppigt fund i et nyligt publiceret autopsy-studie fra Tyskland (35).

Samlet set er viden om COVID-19-associeret VTE beskedent, og den optimale tromboseprofylaktiske strategi til disse patienter er uvis. Forskelle mel-

lem forskellige regimer af tromboseprofylakse ift. hyppigheden af trombose og blødning er aktuelt ikke rapporteret. Gennemgående synes blødningskomplikationer dog sjældne. Aktuelt (primo juni 2020) publiceres der næsten dagligt nye retningslinjer og konsensusdokumenter fra internationale og nationale selskaber og eksperter (4,26,36–39). De konkrete anbefalinger vedrørende tromboseprofylakse hos COVID-19-patienter er ikke konsistente på tværs af de publicerede dokumenter. Gennemgående er dog en stigende opfattelse af, at der er et større behov for tromboseprofylakse hos disse patienter end vanligt hos indlagte og kritisk syge medicinske patienter. 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. Værdien af screening for DVT med ultralyd er uafklaret.

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.

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.

» Anbefalingerne givet i tabel 1 er baseret på DSTHs bestyrelses vurdering af den tilgængelige litteratur på området «

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

PATIENTGRUPPE	ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE
Ikke indlagte COVID-19-positive (36,39)	Ingen tromboseprofylakse*
Indlagt af anden årsag, COVID-19-positiv men asymptomatisk/ med mild infektion (26,39)	Behandles efter vanlig risikostratificering og dosering for den pågældende patientkategori*
Indlagt med COVID-19-infektion, ikke intensiv regi (37,38)	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 (4)	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.

Konkret kan nævnes:

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

Eventuel ny viden vil blive inkluderet i denne retningslinje, når yderligere viden er publiceret, men baseret på nuværende viden er det ikke muligt at stratificere patienterne yderligere end beskrevet i

tabel 1. Ift. **ikke-indlagte COVID-19-syge patienter** tyder den høje andel af patienter med VTE på indlæggelsestidspunktet, som beskrevet i nogle studier (18,32,35) 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.

Patienter med forlænget APTT og/eller forhøjet INR

- » Hverken forhøjet INR eller forlænget APTT kontra-indicerer farmakologisk tromboseprofylakse (40).
- » Nye studier tyder på, at COVID-19-syge patienter har øget risiko for at udvikle antifosfolipidantistoffer, herunder lupus antikoagulans (40).
- » Tilstedeværelse af lupus antikoagulans kan medføre falsk forlænget APTT, som i dette tilfælde ikke er et udtryk for øget blødningsrisiko.

Patienter med nedsat nyrefunktion (41-43)

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 trombocytal, dvs. under $30 \times 10^9/l$: Pause-ring med farmakologisk tromboseprofylakse (36).

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 (44). Reduktion til et-stofs trombocythæmmende behandling bør derfor overvejes i henhold til nationale behandlingsvejledninger på området (fx kapitel 1 i den kardiologiske nationale behandlingsvejledning (45)).

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 alle til LMH i vægtbaseret behandlingsdosis (36).

- » **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 (46-47). Remdesvir forventes ikke at interagere ikke med orale antikoagulantia (48).

Tromboseprofylakse seponeres som udgangspunkt når patienten udskrives

Der er generelt ikke evidens for en nettopositiv effekt af forlænget tromboseprofylakse efter medicinsk indlæggelse, selv hos patienter i høj risiko for VTE (5). 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 (26-49). Dog frarådes Xarelto® som forlænget tromboseprofylakse hos patienter med:

- » Kontraindikationer til Xarelto®
- » Høj blødningsrisiko (herunder to-stofs-trombocythæmmende behandling eller blødning under LMH-profylakse under indlæggelsen)
- » eGFR under 50 ml/min
- » Kronisk lungesygdom
- » I behandling med lægemidler der potentielt interagerer med Xarelto® som nævnt i ovenstående afsnit

» Gennemgående er der en stigende opfattelse af, at der er et større behov for tromboseprofylakse hos disse patienter end vanligt hos indlagte og kritisk syge medicinske patienter «

4. Udredning ved mistanke om venøs tromboemboli

■ Udredning på mistanke om VTE foretages med relativt lav tærskel pga. den øgede tromboserisiko, og følger i øvrigt gældende retningslinjer som skitseret i den kardiologiske nationale behandlingsvejledning kapitel 12 (45). Udredningen af en COVID-19-positiv patient er en særlig klinisk udfordring grundet sammenfald af symptomer, hvor dyspnø 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 (10,50).

