

Richtsnoer COVID-19 coagulopathie

Diagnostiek en tromboprofylaxe bij diepe veneuze trombose en longembolie

Door de vele anekdotische beschrijvingen van patiënten met COVID-19 infectie en veneuze tromboembolie (VTE) is er vanuit het veld onrust ontstaan over de optimale preventie, diagnostiek en behandeling ervan. Op 9 april 2020 verzorgden collega's Huisman en Klok (LUMC), Kruij en Endeman (Erasmus MC) en Kant (Amphia) een NIV-NVIC webinar over COVID-19 coagulopathie met daarin nuttige handreikingen voor collega's in het land, gebaseerd op de actuele, nog beperkte, kennis over dit probleem. In de webinar is toegezegd dat er een *COVID-19 Coagulopathie Richtsnoer* als handreiking naar collega's zal uitkomen.

Het richtsnoer is een consensusdocument, dat is opgesteld door de werkgroep Trombose van de Nederlandse Vereniging voor Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG), deelspecialistische vereniging van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), de werkgroep Trombose van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie. Het is expliciet de bedoeling om dit een dynamisch document te laten zijn, waarin snel wijzigingen gemaakt kunnen worden, zodra voortschrijdende kennis daartoe aanleiding geeft. Aangezien het op dit moment nog ontbreekt aan een duidelijk beeld t.a.v. de incidentie van VTE, het voorspellende effect van laboratoriumparameters en het effect van (verschillende doseringen) tromboseprofylaxe, moet dit richtsnoer gezien worden als een handreiking bij het opstellen van ziekenhuisprotocollen, en pertinent niet als een 'evidence based' richtlijn. Het daadwerkelijke te volgen beleid in ziekenhuizen kan hiervan om diverse redenen afwijken en dient bij voorkeur multidisciplinair vastgesteld te worden.

Namens de werkgroep Trombose van de NVIVG,

Michiel Coppens Amsterdam UMC Amsterdam

Jeroen Eikenboom LUMC Leiden

Menno Huisman LUMC Leiden

Pieter-Willem Kamphuisen Tergooi Ziekenhuizen Hilversum

Erik Klok LUMC Leiden

Saskia Middeldorp Amsterdam UMC Amsterdam

Namens de Nederlandse Vereniging van Hematologie,

Marieke Kruip Erasmus MC Rotterdam

Karina Meijer UMCG Groningen

Namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose,

Leon van den Toorn Erasmus MC Rotterdam

Namens de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Jos Wester OLVG Amsterdam

Roel Vink Tergooi Ziekenhuizen Hilversum

Namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie

Yvonne Henskens MUMC+ Maastricht

Hoofdpunten richtsnoer

- Doe stollingsonderzoek bij COVID-19 ter informatie over de prognose; gebruik stollingsonderzoek niet om het risico op VTE in te schatten.
- Geef aan alle patienten met COVID-19 in het ziekenhuis tromboseprofylaxe.
- Geef op de verpleegafdeling een (laag of hoog) profylactische dosis.
- Verdubbel de standaard tromboseprofylaxe bij patienten op de ICU. Pas deze dosis aan bij een hoog bloedingsrisico; bepaal alleen op indicatie anti-Xa spiegels.
- Verricht bij klinische verdenking op VTE adequate diagnostiek.

