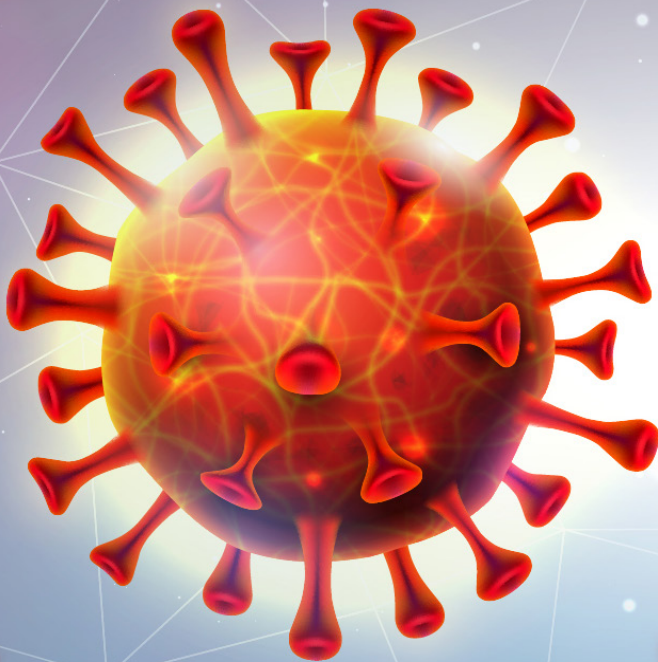




FOREBYGGELSE OG BEHANDLING

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

RETNINGSLINJE 2020



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:
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	9
Behandling af venøs tromboemboli	9
Behandling af 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

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 1 gang ugentligt. Den er senest ajourført den 17. april 2020.

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 tromboserisiko, 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) udløst af COVID-19 og håndtering af tromboseprofylakse hos COVID-19-positive indlagte gravide kvinder.

Anbefalingerne er baseret på systematisk litteratursøgning samt søgning af grå litteratur indenfor COVID-19 og trombose/hæmostase området. Evidensen er begrænset til primært at bestå af retrospektive 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 medio april 2020 er der rapporteret 2 millioner tilfælde af *corona virus disease 2019* (COVID-19) på verdensplan, heraf mere end 125.000 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 sygdom 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) (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 sygeste patienter med højest mortalitet, der udvikler koagulationsforstyrrelser. Hvorvidt koagulationsforstyrrelsen er udløst af COVID-19 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 COVID-19 patienter i form af nedsat antitrombin (11) og forhøjet fibrin D-dimer (5,6,11,13,14). Derudover har studier vist forlænget protrombintid (9,12). Med hensyn til primær hæmostase har studier rapporteret sammenhæng mellem sværhedsgrad af COVID-19-sygdom og faldende trombocytal (6,14). På baggrund af vores nuværende viden fra andre humane coronavira (15) er der en hypotese om, at faldet i trombocytal kan skyldes et forbrug af trombocytter på grund af øget trombocytaktivering i patienternes beskadigede lungevæv (16). I så fald vil denne trombocytaktivering kunne bidrage til øget tendens til trombose i det arterielle kredsløb samt dannelse af mikrotromber. I en opgørelse over kritisk syge COVID-19-patienter fandtes dog en lav hyppighed af arteriel trombose (3 events blandt 184 patienter) under pågående tromboseprofylakse (10). 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 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 (5,17). 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) med kendte kroniske sygdomme; karakteristika der generelt er associeret med en øget risiko for VTE ved indlæggelse. Hvorvidt COVID-19 patienter har en højere risiko for VTE end andre patienter indlagt med lungeinfektion er aktuelt uvist (18,19).

Aktuelt er der publiceret to mindre opgørelser over prævalensen af VTE blandt patienter med COVID-19 infektion. I en population på 81 patienter med COVID-19 pneumoni indlagt i intensiv regi i Kina udviklede 25% VTE i form af DVT (20). Ingen af patienterne fik farmakologisk tromboseprofylakse. Sammenlignet med patienter, der ikke udviklede VTE, var VTE-patienterne ældre (68 vs. 57 år) og havde højere værdier af fibrin D-dimer (5,2 vs. 0,8 µg/mL) og længere APTT (39 vs. 35 sek). I en tilsvarende Hollandsk population (n=184) rapporteres om påfaldende mange VTE-tilfælde (28 events blandt 184 patienter) på trods af farma-

kologisk tromboseprofylakse (nadroparin 2850-5700 IU x 1-2 dagligt) (10). I modsætning til de kinesiske observationer, manifesterede VTE sig primært (25/28 tilfælde) som lungeemboli. Forskelle mellem forskellige regimer af tromboseprofylakse ift. hyppigheden af trombose og blødning er ikke rapporteret.

