



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Covid-19 og venøs tromboembolisme – profylakse og behandling

KLINISK OVERSIKT

REIDAR KVÅLE

Kirurgisk serviceklinikk
Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen

Han har bidrege med koordinering av arbeidet og skriving av manuskriptet.

Reidar Kvåle er spesialist i anesthesiologi og professor. Han er tilsett i Norsk intensiv- og pandemiregister, som er det nasjonale registeret for covid-19-sjukdom.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NESSAR AHMAD AZRAKHSH

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

Han har bidrege med initiering av arbeidet og skriving av manuskriptet.

Nessar Ahmad Azrakhsh er lege og spesialist i indremedisin og i blødsjukdomar.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN GREVE-ISDAHL MOHN

Mottaksklinikken
Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 2
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen

Ho har bidrege med faglege innspel og vurderingar.

Kristin Greve-Isdahl Mohn er spesialist i akutt- og mottaksmedisin, i indremedisin og i infeksjonssjukdommar og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE AANERUD

Lungeavdelinga
Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 2
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen

Ho har bidrege med faglege innspel og vurderingar.

Marianne Aanerud er spesialist i indremedisin og i lungesjukdomar og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE BERIT GUTTORMSEN

Kirurgisk serviceklinikk
Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen

Ho har bidrege med faglege innspel og vurderingar.

Anne Berit Guttormsen er spesialist i anesthesiologi og professor. Ho er leiar for Forskarlinja ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonfliktar.

HÅKON REIKVAM

E-post: hakon.reikvam@uib.no

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 2
Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen

Han har bidrege med initiering og koordinering av arbeidet og skrivning av manuskriptet.

Håkon Reikvam er spesialist i indremedisin og i blodsjukdomar og professor.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonfliktar.

I takt med utvikling av pandemien har det kome rapportar om ein relativt høg førekomst av koagulopati og tromboemboliske hendingar i samband med covid-19-infeksjon. Auka merksemd rundt denne problemstillinga og adekvat bruk av antitrombotisk profylakse og behandling er difor viktig for denne pasientgruppa.

Covid-19-pandemien har prega det medisinske biletet, så vel som heile samfunnet, den siste tida (1). Sars-CoV-2 er eit virus i koronagrappa som primært angrip respirasjonsepitel og kan gi alvorleg respirasjonssvikt, i ytste konsekvens med fatal utgang (2). Nylege rapportar har i tillegg vist at tromboemboliske hendingar er hyppige hos covid-19-pasientar og bidrar til auka mortalitet og morbiditet (3). Dette er også registrert i Noreg (4). Arteriell tromboembolisme er alvorleg, men mykje sjeldnare hos covid-19-pasientar enn venøs tromboembolisme (5). I denne artikkelen gir vi ei oversikt over samanhengen mellom covid-19 og venøs tromboembolisk sjukdom. Gitt den korte erfaringa med covid-19 eksisterer det enno få større kliniske studiar. Artikkelen er difor basert på ikkje-systematiske litteratursøk, nylege publiserte tilrådingar og retningsliner, initial erfaring og diskusjonar i fagmiljøet som behandlar denne pasientgruppa. Ut frå kunnskap vi har så langt i pandemien, er det no grunnlag for å kome med ei generell tilråding om profylakse og behandling, med fokus på venøse tromboemboliske hendingar.