Inleiding

- Systemische infecties, maar ook een trauma of maligniteit, kunnen aanleiding geven tot stollingsactivatie. Dit betreft een breed spectrum, variërend van subtiele veranderingen bij patiënten met milde ziekte tot het beeld van diffuse intravasale stolling (DIS) dat beschreven wordt bij 35% van patiënten met een ernstige sepsis.¹
- Vanuit de (pre-COVID-19) DIS literatuur wordt het risico op bloedingen geschat op 5-12%, terwijl het risico op trombose van de kleine en middelgrote bloedvaten kan oplopen tot 40% bij patiënten met DIS door sepsis. In deze literatuur wordt het gebruik van therapeutisch gedoseerde anticoagulantia afgeraden bij patiënten zonder klinisch manifeste trombotische complicaties. Verder wordt ook de correctie van stollingsafwijkingen, bijvoorbeeld door middel van plasma en/of trombocytentransfusie, afgeraden, behalve bij de behandeling van bloedingen of voorafgaand aan operaties of invasieve ingrepen.^{1,2}
- Op basis van de beperkte literatuur over in het ziekenhuis opgenomen patienten lijkt er bij een COVID-19 coagulopathie, t.o.v. DIS bij sepsis, sprake van:
 - Minder uitgesproken trombocytopenie (mediaan $168-206 \times 10^9/L$; $< 100 \times 10^9/L$: 7%).^{3,4}
 - Minder verlenging PT/APTT t.g.v. verbruik van stollingsfactoren (mediane protrombinetijd [PT] 11.6-13.7 s; > 16 s: 6%).^{4,5}
 - Verhoogde D-dimeer ($>0.5 \mu\text{g/mL}$: 46-68%; $>1.0 \mu\text{g/mL}$: 42%).^{4,5}
- Bij patiënten met een ernstiger beloop/overlijden is de coagulopathie uitgesprokener:
 - Meer toename van D-dimeer gedurende opname bij overledenen vs. overlevenden.^{5,6}

- Hoge mortaliteit bij patiënten met verhoogde D-dimeer bij COVID-19 coagulopathie (overledenen vs. overlevenden): 50% vs. 7%.⁴
- Ondanks de associatie van toegenomen stollingsactivatie met de prognose van COVID-19, werd tot voor kort in de Chinese studies niet gerept van de incidentie van veneuze tromboembolie. In een studie bij 184 Nederlandse COVID-19 patiënten opgenomen op de intensive care (mediane observatieduur 7 dagen; 76% nog opgenomen op ICU t.t.v. einde follow-up) was de cumulatieve incidentie (gecorrigeerd voor de ligduur) van VTE 27% en die van arteriële trombotische complicaties bijna 4%, ondanks het gebruik van tromboseprofylaxe.⁷ In deze studie waren aanwezigheid van coagulopathie (gedefinieerd als een PT-verlenging van ≥ 3 seconden of een APTT-verlenging van ≥ 5 seconden) en leeftijd geassocieerd met een hoger risico op trombotische complicaties (adjusted hazard ratio [aHR] respectievelijk 4.1 en 1.05 per jaar). In een Chinees onderzoek bij 81 ICU patiënten met COVID-19, bij wie *geen* tromboseprofylaxe werd toegepast, was de prevalentie van DVT 25%.⁸ In dit onderzoek waren coagulopathie en hoge D-dimeer waarden geassocieerd met het optreden van VTE. Bij dit onderzoek is het onduidelijk of er gescreend is op DVT, of er longemboliediagnostiek is verricht en of er longembolieën zijn vastgesteld.

Stollingsonderzoek

Gezien de associatie tussen stollingsactivatie en een slechte prognose/overlijden lijkt er ruimte voor stollingsdiagnostiek.

Verricht daarom oriënterend stollingsonderzoek bij een patiënt met een (sterke) verdenking op COVID-19 infectie, die in het ziekenhuis is opgenomen, ter indicatie van de prognose.

- Stollingsonderzoek kan bestaan uit protrombinetijd (PT), geactiveerd partiële tromboplastinetijd (APTT), fibrinogeen, D-dimeren*

Over het nut van verder stollingsonderzoek tijdens opname kunnen nog geen concrete aanbevelingen worden gedaan. Hoewel het beloop van bijvoorbeeld D-dimeren voorspellend kan zijn voor de ernst van het beloop, is het onduidelijk of hieraan therapeutische consequenties kunnen worden verbonden. In welke mate micro- of macrovasculaire trombose bijdraagt aan de grotendeels respiratoir bepaalde prognose is ook nog onduidelijk.

