

En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behovet av antikoagulantiprofylax vid covid-19

[On the use of anticoagulants in covid-19]

- Lars Breimer, Mei Li, Louise Olsson
HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten:

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Medicinska biblioteket

Selektion, granskning och text: Lars Breimer MD PhD, Louise Olsson, MD PhD

Kartläggning av pågående studier: Mei Li, MD, PhD

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet Region Örebro län

Intern granskning: Katarina Sztanislaw, Camtö, MD, PhD

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i förhållande till rapportens innehåll.

För vidare kontakt och frågor: lars.breimer@regionorebrolan.se

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
- Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- Metaanalys
- GRADE
- Kunskapsluckor idetifierade
- Etik
- Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
- Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Innehåll

Abstract.....	4
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	5
Introduktion.....	6
Metod.....	7
Resultat.....	8
Diskussion.....	13
Referenser.....	16
Appendix 1: Search strategies.....	16
Appendix 2: Excluded articles.....	18
Appendix 3: Ongoing interventional studies.....	20
Ongoing observational studies.....	22

Abstract

Introduction

Covid-19, caused by coronavirus SARS-CoV-2, is a novel disorder in man claimed to be associated with hypercoagulopathy. We set out to compile and assess the literature available this far, and the specific aim of was to identify studies to guide anticoagulant treatment.

Methods

Pubmed and Embase were searched for primary studies on April 16, 2020. Two reviewers independently selected relevant studies in a two-step procedure. Included studies were assessed for bias. Ongoing studies were searched for in clinicaltrials.gov.

Results

Out of 97 initial hits, 27 publications were read in full-text and six papers finally included. Two studies from China reported on coagulation laboratory data. Patients infected with SARS-CoV-2 had more pathological outcomes compared to healthy controls, and this was further pronounced among patients with a fatal outcome covid-19.

A high incidence of VTE was as reported in a study from China among patients that received no anticoagulants, but also in a Dutch among ICU patients given at least standard doses of thromboprophylaxis. In the latter study, the cumulative incidence of any thrombotic complication was 31% (95 % 20-41). Pulmonary embolism was the most common event (25/31; 81%).

Finally, two publications based on the same cohort of 449 patients with severe covid-19 in Wuhan found patients with D-dimer $>3 \mu\text{g/mL}$ had lower 28-day mortality if treated with anticoagulants (33% vs 52%; $p=0.02$). A similar finding was reported if patients were categorized based on SIC score (sepsis induces coagulopathy).

Conclusion

There is yet insufficient evidence to guide the use of anticoagulants in covid-19 specifically. The incidence of thrombotic complications in ICU patients with covid-19 was very high, in particular of pulmonary embolism, in spite of prophylaxis. A search string for PubMed to stay updated on the topic is provided in Appendix 1.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Covid-19 orsakat av SARS-CoV-2 är en ny sjukdom hos människa som verkar medföra en ökad benägenhet hos blodets att levra sig. Syftet med denna kartläggning var att sammanställa och granska de studier som publicerats inom området, i första hand för att om möjligt bidra till de behandlingsriktlinjer som tagits fram.

Metoder

Två vanliga databaser, PubMed och Embase, användes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet för att söka efter vetenskaplig litteratur den 16 april 2020. Två oberoende forskare gick igenom materialet för att hitta relevanta studier. Eventuella oenigheter innan studierna slutgiltigt togs med i sammanställningen löstes genom diskussion.

Resultat

Litteratursökningen gav 97 träffar, varav slutligen sex studier inkluderades.

Två studier från Kina handlade om laboratorieresultat och visade att patienter med covid-19 har en ökad benägenhet för att blodet ska levra sig (hyperkoagulation). Bland de patienter som avled var avvikelserna i laboratorieresultaten mer uttalade.

Två studier har kartlagt andelen patienter som drabbas av ”proppar”. En studie från Kina visade att 25 % av patienter som intensivvårdats hade ”proppar”. Patienterna hade inte fått någon förebyggande behandling. En studie från Nederländerna, där patienterna erhållit sådan proppförebyggande behandling, visade att andelen som drabbades av ”proppar” ändå var ganska hög. Majoriteten av dessa (25/31; 81%) utgjordes av proppar i lungorna.

De två sista artiklarna har studerat samma grupp av 449 patienter som intensivvårdats i Wuhan. Sammantaget visades att patienter med kraftigt påverkade laboratorieprover har mest nytta av att erhålla förebyggande proppbehandling, vilket visade sig i form lägre dödlighet efter 28 dagar.

Slutsats

Det finns ännu inga studier som kan ge specifik vägledning men bland patienter med covid-19 som vårdades på IVA var det en stor andel som utvecklade ”proppar”, särskilt en allvarlig form i lungorna, trots förebyggande behandling. Den söksträng som redovisas i Bilaga 1 kan användas för att följa kunskapsutvecklingen inom området.

Introduktion

Covid-19 är en smittsam infektionssjukdom som orsakas av Coronaviruset – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Sjukdomen påminner i sitt första skede om förkylning eller influensa, med feber och hosta. De flesta blir inte svårt sjuka och mortaliteten i totalbefolkningen är troligtvis låg. För vissa patienter blir sjukdomen tilltagande aggressiv i lungorna och med ett interstiellt ödem i alveolerna försvåras syresättningen. För en liten del krävs därmed intensivvård inklusive behandling i respirator. Riskfaktorer för dödlig utgång inkluderar hög ålder (>70 år) plus en eller flera av faktorer som hjärtkärlsjukdom, lungsjukdom, diabetes, rökning och sannolikt njursjukdom.