Patofysiologi

Det har vore kjent i lang tid at det er ein samheng mellom aktivering av inflammatorisk respons og aktivering av koagulasjonssystemet. Ein kallar dette ofte tromboinflammasjon eller immunotrombose (6, 7), og pasientar med infeksjonssjukdom har difor auka risiko for tromboemboliske hendingar (7). Auka produksjon av proinflammatoriske cytokinar med fleire effektar er sannsynlegvis eit viktig bindeledd (6, 7). Dei inflammatoriske effektane av cytokinar resulterer også i aktivering og skade på endotelceller, noko som forsterkar prokoagulatoriske mekanismar ytterlegare (6, 8). Den omfattande inflammasjonen hos pasientar med covid-19-infeksjon er reflektert i høge nivå av inflammatoriske markørar som CRP, fibrinogen og ulike cytokinar – spesielt interleukin-6 synest vere viktig (9). Det ser ikkje ut til at sars-CoV-2 har direkte prokoagulatoriske effektar i seg sjølv, men nyare data tyder på at viruset ikkje berre angrip respirasjonsepitel, men kan også angripe endotel, spesielt i lungar (10). Årsaka er truleg at sars-CoV-2 brukar reseptor for angiotensinkonverterande enzym 2 (ACE2) som inngangsport til cellene (11). Denne reseptoren er uttrykt både på epitelet i luftvegane og gastrointestinaltraktus, og i endotel. I

tillegg kjem faktorar som aukar risikoen både for alvorleg covid-19-sjukdom og venøs tromboembolisme hos risikopasientar, der dei viktigaste synest vere alder, overvekt og nysesjukdom (12, 13). Til sist kjem faktorar som immobilisering ved sjukdom eller hospitalisering og sentralevenøse kateter, som i seg sjølve aukar den tromboemboliske tendensen.

Førekost, diagnostikk og risikostratifisering

Sikre tal for førekost av venøs tromboembolisme ved covid-19-infeksjon er vanskeleg å estimere ut frå føreliggjande data. Men risikoen for hendingar synest å auke med sjukdomen sin alvorgrad, og ved andre samtidige predisponerande faktorar (14–18). Det synest også klart at insidensen av trombotiske hendingar ved covid-19-infeksjon er høgare enn ved andre virale infeksjonssjukdomar (5, 18). Epidemiologiske data er stort sett avgrensa til innlagde pasientar, og ein manglar oversikt over den reelle førekost av venøs tromboembolisme blant alle covid-19-pasientar, inkludert ambulante pasientar og eldre på sjukeheim. Ein kohortstudie frå eit stort nederlandsk sjukehus viste at den kumulative førekosten av venøs tromboembolisme ved høvesvis 7, 14 og 21 dagars innlegging var 16 %, 33 % og 41 % (16). Verdt å merke er også at det er rapportert tromboemboliske komplikasjonar hos pasientar som alt står på profylaktisk antikoagulasjon (5, 14, 18). Studiar har også indikert at biokjemiske markørar kan nyttast som diagnostiske og prognostiske markørar – dette gjeld spesielt høge nivå av D-dimer (19, 20). Dersom det føreligg biokjemisk teikn til koagulopati, bør det auke klinisk merksemd med tanke på samtidig tromboembolisme. Fleire studiar har også vist ein klar samanheng mellom utvikling av koagulopati og risiko for mortalitet (19, 21). Nokre covid-19-pasientar utviklar disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) nokre dagar ut i forløpet, og desse har klart forverra prognose (22, 23). Det må understrekast at den auka mortaliteten like gjerne kan kome av meir generalisert inflammasjon (inkludert eventuell utvikling av cytokinstorm) som av påverka koagulasjon (9, 24). Det er også verdt å merke seg at blødingsrisiko hos covid-19-pasientar generelt synest vere låg (3).

Diagnostikk av lungeembolisme kan vere vanskeleg. Lungeembolusar kan lett oversjåast, sidan alvorleg covid-19-sjukdom gir hypoksemi og respirasjonssvikt i seg sjølv (17). Den trombotiske tendensen og tromboemboliske hendingar kan oppstå relativ seint i sjukdomsforløpet (4).

Dei diagnostiske prosedyrane skil seg i prinsippet ikkje frå anna diagnostikk ved lungeembolisme, der CT med lungeembolismeprotokoll vil vere standard. Hos covid-19-pasientar kan dette likevel vere vanskelegare, sidan dei dårlegaste pasientane kanskje ikkje er transportable, og smitteomsyn gjer det meir komplisert. I nokre tilfelle bør ein difor starte behandling ved sterk mistanke, til dømes endra hemodynamikk og oksygenering, og teikn til akutt belastning av høgje hjartehalvdel ved ekkokardiografi. Bruk av koagulasjonsparameter som potensielle prognostiske og diagnostiske markørar har vore undersøkt i fleire studiar. Gitt at D-dimer-verdiar ofte er auka som ledd i generell inflammasjon, er det vanskeleg å bruke denne prøva spesifikt i diagnostikk av lungeembolisme, men ein har peika på at utprega auka verdiar generelt bør gi mistanke om samtidig tromboembolisme hos pasientar med covid-19 (3, 20).