En anden retrospektiv kinesisk opgørelse af patienter indlagt med COVID-19 associeret respiratorisk svigt beskriver forskelle i mortalitet mellem patienter behandlet med og uden hepariner (primært lav-molekylært heparin (LMH) i profylaksedoser) (21). Indikationen for heparinbehandling er ikke specificeret, men synes umiddelbart primært at være profylakse mod trombotiske komplikationer til DIC. Blødningskomplikationer var sjældne og generelt milde. Overordnet fandt studiet ikke en mortalitetsgevinst ved heparinbehandling. Heparin var associeret med en lavere mortalitet blandt patienter, der retrospektivt opfyldte kriterierne for sepsis-induceret koagulopati, men en højere mortalitet blandt patienter med normal fibrin D-dimer. Forfatterne konkluderer, at profylaktisk heparinbehandling ikke synes at skulle anvendes til uselekterede COVID-19 inficerede patienter (21).

» Forskelle mellem forskellige regimer af tromboseprofylakse ift. hyppigheden af trombose og blødning er ikke rapporteret «

TABEL 1: ANBEFALINGER VEDRØRENDE TROMBOSEPROFYLAKSE

PATIENTGRUPPE	ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE
Ikke indlagte COVID-positive patienter (21)	Ingen tromboseprofylakse
Indlagt af anden medicinsk årsag, med COVID-19 som bifund (23)	Indiceret hvis patienter har én af følgende risikofaktorer: > 60 år, immobiliseret, aktiv cancer, tidligere VTE eller alvorlig trombofili (antitrombinmangel, protein C- eller S eller homozygot for faktor V Leiden) Fragmin® 5.000 ie x 1 dgl. eller Innohep® 4.500 ie x 1 dgl. eller Klexane® 40 mg x 1 dgl.
Indlagt pga COVID-19, ikke intensiv (22)	Fragmin® 5.000 ie x 1 dgl. eller Innohep® 4.500 ie x 1 dgl. eller Klexane® 40 mg x 1 dgl
Indlagt på intensiv pga COVID-19 (4)	Fragmin® 5.000 ie x 2 dgl. eller Innohep® 4.500 ie x 2 dgl. eller Klexane® 40 mg x 2 dgl.

Samlet set er viden om COVID-19 associeret VTE beskeden, og den optimale tromboseprofylaktiske strategi til disse patienter er uvis. I nylige internationale publikationer (18,19) anbefales, at patienter indlagt med COVID-19 behandles med farmakologisk tromboseprofylakse efter gældende guidelines fra ASH (5) og NICE (17) for medicinsk indlagte patienter, dvs. efter relevant risikostratificering. Dog anbefaler International Society of Thrombosis and Hemostasis tromboseprofylakse til alle indlagte COVID-19-positive patienter (22). Som udgangspunkt anbefales LMH i standard profylaksedoser (19,22). WHO anbefaler dog højdosis profylakse (fx Fragmin® 5000 IE x 2 dagligt) til kritisk syge patienter (4). Der anbefales ikke tromboseprofylakse til COVID-19 positive patienter, som ikke er indlagt (21). Til patienter, der er indlagt af medicinsk årsag, men med COVID-19 som bifund, anbefales tromboseprofylakse efter risikostratificering for medicinske patienter (23), som anført i tabel 1.

Hvorvidt visse kliniske karakteristika (fx progredierende iltbehov) blandt ikke-intensiv indlagte bør føre til en intensivering af tromboseprofylaksen svarende til intensiv-indlagte diskuteres aktuelt. Eventuel ny viden herom vil blive inkluderet i denne retningslinje, men baseret på nuværende viden er det ikke muligt at stratificere patienterne yderligere end beskrevet i tabel 1.

Hos patienter, hvor der er **kontraindikation for farmakologisk tromboseprofylakse**, er det vigtigt at de får mekanisk profylakse med TED-støttestrømper eller intermitterende pneumatiske kompressionsstrømper. Det bemærkes, at forhøjet INR eller forlænget APTT ikke er kontraindikation for tromboseprofylakse.