I en av de tidigaste rapporterna noterades högt D-dimer associerat med mortalitet [1]. Höga värden på D-dimer kan bero på den sk akutfas (inflammatoriska) reaktionen, som i blodprov laboratoriemässigt karakteriseras av ökat fibrinogen, haptoglobin och alfa-antitrypsin samt sänkt albumin. Det rekommenderas nu allmänt profylax mot trombosutveckling vid konstaterad covid-19 för patienter som vårdas på sjukhus men det är oklart i vilka doser och hur länge behandlingen ska pågå.

Syfte

Kartlägga publicerade studier kring

- risk för VTE
- behandling med antikoagulantia vid covid-19.

Frågeställning

- Hur hög är risken för VTE vid covid-19?
- Hur bör profylaktisk behandling ges, vilka doser och hur länge bör behandlingen fortsätta?

Metod

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- **Population** Patienter med diagnosticerad covid-19
- **Intervention** Behandling (profylax) med antikoagulantia
- **Comparison** Inte behandling (profylax) med antikoagulantia
- **Outcome** Mortalitet, venös och arteriell tromboembolism

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2020-04-16 i PubMed och Embase utifrån formulerat PICO. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Inklusionskriterier

Alla studietyper, ingen tidsbegränsning bakåt, studier avseende vuxna. Åtminstone abstract måste föreligga på engelska. Endast primärstudier. Endast manuskript som genomgått peer review.

Exklusionskriterier

Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter och konferensrapporter. Hela publikationen på annat språk än engelska. Studier som publicerats utan peer review.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare oberoende av varandra och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel- och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, PICO och inklusion- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som på detta sätt inkluderats bedömdes avseende risk för bias. Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gick igenom för att identifiera viktiga korsreferenser. De selekterades på samma sätt som de referenser som påträffades via en systematisk eftersökning i databaser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Kvalitetsgranskning

Risk för bias i de inkluderade studierna har inte bedöms formellt med ett granskningsinstrument. Det har diskuterats av granskarna och risk för bias kommenteras fortlöpande i texten.

Analys

En narrativ analys planerades.

Pågående studier

Pågående primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov.

Resultat

Den systematiska litteratursökningen genererade 123 träffar, och efter dubblettgranskning totalt 97 unika publikationer. Totalt valdes 27 ut för fulltextläsning, varav 6 studier slutligen inkluderades. Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Exkluderade artiklar återfinns i Bilaga 2.