Profylakse og behandling

Gitt den korte erfaringa med covid-19 har generelle tilrådingar vore bygde på initiale rapportar og røynsler så langt (3, 21, 23). Det har no også kome internasjonale retningslinjer som meir systematisk samanfatar tilrådd profylakse og behandling av tromboemboliske komplikasjonar ved covid-19 (25). I Tabell 1 har vi ut frå dette skissert eit forslag til korleis slike pasientar bør handterast. For pasientar som vert behandla for covid-19 ambulant med relativt milde symptom, vil tromboseprofylakse som regel ikkje vere indisert. Ambulante pasientar som i utgangspunktet har høgare risiko for tromboemboliske hendingar, til dømes pasientar med tidlegare trombose, overvekt (BMI > 30) og aktiv kreftsjukdom, kan på

individuell grunnlag vurderast for profylakse med lågmolekylært heparin. Alle hospitaliserte pasientar med covid-19 bør i utgangspunktet vurderast for standard profylakse med lågmolekylært heparin om dei ikkje har kontraindikasjonar, slike som kjent auka blødingstendens eller utprega trombocyttopeni (trombocytar $25 \cdot 10^9/l$).

Tabell 1

Forfattarane sitt forslag til profylakse og antikoagulasjon ved covid-19-sjukdom, oppdatert per mai 2020. Tilrådinga er i hovudsak basert både på internasjonale, nasjonale og lokale retningslinjer for antikoagulasjon og diskusjonar i nasjonale fagmiljø (3, 4, 21, 23, 25).

Tilstand	Forslag til antikoagulasjonsbehandling
Profylakse hos ambulant pasient	Ikkje indisert på generelt grunnlag, men lågmolekylært heparin i profylaktisk dose kan vurderast hos pasient med tidlegare venøs trombe, aktiv kreftsjukdom eller ved overvekt (BMI > 30 kg/m ²).
Profylakse hos hospitalisert pasient	Standard profylaksedose med lågmolekylært heparin til alle utan signifikant auka blødingrisiko.
Profylakse hos pasient hospitalisert på intensivavdeling	Forsterka profylaksedose med lågmolekylært heparin (50 % av terapeutisk dose eller dobbel profylaksedose).
Vidareføring hos pasientar som alt er antikoagulerte (atrieflimmer, tidlegare venøs trombose, mekanisk hjarteklaff)	Vidarefør antikoagulasjon pasienten står på, vurder overgang til lågmolekylært heparin i behandlingdose.
Behandling ved mistenkt venøs tromboembolisme	Behandlingsdose lågmolekylært heparin inntil diagnostisk avklaring.
Behandling ved verifisert venøs tromboembolisme	Behandlingsdose lågmolekylært heparin, vurder overgang til peroral behandling ved utskriving. Total behandlingstid på minst tre månader.