COVID-19-infektion medfører oftest forhøjet fibrin D-dimer, hvilket medfører, at denne analyse har begrænset værdi i forbindelse med mistanke om VTE. En normal fibrin D-dimer hos en patient med kendt COVID-19-infektion indikerer en meget lille sandsynlighed for VTE (28). 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 dyspnø og takykardi er hyppige kliniske fund ved begge sygdomme, men også pga. isolationsregimet der kan udfordre udredning rent praktisk «

5. Behandling af venøs tromboembolisk sygdom og blødning

Behandling af venøs tromboemboli

COVID-19-patienter med VTE behandles i henhold til gældende anbefalinger (45). LMH i terapeutisk dosis anbefales frem for oral antikoagulerende behandling så længe patienten er kritisk syg.

Patienter med nedsat nyrefunktion (41-43):

- » **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

Patienter med trombocytopeni (51-52):

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 trombocytinfusioner er muligt. Hvis ikke dette er muligt, da pausering af AK-behandling.

Trombocytal under 10 x 10⁹/L:

Pausering af AK-behandling.

Behandling af blødning

Der er stort set ingen litteratur publiceret omkring blødning hos COVID-19-patienter, og blødning er ikke beskrevet som en klinisk problemstilling ved disse patienter, ej heller i forbindelse med tromboseprofylakse (10,25,53). Der er dog publiceret et lille autopsistudie (n=4), som har vist blødning i det perifere lungeparenchym hos afdøde COVID-19-patienter (50).

Biokemisk er COVID-19-inficerede patienter i forhold til blødningsrisiko kendetegnet ved forlænget APTT, forhøjet INR, samt diskret trombocytopeni (9,12,14). Hvis der ikke er kliniske symptomer på blødning, anbefales det ikke at korrigere ud fra disse abnorme laboratorieresultater (36-37).

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 (54):

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/6B1034A380B14036A9EECDF3E4482E85.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 (36).

6. Håndtering af COVID-19 associeret DIC

■ DIC er relativt hyppigt hos intensivpatienter generelt. Tidligere studier har beskrevet, at op til halvdelen af de intensivpatienter, der har sepsis eller septisk shock, har tegn på DIC, hvoraf kun en mindre del har svær DIC (55-56). Et nyligt studie tyder dog på, at udvikling af svær DIC hos COVID-19-syge patienter er relativt sjældent (18), og at COVID-19-patienter med DIC primært udvikler en protrombotisk kritisk tilstand frem for en blødningstilstand. (15,18,57). Mortaliteten er fundet at være høj hos de patienter (7/8 patienter), der udvikler svær DIC (18).

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, hvilket ved COVID-19 er yderst vanskelig. 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 (36). Dette gælder også, selvom om tromboelastografi skulle tyde på let hyperfibrinolyse. Behandling med antitrombin er beskrevet at have positiv effekt på overlevelse hos patienter med sepsis-udløst DIC, som ikke modtog heparinbehandling (58). 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 (28). Ved DIC hos intensivpatienter bør det vurderes, om tromboseprofylakse skal reduceres til én gang dagligt fremfor to gange dagligt pga. blødningsrisikoen. DIC-associeret blødning behandles efter vanlige retningslinjer (59).

» Et nyligt studie tyder 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. Mortaliteten er fundet at være høj hos de patienter (7/8 patienter), der udvikler svær DIC «

7. Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom hos gravide med COVID-19

■ Eksisterende litteratur vedrørende COVID-19 og graviditet tyder på, at gravide har et sygdomsforløb, der minder om ikke-gravide på samme alder, således af hovedparten vil have asymptomatisk infektion eller milde symptomer, og kun ganske få vil have behov for respiratorstøtte eller ECMO (60–62). Dog rapporterer en case serie fra Washington, at op til 15% af gravide udvikler alvorlig sygdom; primært gravide med overvægt, astma eller anden forudgående comorbiditet (63).

Risikoen for VTE under graviditet er i forvejen let øget i forhold til ikke-gravide (64), hvorfor alle gravide/barslende bør risikostratificeres løbende, jf. retningslinjen ”Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling” ved Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (https://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775).

Tromboserisikoen under graviditet og efter fødsel ved samtidig COVID-19-infektion er dog stort set ubeskrevet (65). Det er sandsynligt, at COVID-19 øger risikoen for VTE hos gravide, og regnes derfor for en enkeltstående risikofaktor, når VTE-

risikoen hos den enkelte kvinde skal vurderes. Det anbefales derfor at risikostratificere alle gravide/barslende med COVID-19-infektion i henhold til Tabel 2, og give tromboseprofylakse baseret herpå.

Alle indlagte gravide med samtidig COVID-19-infektion anbefales vægtjusteret tromboseprofylakse (Tabel 3) med LMH uanset sværhedsgraden af infektionen forudsat, at der ikke er kontraindikation for LMH f.eks. pga. blødning, eller hvis fødsel skønnes umiddelbart forestående. Tromboseprofylakse seponeres, når kvinden udskrives, hvis der ikke i øvrigt er indikation for at fortsætte tromboseprofylakse (se Tabel 2). For gravide med COVID-19-infektion, der ikke er indlæggelseskrævende, er der ikke indikation for tromboseprofylakse, men mobilisering og god væskebalance anbefales.