Het is expliciet niet de bedoeling dat uitsluitend een verhoogde D-dimeer bij opname een trigger vormt voor diagnostiek naar DVT of longembolie bij een patiënt die er geen klinische verdenking van heeft.⁹

* aangevuld met het aantal trombocyten kan de ISTH DIS score worden berekend

Diagnostiek naar DVT en longembolie

Omdat niet duidelijk is in welke mate de hoogte van de D-dimeer voorspellend is voor het risico op DVT en longembolie, adviseren wij dat diagnostiek naar DVT of longembolie alleen wordt ingezet bij een klinische verdenking op een van deze aandoeningen.

Longemboliediagnostiek

Maak bij patienten op de Spoedeisende Hulp en/of verpleegafdeling, maar NIET op de ICU, zoveel mogelijk gebruik van gevalideerde beslisregels en algoritmes, zoals het YEARS algoritme, voor longembolie diagnostiek.

Aan longembolie kan worden gedacht bij:

- Plotselinge respiratoire verslechtering zonder duidelijke verklaring
- Nieuw ontstane of niet anders verklaarde tachycardie, hypotensie, of tekenen van rechter ventrikel overbelasting (zoals ECG of echocardiografie)
- Niet goed verklaarde hypoxemie
- Niet goed verbeteren van de kliniek
- (art-ET)pCO₂ verschil bij beademde patienten

DVT diagnostiek

Maak bij patienten op de Spoedeisende Hulp en/of verpleegafdeling, maar NIET op de ICU, zoveel mogelijk gebruik van gevalideerde beslisregels en algoritmes, zoals de Wells regel, voor DVT diagnostiek.

Maak een dagelijkse, in de status vastgelegde, beschrijving van lichamelijk onderzoek aan extremiteiten, gericht op tekenen van oppervlakkige of diepe veneuze trombose (zoals asymmetrische zwelling of verkleuring) en verricht vervolgens compressie-echografie bij patienten met gevonden afwijkingen.

Gezien de effecten van een COVID-19 infectie op stollingswaarden, lijkt het redelijk om aan te nemen dat de gebruikelijke hoge sensitiviteit van diagnostische algoritmes voor uit uitsluiten van een DVT of longembolie voor patienten op de Spoedeisende Hulp en/of verpleegafdeling ook voor deze patienten geldt, met het voorbehoud van afwezigheid van patienten met een COVID-19 infectie in de samenstelling van de verschillende algoritmes. Wel zal mogelijk vaker beeldvormend onderzoek nodig zijn om de diagnose aan te tonen of uit te sluiten. In de eerder beschreven Chinese studies had 32-54% van patienten bij opname een D-dimeer < 500 nanogram/mL. Daarmee kan door

het volgen van diagnostische algoritmes vermoedelijk in veel gevallen de diagnose VTE uitgesloten worden zonder noodzaak van aanvullende beeldvorming (zie hierboven advies voor volgen algoritmes).

Tromboseprofylaxe

- De incidentie van VTE bij opgenomen COVID-19 patiënten die niet ICU-behoefstig zijn is nog niet bekend (alleen anekdotische rapportages).
- In gerandomiseerd onderzoek in non-COVID-19 patiënten leidt tromboseprofylaxe bij medische Intensive Care Unit (ICU) patiënten gemiddeld tot een halvering van het risico op veneuze trombo-embolie, zonder verlaging van de mortaliteit.
- Het is onzeker of, en in welke mate, een intensievere tromboseprofylaxe bij een inflammatoire COVID-19 coagulopathie het risico op VTE verder verlaagt. Het effect op overleving is ook nog onbekend.
- Bij patiënten met DIS bij ernstige sepsis lijkt therapeutische antistolling geen effect te hebben op de mortaliteit en wordt dit alleen aangeraden bij een aangetoonde veneuze trombo-embolie.
- Het is vooralsnog onduidelijk of, binnen de groep patiënten met COVID-19, verhoogde D-dimeer waarden geassocieerd zijn met een verhoogd risico op trombotische complicaties. Het is daarom nu nog niet mogelijk om een zinvolle aanbeveling te doen t.a.v. intensivering van tromboseprofylaxe o.b.v. stollingsonderzoek.
- Op basis van studies bij COVID-19 patiënten en de ervaringen in Nederlandse ziekenhuizen kan gesteld worden dat een COVID-19 coagulopathie niet gepaard gaat met een evidente bloedingsneiging.