Når det gjeld bruk av forsterka profylakse, er data meir usikre. Internasjonalt har rapportar vist høge førekomstar av venøs trombose sjølv med standard profylakse (14, 18). Dette tyder på at ein bør gi forsterka tromboseprofylakse til pasientar med alvorleg covid-19-sjukdom, spesielt til pasientar som vert behandla på intensivavdelingar, inkludert respiratorbehandling (3, 18, 23). Riktig dose er vanskeleg å estimere, men ei vanleg tilnærming er å gi 50 % av behandlingdose eller å doble standarddose for tromboseprofylakse (3, 4, 21, 23, 25). Desse to tilnærmingane vil ofte gi om lag same dosering. Faktoren som ytterlegare taler for forsterka profylakse, er påvist koagulopati, definert som auka D-dimer-verdiar (20). Ved påvist lungeembolisme eller djup venøs trombose gir ein lågmolekylært heparin i behandlingdose, og total behandlingstid er minst tre månader etter utskriving ved full mobilisering, viss ingen andre faktorar taler for lengre behandlingstid. Overgang til peroral behandling ved utskriving kan vurderast. For pasientar som alt er antikoagulerte og får påvist covid-19-infeksjon, bør behandlinga halde fram. Ein bør vere merksam på eventuelle interaksjonar mellom antikoagulasjon og eksperimentell behandling som vert gitt ved covid-19-infeksjon, om det er aktuelt (23). Overgang til parenteral behandling er aktuelt dersom peroral behandling ikkje er mogleg, eller for å sikre stabil antikoagulasjon ved gastrointestinale symptom, som kan vere relativt vanlege ved covid-19-infeksjon. Ved overgang frå peroral til parenteral behandling bør ein vurdere lågmolekylært heparin i behandlingdosar.

Konklusjon

Covid-19-sjukdom synest vere assosiert med ein spesielt høg risiko for venøse tromboemboliske komplikasjonar, særleg ved alvorleg sjukdomsforløp. Sikre data om kva som er adekvat profylakse og behandling, vantar, og tilrådingar byggjer førebels i stor grad på mindre pasientseriar og initiale erfaringar. Det synest likevel klart at liberal bruk av

tromboseprofylakse er å tilrå, og det same gjeld sannsynlegvis forsterka profylakse hos utvalde pasientar. Norske legar som behandlar denne pasientgruppa bør vere merksame på desse problemstillingane.

LITTERATUR:

1. Hansen KS. Koronaviruset kjenner ingen grenser. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0214. [CrossRef]
2. Ihle-Hansen H, Berge T, Tveita A et al. Covid-19: Symptomer, forløp og bruk av kliniske skåringsverktøy hos de 42 første pasientene innlagt på et norsk lokalsykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0301. [PubMed][CrossRef]
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020; 135: 2033–40. [PubMed][CrossRef]
4. Tveit A, Hestenes S, Sporastøyl ER et al. Lungeembolisme ved covid-19. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0366. [CrossRef]
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res 2020; 191: 9–14. [PubMed][CrossRef]
6. Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø et al. Cytokines, adhesion molecules, and matrix metalloproteases as predisposing, diagnostic, and prognostic factors in venous thrombosis. Front Med 2018; 5: 147. [PubMed][CrossRef]
7. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 2013; 13: 34–45. [PubMed][CrossRef]
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: NEJMoa2015432. [PubMed][CrossRef]
9. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020; 368: 473–4. [PubMed][CrossRef]
10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020; 395: 1417–8. [PubMed][CrossRef]
11. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565–74. [PubMed][CrossRef]
12. Lighter J, Phillips M, Hochman S et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis 2020; 70: ciaa415. [PubMed][CrossRef]
13. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int 2020; 97: 829–38. [PubMed][CrossRef]
14. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020; 18: jth.14869. [PubMed][CrossRef]
15. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res 2020; 191: 148–50. [PubMed][CrossRef]
16. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: jth.14888. [PubMed][CrossRef]
17. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Intern Med 2020; 172: M20-2003. [PubMed][CrossRef]
18. Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020; 46: 1–20. [PubMed][CrossRef]
19. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62.

[PubMed][CrossRef]

20. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094–9. [PubMed][CrossRef]
21. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–6. [PubMed][CrossRef]
22. Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–7. [PubMed][CrossRef]
23. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 16: 2950–73. [PubMed][CrossRef]
24. Tveiten H, Aukrust P, Lehne G et al. Hemofagocytisk lymfohistiocytose ved covid-19? *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0240. [PubMed][CrossRef]
25. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72–81. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 17. juni 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0440

Mottatt 14.5.2020, første revisjon innsendt 26.5.2020, godkjent 3.6.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no