» Patienterne kan risikostratificeres som vist i tabel 1 «

Patienter med nedsat nyrefunktion (24,25):

For Fragmin® og Innohep® doseres i henhold til Tabel 1 som hos patienter uden nyrefunktionspåvirkning.

For Klexane® dosisreduceres ved eGFR < 30 ml/min til 30 mg x 1 dgl. og 40 mg x 1 dagligt for hhv. ikke-intensiv og intensiv indlagte COVID-19 patienter.

For alle LMH anbefales monitorering af anti-Xa dalværdier obs. akkumulation ved behandlingsvarighed > 10 dage hos patienter med eGFR < 30 ml/min.

Nedsat trombocytal < 30 x 10⁹/l: Pausering med farmakologisk tromboseprofylakse (19). Derudover anbefales pausering med eventuel trombocythæmmende behandling.

Patienter i behandling med orale antikoagulantia på indlæggelsestidspunktet:

Der gives ikke supplerende tromboseprofylakse til disse patienter.

- » Vitamin K antagonist: grundet risiko for interaktioner med såvel akut sygdom og understøttende lægemiddelbehandling omlægges dette til LMH i vægtbaseret behandlingsdosis (19).
- » Direkte orale antikoagulantia (DOAK): Kan som udgangspunkt fortsættes. Ved opstart af behandling med følgende antiinfektiva anbefales omlægning til LMH i vægtbaseret behandlingsdosis: Makrolider, rifamyciner, systemisk azol-behandling, COVID-19 forsøgsmedicin potentielt bestående af et antiviralt middel (26). Der omlægges ligeledes til LMH hos kritisk syge patienter (19).

Tromboseprofylakse seponeres, når patienten udskrives, såfremt patienten er mobiliseret. Alternativt fortsættes tromboseprofylakse indtil mobilisering.

» Som udgangspunkt anbefales LMH i standard profylaksedoser. WHO anbefaler dog højdosis profylakse (fx Fragmin® 5000 IE x 2 dagligt) til kritisk syge patienter «

4. Udredning ved mistanke om venøs tromboemboli

■ Udredning på mistanke om VTE foretages på relativt lav tærskel pga den øgede tromboserisiko, og følger i øvrigt gældende retningslinjer som skitseret i den kardiologiske nationale behandlingsvejledning kapitel 12 (27). 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. 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 (10,28).

COVID-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 dog en meget lille sandsynlighed for VTE (20). Ved mistanke om VTE indledes med kompressions-ultralyd på stuen for at udelukke DVT. Påvist DVT og samtidige pulmonale symptomer understøtter mistanke om samtidig lungeemboli, og kan indirekte bekræfte diagnosen, således at videre udredning og dermed radioaktiv strålerisiko kan udelades. Ved negativ kompressions-ultralyd og fortsat klinisk mistanke om lungeemboli, foretages CT angiografi fremfor scintigrafi, 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 (27). LMH i behandlingsdoser anbefales så længe patienten er kritisk syg.

Behandling af VTE ved nedsat nyrefunktion:

Her følges ligeledes den nationale behandlingsvejledning (27), dog med følgende undtagelser: Ved behandling af akut VTE med Fragmin® eller Innohep® anbefales ingen dosisreduktion trods nedsat eGFR/kreatinclearance. I stedet anbefales vanlig terapeutisk dosering i kombination med monitorering af anti-Xa obs. akkumulation som beskrevet under tromboseprofylakse (24,25). Begrundelsen er den tilsyneladende betydelige trombogene effekt af COVID-19-infektion, der fordrer en sikkert effektiv antikoagulerende behandling (4,10).

Behandling af VTE ved trombocytopeni (29,30):

Trombocytal 30-50 x 10⁹/L:

Reducer dosis af AK-behandling med 50%

Trombocytal < 30 x 10⁹/L:

Som ovenstående hvis supplerer med trombocytinfusioner er muligt. Hvis ikke dette er muligt, da pausering af AK-behandling.

Trombocytal < 10 x 10⁹/L:

Pausering af AK-behandling.

Behandling af blødning

■ Der er stort set ingen litteratur publiceret omkring blødning ved COVID-19 patienter, ligesom blødning ikke er beskrevet som en klinisk problemstilling ved disse patienter, ej heller i forbindelse med tromboseprofylakse (10,21).

COVID-19 patienter er kendetegnet ved forlænget APTT, forlænget PT, forhøjet fibrin D-dimer og fibrinogen samt eventuelt trombocytopeni. Hvis der ikke er kliniske symptomer på blødning skal man ikke korrigere ud fra disse abnorme blodprøver (19,22).