Tromboseprofylaxe op de verpleegafdeling

- Geef tromboseprofylaxe aan alle patiënten opgenomen met een COVID-19, ongeacht de Padua score.
- Er is op dit moment nog geen goed advies te geven over de hoogte van de dosering; zowel de lage als de hoge dosis tromboseprofylaxe kan worden voorgeschreven
- Geef aan patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 100 kg of hoger (op farmacodynamische gronden) een dosisverdubbeling t.o.v. patiënten < 100 kg bij patiënten met een lage dosis profylaxe.

Tromboseprofylaxe op de ICU

- De eerste Nederlandse rapportage van de hoge incidentie van trombotische complicaties bij patiënten opgenomen op de ICU met COVID-19 gaf aan dat de complicaties waren ontstaan ondanks gebruik van regulier gedoseerde tromboseprofylaxe⁷

Geef aan COVID-19 patiënten op de ICU een verdubbeling van de standaard tromboseprofylaxe:

- Verdubbeling van de dosis per keer of verdubbeling van de frequentie
 - Bv. van een standaard nadroparine 1x daags 2850 IE naar 1x daags 5700 IE of 2x daags 2850 IE
- Aan patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 100 kg of hoger (op farmacodynamische gronden) een dosisverdubbeling t.o.v. patiënten < 100 kg.
- Bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico, bijvoorbeeld ernstige trombopenie $< 30 \times 10^9/L$: standaard tromboseprofylaxe.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, bv. eGFR < 30 ml/min
 - Ofwel geen verdubbeling en standaard tromboseprofylaxe
 - Ofwel wel verdubbeling van de dosis, maar dan indien beschikbaar op geleide van monitoring anti-Xa activiteit, waarbij de anti-Xa topspiegel, afgenomen 4 uur na de subcutane toediening, onder de therapeutische range blijft.

Tromboseprofylaxe na ontslag

- Op dit moment zijn er nog geen gegevens die een zinvolle aanbeveling voor verlengde tromboseprofylaxe bij COVID-19 mogelijk maken.

Behandeling van aangetoonde longembolie en diepe veneuze trombose op de ICU met ongefractioneerde heparine (UFH) en ECMO/CVVH met UFH

monitoring:

Overweeg om bij ongefractioneerde heparine (UFH) tijdens behandeling van longembolie/DVT, ECMO en CVVH, waarbij UFH gemonitord wordt met de aPTT en waarbij de aPTT onvoldoende verlenging laat zien op basis van de dosering UFH (oorzaak mogelijk sterk verhoogd Factor VIII), naast de aPTT de anti-Xa activiteit te controleren. Een onverwacht lage anti-Xa activiteit kan

samenhangen met een verlaagd antitrombine gehalte. Adviezen over doseringen van heparine in deze situatie vallen buiten de scope van deze richtlijn, overleg met een expert is noodzakelijk.

Referenties

1. Levi M, Scully M. How i treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131:845-854.
2. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH. Guidance for diagnosis and treatment of dic from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med*. 2020;28
4. 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;395:1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-30563. Epub 32020 Mar 30511.
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 12020 Mar 14713.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china. *Jama*. 2020;7
7. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, Van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill icu patients with covid-19. *Thromb Res*. 2020;April 10, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
8. Cui S, et al Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia *J Thromb Haemost* 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
9. Klok FA, den Exter PA, Huisman MV, Eikenboom HCJ. Do's en Dont's bij COVID-19 coagulopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020, on line.
10. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, Vicaut E, Turpie AG, Yusen RD. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18