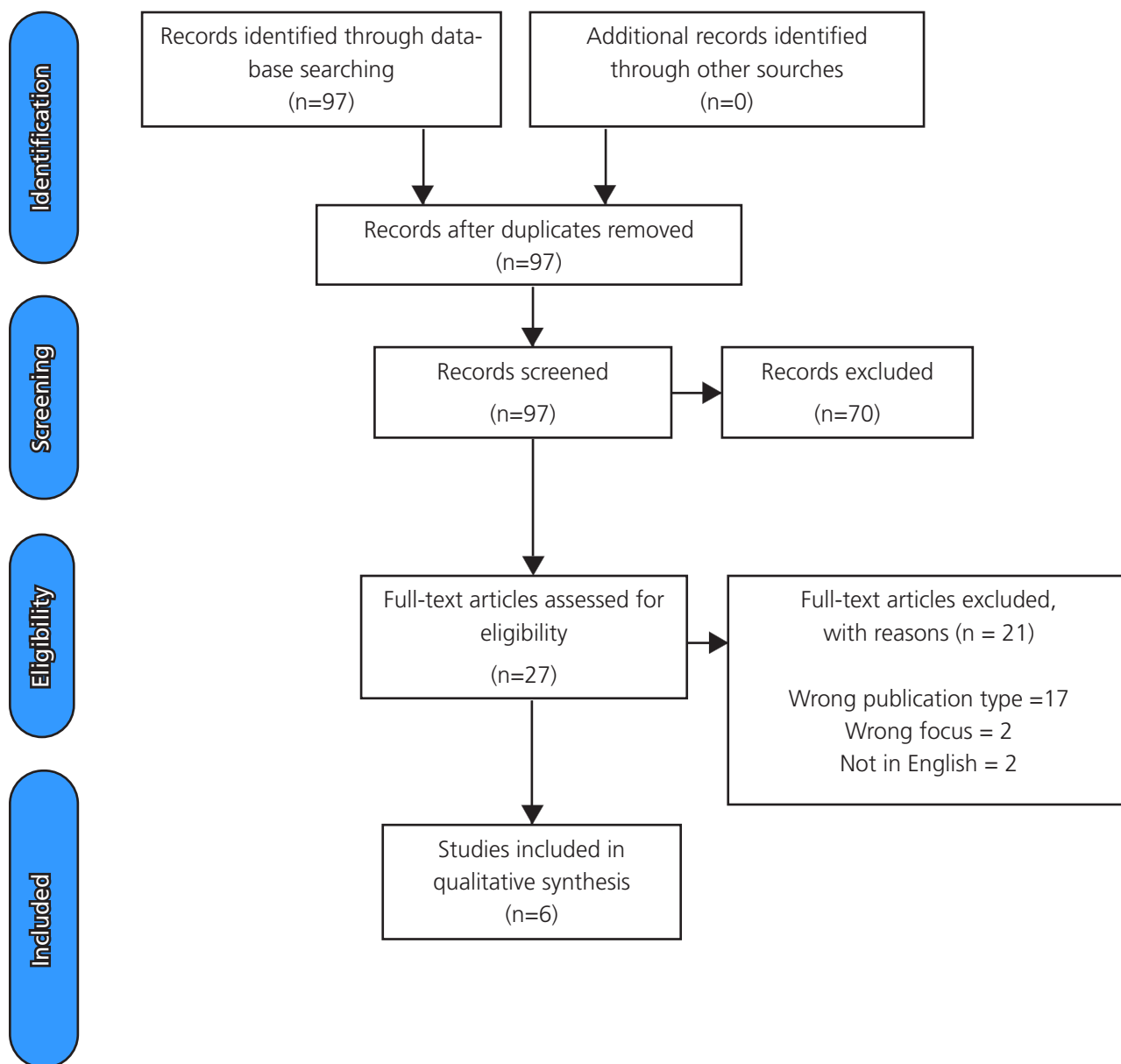


Figure 1 Study flow chart

De sex studierna fördelar sig på två om abnorma laboratorieresultat, två om prevalensen VTE bland covid-19 patienter och slutligen två publikationer (baserat på samma patientmaterial) kring effekten av behandling. Studierna sammanfattas i Table 1.

Table 1 Basic characteristics and summary of included studies

Author, year, country	Patients (n)	Study design	VTE prophylaxis / treatment	Results	Comments
Han, Yang et al; 2020, China	Covid-19 patients: N=94 Healthy controls: N=40	Retrospective	No information	D-dimer and FDP substantially higher in SARS-CoV-2 patients and higher in severe forms	Not adjusted for e.g. age
Tang, Li et al; 2020, China	Covid-19 patients, admitted to the hospital and during the hospital stay: N=183	Retrospective	No information	Non-survivors 21/183 (12%) had higher D-dimer, FDP and PT on admission 17/21 (71%) among non-survivors had DIC, only 1/162 (0.6%) among survivors	Not adjusted for e.g. age
Cui, Shen et al; 2020, Beijing	Severe covid-19, admitted to the ICU N= 81 Patients were subjected to lower limb venous ultrasound doppler	Retrospective	No preventive anticoagulant was administered Some received anticoagulant therapy (not further specified)	DVT was diagnosed in 20/81 (25%);	Uncertain whether all patients were subjected to lower limb venous ultrasound doppler
Klok, Kruijff et al, 2020, The Netherlands	Covid-19 with pneumonia, admitted to the ICU n= 184	Retrospective	All patients received at least standard doses of thromboprophylaxis; nadroparin (LMH) according to local protocols (varying doses)	Cumulative incidence of thrombotic complications was 31% (95 % 20-41). 25 had PE, 3 DVT and 3 arterial thrombotic events (ischemic stroke) ie 28/184 (15%) had VTE in spite of LMH prophylaxis	Most relevant
Tang, Bai et al; 2020 Wuhan, China	* Covid-19 patients N=449	Retrospective	Unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH) for 7 days (or longer)	99/449 (22 %) had heparin 28-day mortality among patients with SIC score (sepsis-induced coagulopathy) ≥ 4 was 40% vs 64% in non-users (p=0.003)	The indication for heparin treatment is uncertain, it is not clearly stated whether it was treatment of prophylaxis, and not clearly stated whether all patients with D-dimer > 3.0 mg/L received anticoagulant treatment
Yin, Huang et al; 2020, China	* Covid-19 patients admitted to the hospital Jan 1 to Febr 13, 2020 N=449 Non-Covid-19 pats with severe pneumonia admitted to the ICU Jan, 1 – Oct, 1 2019 N=104	Retrospective	Unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH) for 7 days (or longer)	~22 % had heparin in both cohorts 28-day mortality was 30% in covid-19 vs 15% in non-covid-19 patients (p=0.003) In covid-19 patients with D-dimer > 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mortality was 33% in heparin users as compared to 52% in non-users (p=0.02)	The indication for heparin treatment is uncertain

*the same cohort of patients

Laboratorieresultat

Totalt 94 patienter diagnosticerade med SARS-CoV-2 på Renmin-sjukhuset i Wuhan inkluderades mellan 31 januari till 10 februari 2020 (< 2 veckor) [2]. Det står inte tydligt angivet hur stor andel av patienterna som blev inlagda för sjukhusvårdad eller som var i behov av intensivvård. För jämförelse inkluderades också 40 friska kontroller som genomgått samma kliniska undersökning bestående av CT lungor och PCR-SARS-COV-2 vilka samtliga hade negativt resultat. Det står inte angivet hur kontrollgruppen rekryterades. Det var en större andel män i kontrollgruppen men rapporteras ingen skillnad vad gäller ålder. Patienterna fördelades i tre grupper (måttlig, allvarlig och kritisk) beroende på klinisk bild.