Man bør som udgangspunkt følge sædvanlige nationale og lokale retningslinjer for udredning (f.eks. ved mistanke om gastrointestinal blødning bør der udføres endoskopiske undersøgelser), monitorering og behandling af blødning, herunder Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje for transfusion med blodkomponenter (31), og følge de overordnede retningslinjer fra International Society of Thrombosis and Hemostasis (22).

Hos blødende patienter stiles mod:

- » Trombocytal > 50 x 10⁹/l
- » Fibrinogen i referenceintervallet
- » INR < 1,5

Der kan anvendes tranexamsyre (Cyklokapron®), hvis der ikke er mistanke om DIC (19).

6. Håndtering af COVID-19 associeret DIC

■ DIC er relativt hyppigt hos intensivpatienter. 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 at 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 vanskeligt. 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 (19). DIC er i sig selv ikke indikation for intensivering af pågående LMH-behandling eller opstart af anden antikoagulerende behandling i øvrigt (20). Ved DIC hos intensivpatienter bør det vurderes, om tromboseprofylakse skal reduceres til én gang dagligt fremfor 2 gange dagligt pga. blødningsrisikoen. DIC-associeret blødning behandles efter vanlige retningslinjer (32).

» Det forekommer mest sandsynligt, at DIC udvikler sig hos patienter med COVID-19, efter at de bliver hypoksiske og/eller har sekundær bakteriel infektion «

» Ved DIC hos intensivpatienter bør det vurderes, om tromboseprofylakse skal reduceres til én gang dagligt fremfor 2 gange dagligt pga. blødningsrisikoen «

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

■ På basis af et nyligt review over case reports på i alt 32 COVID-19 afficerede kvinder (33) har Royal College of Obstetrics and Gynecology udarbejdet anbefalinger vedrørende håndtering af COVID-19-infektion under graviditet og fødsel. På de foreliggende 32 kendte cases ser COVID-19 hos gravide ud til at være forbundet med lav dødelighed, men har til gengæld medført præterm fødsel hos halvdelen af de smittede kvinder, hvoraf hovedparten er født ved kejsersnit. Både præterm fødsel og kejsersnit er risikofaktorer for post partum VTE (34).

Der er indtil nu ikke publiceret litteratur vedrørende VTE-risiko hos gravide med COVID-19 infektion. Risikoen for VTE under graviditet er dog i forvejen let øget i forhold til ikke-gravide (34). Da COVID-19 i sig selv synes at øge VTE risikoen, anbefales vægtjusteret tromboseprofylakse med LMH, jf tabel 2,

til alle indlagte gravide med samtidig COVID-19-infektion uanset sværhedsgraden af infektionen, dog forudsat der ikke er kontraindikation for LMH f.eks. pga. blødning, eller hvis fødsel skønnes umiddelbart forestående.

For COVID-19-positive kvinder indlagt til barselspleje anbefales tromboseprofylakse på lav indikation. Således anbefales vægtjusteret tromboseprofylakse som beskrevet nedenfor efter kirurgi inklusiv elektivt sectio, ligesom barslende kvinder med akutte eller kroniske tilstande der yderligere øger risikoen for VTE anbefales profylakse 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)

TABEL 2: VÆGBASERET DOSIS VED PROFYLAKTISK BEHANDLING MED LMH UD FRA PRÆGRAVID VÆGT

< 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®/ 10.000 IE Fragmin® dgl.

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-\(n-cov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(n-cov)-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 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 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>.
- 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.
- 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.
- 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>.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 18.
- 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>
- 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.
- 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.
- 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>.
- Medicinerådet. Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter [Internet]. 2018. Available from: https://medicineradet.dk/media/2em-q3wi/behandlingsvejledning-inkl-laegemiddelrek-for-tromboseprofylakse-til-medicinske-patienter-vers-22_adlegacy.pdf
- 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.
- 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.
- 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.

27. NBV [Internet]. Dansk Cardiologisk Selskab. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.nbv.cardio.dk/nbv>
28. 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>
29. 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.
30. 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.
31. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for transfusion med blodkomponenter [Internet]. 2018. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/~media/6B1034A380B14036A9EECD-F3E4482E85.ashx>
32. 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.
33. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 17.
34. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):595–9.



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 Hellfritzscht 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

Marie Louise Schmitz

Afdelingslæge, Ph.d.
Neurologisk afdeling
AUH/Hammel Neurocenter