For barslende COVID-19-positive kvinder risikostratificeres individuelt efter Tabel 1. Ved indikation opstartes profylakse med LMH 4 timer efter fødslen, forudsat tilladelig blødning.

For gravide eller barslende med svær COVID-19-infektion indlagt i intensivt regi anbefales LMH i høje profylaksedoser i lighed med anbefalingerne for ikke-gravide.

» Tromboseprofylakse seponeres, når kvinden udskrives, hvis der ikke i øvrigt er indikation for at fortsætte tromboseprofylakse. For gravide med COVID-19 infektion, der ikke er indlæggelseskrævende, er der ikke indikation for tromboseprofylakse, men mobilisering og god væskebalance anbefales «

TABEL 2: RISIKOVURDERING FOR VENØS TROMBOEMBOLI HOS GRAVIDE OG BARSLENDE MED COVID-19 INFEKTION

RISIKOFAKTORER FOR VTE	VURDERING AF INDIKATION FOR TROMBOSE-PROFYLAKSE HOS COVID-19 POSITIV
<ul style="list-style-type: none"> » COVID-19 positiv » Tidligere VTE med kendt udløsende årsag » Familiær tromboseanamnese (første-gradsslægtning) » Kendt trombofili » Alder > 35 år » Præ-gravid BMI > 30 kg/m² » In vitro fertilisationsbehandling » Paritet ≥ 3 » Flerfoldsgraviditet » Forløsning ved sectio » Fødsel varende over 24 timer » Post partum blødning > 1 liter eller blodtransfusion » Dehydrering » Systemisk infektion » Svær præeklamsi » Medicinsk grundsygdom (f.eks. behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom, nefrotisk syndrom, seglcelleanæmi, systemisk lupus erythematosus eller cancer) 	<p>Gravide:</p> <ul style="list-style-type: none"> » LMH under indlæggelse (alle). » Ved ≥4 risikofaktorer: LMH 7 dage efter udskrivelsen <p>Post partum:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Ved 3 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper 7 dage post partum » Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper 6 uger post partum

TABEL 3: VÆGTBASERET DOSIS VED PROFYLAKTISK BEHANDLING MED LMH UD FRA PRÆGRAVID VÆGT (62)

< 50 kg	3.500 IE Innohep® dgl/20 mg Klexane® dgl/2.500 IE Fragmin® dgl
50-90 kg	4.500 IE Innohep® dgl/40 mg Klexane® dgl/ 5.000 IE Fragmin® dgl
91-130 kg	8.000 IE Innohep® dgl/60 mg Klexane® dgl/ 7.500 IE Fragmin® dgl
131-170 kg	10.000 IE Innohep® dgl/80 mg Klexane® dgl/ 10.000 IE Fragmin® dgl

IE: Internationale Enheder

8. Referencer

- 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(2):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 JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13;101623.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMP, 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>
- 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;
- 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.
- 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.
- 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, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Apr 18;
- 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;
- 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;
- Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Apr 16;
- Tavazzi G, Cividari L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Apr 22 [cited 2020 Apr 23]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06040-3>
- Llitiós J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 22;
- 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>
- Middelorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May 5;
- Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thrombosis Research* [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2020 May 1];0(o). Available from: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30144-4/abstract](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30144-4/abstract)
- 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;
- 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>
- 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>
- COVID-19 Resources [Internet]. American Society of Hematology. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.hematology.org:443/covid-19>
- Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 21;
- 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;
- 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.

42. Atiq F, van den Bemt PMLA, Leebeek FWG, van Gelder T, Versmissen 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.
43. Lægemedelstyrelsen. www.produktresume.dk.
44. 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.
45. NBV [Internet]. Dansk Cardiologisk Selskab. [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.nbv.cardio.dk/nbv>
46. 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.
47. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce 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;
48. 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/>
49. 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.
50. 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>
51. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus*. 2019;17(3):171–80.
52. 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.
53. 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;
54. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for transfusion med blodkomponenter [Internet]. 2018. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/-/media/6B1034A380B14036A9EECD-F3E4482E85.ashx>
55. 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.
56. 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.
57. 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;
58. 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.
59. 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 intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11):1989–94.
60. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr 9;100118.
61. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 17;
62. Muhidin S, Behboodi Moghadam Z, Vizheh M. Analysis of Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with 2019-nCoV; a Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e49.
63. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May 18;
64. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):595–9.
65. Benhamou D, Keita H, Bouthors AS, CARO working group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 pregnant patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 May 10;
66. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling. 2014.



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 Hellfritzsch 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