Antitrombinvärden hos patienter var lägre än i kontrollgruppen ($p < 0,001$). Värdena för D-dimer, fibrin/ nedbrytningsprodukter av fibrinogen (FDP) och fibrinogen (FIB) i alla fall av SARS-CoV-2 var väsentligt högre än i friska kontroller. Jämfört med friska kontroller var Protrombin-aktivitet (PT-act) lägre hos SARS-CoV-2-patienter. Dessutom var D-dimer- och FDP-värden hos patienter med svår SARS-CoV-2-infektion högre än hos patienter med mildare former. Det påträffades ingen skillnad avseende aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), eller protrombin tid (PT) mellan patienterna och kontrollerna.

Nästa studie inkluderade 183 på varandra följande patienter med bekräftad covid-19-orsakad pneumoni som vårdats inläggande på Tongji-sjukhuset i Wuhan under perioden 1 januari till 3 februari 2020 [3]. Resultaten har analyserats retrospektivt. Uppföljning av kliniskt utfall gjordes fram till 13 februari och fram till dess hade 21 (11,5 %) patienter avlidit. Denna grupp av avlidna hade signifikant högre nivåer av D-dimer och FDP (fibrinogen degradation products) ($p < 0,05$) och längre protrombintid (PT) ($p < 0,05$) jämfört med överlevande vid inläggning på sjukhus, men ingen signifikant skillnad vad gäller aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) ($p = 0,096$). Totalt 15/21 (71 %) av de avlidna och 1/162 (0,6 %) av de överlevande uppfyllde kriterierna för disseminerad intravasal koagulation (DIC) under sin sjukhusvistelse.

Risk för bias: För bägge studierna råder oklarhet kring hur grupperna rekryterats och hur lång uppföljningstiden är.

Risk för VTE

Totalt 81 patienter med svår SARS-CoV-2-orsakad pneumoni och som erhållit intensivvård vid Union Hospital (Tongji Medical College) i Wuhan under perioden 30 januari till 22 mars 2020 inkluderades [4]. Alla utom en författare är från Beijing, inte Wuhan. Samtliga patienter genomgick en mängd undersökningar, bl a doppler-undersökning av vener på nedre extremiteter. Det är oklart hur länge de vårdats vid tidpunkten för undersökningen. Ingen trombosprofylax gavs. En stor andel var rökare (43 %) eller tidigare rökare och 41% hade en kronisk sjukdom. Totalt 20 (25 %) patienter diagnosticerades med ventrombos. Det framgår inte om patienterna hade några kliniska symtom på DVT och ingen information finns tillgänglig om hur länge patienterna varit immobiliserade.

Nästa studie är utförd i Nederländerna och baserar sig på samtliga patienter som erhållit intensivvård på grund av covid-19 pneumoni vid tre sjukhus under perioden 7 mars till 5 april 2020 (n=184) [5]. Författarna beskriver att covid-19 kan predisponera för både venös och arteriell tromboembolism orsakat av inflammation, hypoxi, immobilisering och DIC. Syftet var därför att kartlägga incidensen av ett sammansatt utfallsmått omfattande både lungemboli, ventrombos, stroke, hjärtinfarkt och systemisk arteriell embolism vid covid-19. *Alla patienter erhöll minst standarddoser av trombosprofylax* i form av olika doser av nadroparin (Fraxiparine). Författarna ger sedan rekommendationer angående dos av enoxaparin (Clexane, Lovenox), förmodligen därför att nadroparin inte är tillgängligt i många länder.

Studien redovisar att den kumulativa incidensen var 31 % för det sammansatta utfallsmåttet trombotiska komplikationer. Totalt 25 patienter hade lungemboli, 3 patienter hade venösa tromboser (en DVT proximalt i benet och två patienter med kateterrelaterad trombos) och tre patienter drabbades av ischemisk stroke.

Mediantiden för observation av patienterna var 7 (IQR 1-13) dagar. Vid tiden för sammanställning erhöll majoriteten av patienterna kvarvarande intensivvård och den kumulativa incidensen för tromboembolism kan därför ha underskattats. Under studiens gång ändrades också de doser av antikoagulantia som gavs.

Risk för bias: För den första studien från Wuhan framgår inte klart om de 81 inkluderade patienterna omfattar alla som behandlats vid intensivvårdsenheten under nästan 2 månader. I studien från Nederländerna beskrivs uttalat att det rör sig om alla. Alla patienter fick också antikoagulantia i någon form och det är många aspekter av studien som är oklar. Det är dock oklart hur frekvent patienterna undersökts avseende tromboemboliska komplikationer, utöver klinisk övervakning.

Effekt av behandling med antikoagulantia

Totalt 449 patienter med svår pneumoni orsakad av covid-19 erhöll intensivvård på Tongji-sjukhuset mellan 1 januari till 13 februari 2020. Totalt fick 99 (22 %) patienter antikoagulantia i åtminstone 7 dagar; 94 patienter erhöll enoxaparin 40-60 mg x 1 och 5 patienter fick heparin (10 000-15 000 U x 1). Denna patientkohort ligger till grund för dels en studie som jämför med patienter som vårdades på grund av svår pneumoni på grund av andra orsaker 1 januari till 1 oktober 2019 (n=104) [6], och dels en studie som fokuserar på ett score kring sepsis-inducerad koagulopati (SIC) [7].

Den ena studien [6] konstaterar att 28-dagarsdödligheten bland patienter med covid-19 var dubbelt så hög jämfört med annan svår pneumoni (29,8 % vs 15,4 %, p = 0,003). I kontrollgruppen fick 22/104 (21 %) i icke-covid-19 antikoagulantia. Bland patienter med covid-19 var det ingen skillnad i 28-dagarsmortalitet totalt sett mellan de som fick respektive inte fick antikoagulantia (30 % vs 30 %; p=0.8). Samma förhållande observerade bland och patienter som hade annan pneumoni (28-dagarsmortalitet var 14 % vs 16 %; p=0.8). Bland patienter i covid-19 gruppen som hade D-dimer >3,0 mg/L var

28-dagars-mortaliteten däremot lägre bland de som fick antikoagulantia vs de som inte fick det (33 % vs 52 %, $p = 0,017$). Ingen skillnad sågs bland patienter med annan pneumoni vad gäller överlevnad efter antikoagulantia stratifierat för nivå av D-dimer.

I den andra publikationen på samma patientmaterial tillkommer en analys kring ett nytt score för att identifiera en tidigare fas av sepsis-associerad DIC, även benämnt SIC-score [7]. Det är baserat på trombocytantal, PT-INR och sequential organ failure assessment (SOFA). Syftet var att validera detta score och andra koagulationsparametrar för att värdera vilka patienter som kan ha nytta av antikoagulantia.

Totalt 97 (22 %) av patienterna hade ett SIC score ≥ 4 och klassificerades således som svårt sjuka. I denna grupp var 28-dagarsmortaliteten lägre bland de som fått antikoagulantia jämfört med de som inte fått det (40 % vs 64 %; $p=0.03$). Bland de patienter som hade ett lägre score < 4 ($n=352$) var det ingen skillnad i 28-dagarsmortalitet mellan de som fick respektive inte fick antikoagulantia (29 % vs 23 %; $p=0.4$).

Risk för bias: För bägge studierna gäller att det är oklart vilka selektionsmekanismer eller annan behandling som samvarierar med behandlingen med antikoagulantia. Det är oklart om alla med högt D-dimervärde erhöll heparin.

Pågående studier

Pågående studier eftersöktes i clinicaltrials.gov 16 april 2020 och totalt 14 studier (fem interventions- och nio observationsstudier) bedömdes relevanta (Bilaga 3). Ett intressant exempel är en kommande fransk RCT med randomisering 1:1 mellan aktiv antikoagulantibehandling och sedvanlig profylax. Inga pågående studier kring antikoagulantia påträffades i www.iscrt.com (WHO; International Standard Randomised Controlled Trial Number).

Diskussion

I denna kartläggning kring covid-19, risk för VTE och antikoagulantibehandling där litteraturen eftersöktes 16 april påträffades sex studier varav fem från Kina (3 från samma grupp) och en från Nederländerna. Studierna är begränsade av en risk för systematiska fel. Sammanfattningsvis redovisas att patienter med covid-19 kan ha ett påverkat koagulationsstatus, att det rör sig om en mer uttalad påverkan hos de som avlider, och inte minst att trombosrelaterade händelser bland patienter som intensivvårdas kan vara högt trots antikoagulantia i profylaxdoser.

Det har framförts synpunkter om att det finns ringa obduktionsdata publicerat kring covid-19. Bland de exkluderade studierna återfanns dock ett "letter to the Editor" från ett universitetssjukhus i Sao Paolo som beskriver 10 patienter som genomgått "minimal invasive autopsy" som avlidit efter i genomsnitt 5 dagars sjukhusvård [8]. Hos åtta av patienterna påträffades fibrinösa tromber i arterioli i områden med såväl sjukt och bevarat lungparenkym. Författarna framför att det stärker bilden av ett tillstånd av hyperkoagulation hos svårt sjuka patienter med covid-19.

Under arbetet med denna rapport har ett flertal konsensus- och expertgruppsrekommendationer, liksom guidelines från olika länder och regioner inom Sverige nått oss (exempelvis från Frankrike, Kanada och UK). Dessa kan sammanfattas som att en del överväger att det är rimligt att ge lite kraftigare trombosprofylax än vanligt vid covid-19 och fortsätta profylaxen lite längre. Belägget för detta är magert och svagt men slutsatsen är svår att bestrida. Andra grupper anser att förlängd profylax i sedvanlig dos lågmolekylärt heparin i 30 dagar för IVA vård medan det vid sjukhusvård utan IVA skulle vara adekvat med 10 dagar.

Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH) har publicerat riktlinjer [9]. De är något mer konservativa än de från Stockholm, som har antagits hit till Region Örebro Län. SSTH anser att patienter som läggs in på sjukhus bör få profylax under 7-10 dagar och de alternativ som är vetenskapligt beprövade är (för subkutan bruk): Fragmin® (dalteparin) 5000 IE x 1, Innohep® (tinazaparin) 4500 IE x 1, Klexane® (enoxaprin) 40 mg x 1, Arixtra® (fondaparinux) 2,5 mg x 1 och Heparin® 5000 IE x 3. Vid nedsatt njurfunktion och extrem kroppsvikt kan dosen behöva justeras. SSTH anser att vid svår covid-19 har studier visat på mycket hög risk för tromboembolism trots trombosprofylax. Flera centra erbjuder därför covid-19-patienter en dubbel profylaxdos (dosering 2 ggr/dag). Förlängd profylax (30 dagar) kan övervägas vid svår covid-19 där patienten har vårdats i respirator. Frikostighet med diagnostik vid misstanke om tromboembolism bör iakttas, behandling av verifierade tromboser är samma som vid icke covid-19.

Sammantaget saknas ännu ett vetenskapligt underlag för hur användning av antikoagulantia vid covid-19 bör utformas specifikt. Söksträngen som redovisas i Appendix 1 för PubMed kan användas för att följa kunskapsutvecklingen inom området.

Tillägg

Sedan litteratursökningen har åtminstone två nya kliniska studier från Frankrike och Italien tillkommit, presenteras nedan (200505 Katarina Sztaniszlav):

En studie av Lodigiani et al. publicerad 23 april, bedömde tromboemboliska komplikationer hos symptomatiska patienter med covid-19 inskrivna på ett universitet sjukhus i Milano, Italien mellan 13 februari till 10 april 2020 [10]. Det primära utfallsmåttet var sammansättningen av venös och arteriell tromboembolisk händelse inklusive venös tromboembolism (VTE), ischemisk stroke och akut koronart syndrom (AKS).

Det inkluderades 388 patienter, varav 16 % krävde intensivvårdsbehandling (ICU). Trombosprofylax användes hos alla ICU-patienter, samt hos 75 % av patienterna på avdelningen (41 % erhöll profylaktisk dos, 21 % erhöll intermediär dos och 23 % erhöll terapeutisk dos av antikoagulantia). Tromboemboliska händelser inträffade hos 28/362 (7,7 %) så kallade "closed cases" patienter (d v s de som avled, eller utskrevs från sjukhuset, eller diagnostiserades med tromboembolisk komplikation), vilket motsvarar en kumulativ andel på 21 % (27,6% på ICU, 6,6 % allmän avdelning). Fyrtiofyra patienter genomgick VTE-utredning och VTE bekräftades hos 16 (36 % motsvarande 4,4 % av alla) patienter, varav 10 patienter hade lungemboli. Nio av patienterna som diagnostiserats med VTE hade inte fått någon antikoagulantia behandling. Hälften av tromboemboliska händelserna diagnostiserades inom 24 timmar efter sjukhusinläggning. Ischemisk stroke diagnostiserades hos 2,5 % av patienterna, ACS/hjärtinfarkt fastställdes hos 1,1 % av patienterna [10].

En prospektiv studie av Helms et al. publicerad 4 maj, undersökte data av patienter som vårdades på ICU på ett franskt tertiärsjukhus för ARDS orsakad av covid-19 mellan 3 mars och 31 mars 2020 [11]. 150 patienter med covid-19 ARDS inkluderades, och det diagnostiserades 64 kliniskt relevanta trombotiska komplikationer, främst lungemboli (16,7 %) trots profylaktisk eller terapeutisk antikoagulation. 28/29 patienter (96,6%) med regelbunden dialys fick ökad koagulation i dialyssystemet (s k circuit clotting). Tre trombotiska ocklusioner (hos 2 patienter) av centrifugalpump inträffade hos 12 patienter (8 %) med ECMO behandling.

De flesta patienter (> 95 %) hade förhöjt D-dimer och fibrinogen. Ingen patient utvecklade DIC. Jämförd med icke-covid-19 ARDS-patienter (n = 145) utvecklade covid-19 ARDS-patienter (n = 77) (population efter matching) signifikant mer trombotiska komplikationer (4,8 % vs 11,7%, p= 0,03), främst lungemboli (11,7 mot 2,1%, p=0,008) än patienter med icke-covid-19 ARDS. Resultaten av studien påvisade också att mönstret av koagulationsaktivering inte var detsamma som i icke-covid-19 ARDS grupp. Man kan därför spekulera om att mekanismerna som leder till DIC hos covid-19 ARDS patienterna skiljer sig från de som vanligtvis vårdas på ICU för icke – covid – 19 ARDS [11].

References

1. 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; 395: 1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0188
3. 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: 844-7. doi:10.1111/jth.14768
4. Cui S CS, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* [Internet]. 2020 [cited 2020 April 14]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14830>.
5. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research* 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
6. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020. doi:10.1007/s11239-020-02105-8
7. 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. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020. doi:10.1111/jth.14817
8. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2020. doi:10.1111/jth.14844
9. Trombosprofylax vid covid-19 infektion: Svenska sällskapet för trombos och hemostas; 2020 [cited 2020 April 22]. Available from: <https://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/04/SSTH-covid-19.pdf>.
10. 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; 191: 9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
11. Helms J. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2020 May, 5]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-020-06062-x.pdf>.

Appendix 1 Search strategies

För att uppdatera sökningen i PubMed, skriv följande i sökrutan:

Kopiera söksträngen (med alla parenteser) för Coronavirus, skriv AND och kopiera söksträngen (med alla parenteser) för Antikoagulantia. Search.

Det går också att aktivera ett filter (till vänster) för publiceringsdatum.

PubMed 200416

Söktermer		Antal träffar
Coronavirus		
1.	((((("Coronavirus"[Mesh]) OR "Coronavirus Infections"[Mesh]) OR (((coronavirus[Title/Abstract] OR corona virus[Title/Abstract] OR nCov[Title/Abstract] OR covid-19[Title/Abstract] OR SARS-COV-2[Title/Abstract] OR 2019 nCov[Title/Abstract] OR nCov 2019[Title/Abstract] OR 2019-nCov[Title/Abstract] OR nCov-2019[Title/Abstract] OR coronaviruses[Title/Abstract] OR CoV 2[Title/Abstract] OR CoV-2[Title/Abstract] OR betacoronavirus[Title/Abstract] OR betacoronaviruses[Title/Abstract] OR corona viruses[Title/Abstract]) OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 diagnostic testing"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 vaccine"[Supplementary Concept] OR "LAMP assay"[Supplementary Concept])))	23,152
Anticoagulantia		
2.	((((((((((((((((((((thrombos*[Title/Abstract]) OR embol*[Title/Abstract]) OR thromboemboli*[Title/Abstract]) OR anticoagul*[Title/Abstract]) OR Heparin[Title/Abstract]) OR coagulat*[Title/Abstract]) OR thromboprophylax*[Title/Abstract]) OR hypercoagulability[Title/Abstract]) OR clott*[Title/Abstract]) OR "Anticoagulants"[Pharmacological Action]) OR "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR "Anticoagulants"[Mesh]) OR "Blood Coagulation"[Mesh]) OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh]) OR dalteparin[Title/Abstract]) OR enoxaparin[Title/Abstract]) OR tinzaparin[Title/Abstract]) OR ("Embolism and Thrombosis"[Mesh])))	741,565
Kombinerade set		
3.	1. AND 2.	166
Årtal: 2019-		
4.	1. AND 2.	57

Embase 200416

Söktermer			Antal träffar
Coronavirus			
1.	'coronavirinae'/exp		18,941
2.	'covid 19'/exp		110
3.	'coronavirus infection'/exp		12,074
4.	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp		311
5.	coronavirus:ab,kw,ti OR 'corona virus':ab,kw,ti OR ncov:ab,kw,ti OR 'covid 19':ab,kw,ti OR 'sars cov 2':ab,kw,ti OR '2019 ncov':ab,kw,ti OR 'ncov 2019':ab,kw,ti OR coronaviruses:ab,kw,ti OR 'cov 2':ab,kw,ti OR betacoronavirus:ab,kw,ti OR betacoronaviruses:ab,kw,ti OR 'corona viruses':ab,kw,ti		15,147
6.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5		27,748
Anticoagulantia			
7.	'thrombosis'/exp		336,551
8.	'anticoagulant agent'/exp		671,977
9.	'low molecular weight heparin'/exp		61,930
10.	'blood clotting'/exp		238,527
11.	'blood clotting disorder'/exp		771,074
12.	'thromboembolism'/exp		508,688
13.	thrombos*:ab,kw,ti OR thromboemboli*:ab,kw,ti OR anticoagul*:ab,kw,ti OR 'blood coagulation*':ab,kw,ti OR heparin:ab,kw,ti OR coagulat*:ab,kw,ti OR dalteparin:ab,kw,ti OR enoxaparin:ab,kw,ti OR tinzaparin:ab,kw,ti OR hypercoagulability:ab,kw,ti OR thromboprophylax*:ab,kw,ti OR embol*:ab,kw,ti OR clott*:ab,kw,ti		710,925
14.	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13		1,570,542
Kombinerade set			
15.	6 AND 14		537
Årtal: 2019-			
16.	6 AND 14		66
17.		Efter dubblettsortering	40

Appendix 2 Excluded articles

	Reason for exclusion
Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. <i>Journal of thrombosis and haemostasis: JTH</i> 2020. doi:10.1111/jth.14820	Letter to the Editor
Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, Gerber B, Graf L, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. <i>Swiss medical weekly</i> 2020; 150: w20247. doi:10.4414/smw.2020.20247	Consensus statement
Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? <i>European heart journal</i> 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa254	Case report
Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. <i>Journal of thrombosis and haemostasis: JTH</i> 2020. doi:10.1111/jth.14844	Letter to the Editor
Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. <i>Physiological reviews</i> 2020. doi:10.1152/physrev.00013.2020	Review
Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. <i>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</i> 2020; 18: 786-7. doi:10.1111/jth.14781	Editorial
Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta analysis. <i>Clinica Chimica Acta</i> 2020; 506: 145-8. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022	Wrong focus
Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). <i>Blood transfusion = Trasfusione del sangue</i> 2020. doi:10.2450/2020.0083-20	Position paper
Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? <i>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</i> 2020. doi:10.1111/jth.14818	Letter to the Editor
Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. <i>Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi</i> 2020; 41: E002. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002	Paper in Chinese
Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. <i>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</i> 2020. doi:10.1111/jth.14842	Letter to the Editor
Tan CW, Low JGH, Wong WH, Chua YY, Goh SL, Ng HJ. Critically Ill COVID-19 Infected Patients Exhibit Increased Clot Waveform Analysis Parameters Consistent with Hypercoagulability. <i>American journal of hematology</i> 2020. doi:10.1002/ajh.25822	Letter to the Editor
Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. <i>American journal of hematology</i> 2020. doi:10.1002/ajh.25829	Review
Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. <i>Journal of thrombosis and haemostasis : JTH</i> 2020. doi:10.1111/jth.14821	Editorial

	Reason for exclusion
Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. DOACs and 'newer' haemophilia therapies in COVID-19. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2020. doi:10.1111/jth.14841	Letter to the Editor
Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2020. doi:10.1111/jth.14828	Case series
Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. <i>The Lancet Haematology</i> 2020. doi:10.1016/s2352-3026(20)30109-5	Comment
Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. <i>Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi</i> 2020; 41: E006. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006	In Chinese
Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. <i>Annals of palliative medicine</i> 2020; 9: 428-36. doi:10.21037/apm.2020.03.26	Wrong focus
Zou H, Xiong WF. Advances in the relationship between coronavirus infection and coagulation function. <i>Chinese medical journal</i> 2020. doi:10.1097/cm9.0000000000000821	Letter to the Editor
Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman L. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. <i>Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine</i> 2020. doi:10.2967/jnumed.120.245571	Editorial

Appendix 3 Studies related to covid-19 and thrombotic events registered in ClinicalTrials.gov on April 16, 2020 and presented by study design.

Interventional studies

Reg number, country, title	Recruiting status	Study execute time	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome
NCT04333407 UK Preventing Cardiac Complication of COVID-19 Disease With Early Acute Coronary Syndrome Therapy: A Randomised Controlled Trial (C-19-ACS)	Recruiting	April 3,2020-- March 30, 2021	RCT Open label	1. Confirmed COVID-19 2. >40 years or diabetes or known coronary disease or hypertension 3.Requires hospital admission n= 3,170	Aspirin 75 mg Clopidogrel 75 mg Rivaroxaban 2.5 mg Atorvastatin 40 mg Omeprazole 20 mg	No intervention	All-cause mortality 30 days after admission
NCT04343001 UK Aspirin, Losartan and Simvastatin in Hospitalised COVID-19 Patients: a Multinational Randomised Open-label Factorial Trial (CRASH-19)	Not yet recruiting	April, 2020-- August, 2021	RCT Open label Factorial assignment: 2 x 2 x 2	Confirmed or suspected covid-19 >40 years in-hospital n=10,000	1. Aspirin 150 mg, 2. Losartan 100 mg, 3. Simvastatin 80 mg, 4. Aspirin 150 mg + Losartan 100 mg, 5. Aspirin 150 mg + Simvastatin 80 mg, 6. Losartan 100 mg + Simvastatin 80 mg, 7. Aspirin 150 mg + Losartan 100 mg + Simvastatin 80 mg	Standard care	Death (up to 28 days), myocardial infarction, stroke etc

Reg number, country, title	Recruiting status	Study execute time	Study design	Population	Intervention	Control	Outcome
NCT04344756 France Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients (CORIMMUNO-COAG Trial)	Not yet recruiting	April 20, 2020-September 30, 2020	RCT Multi-centre Open label 1:1 stratified on disease severity (ventilation or not)	COVID -19 hospitalized in conventional or intensive care units > 18 years n= 808	Active anticoagulation using heparin or unfractionated heparin for 14 days	Standard of care, subcutaneous preventive anticoagulation for at least 14 days	Survival without ventilation, pulmonary embolism or proximal deep vein thrombosis, arterial thrombosis
NCT04332666 Belgium Angiotensin-(1,7) Treatment in COVID-19: the ATCO Trial	Not yet recruiting	March 31, 2020- June 15, 2020	RCT 1:1 Triple masked (patient, investigator, assessor)	COVID-19 ICU patients with pneumonia mechanically ventilated > 18 years n= 60	Angiotensin 1-7 infusion	Placebo	Composite outcome mortality and need for ventilation (up to 28 days), DVT incidence
NCT04325893 France Hydroxychloroquine Versus Placebo in Patients Presenting COVID-19 Infection and at Risk of Secondary Complication: a Prospective, Multicentre, Randomised, Double-blind Study	Recruiting	April 2020-September 2020	RCT Double-blind	COVID-19, confirmed by PCR or CT scan, diagnosed last 48 hours Age > 18 years old n= 1,300	Hydroxychloroquine	Placebo	Death, need for intubation (up to 14 days) Rate of VTE events up to 28 days

Observational studies

Reg number, country, title	Recruiting status	Study executive time	Study design	Population	Outcomes
NCT04335162 France Screening of Cardiovascular Complications in Patients With COVID-19 (CovCardioVasc)	Recruiting	February 28, 2020– August 28, 2020	Multi-centre prospective cohort	Consecutive patients with COVID-19 admitted to the ICU or hospitalized because of a severe form of COVID-19 > 18 years n= 100	Incidence of cardiomyopathy and/or venous thromboembolism at day 28
NCT04320017 France Joint Use of Electrocardiogram and Transthoracic Echocardiography With Other Clinico-biological Parameters in an Observational Study to Monitor Cardio-vascular Events and Predict Outcomes in Patients Diagnosed With COVID-19 (JOCOVID)	Recruiting	March 20, 2020– May 20, 2020	Prospective cohort	Patients with COVID-19 > 16 years n= 500	Incidence of acute myocardial events at baseline and during hospital stay
NCT04327180 France PCR-COVID-19 Predictors of Positivity in Patients Admitted to ICU for Respiratory Infection: A Prospective Observational Cohort Study	Recruiting	March, 2020– Sept, 2021	Prospective cohort	Suspected COVID-19 among patients admitted to ICU. > 18 years n= 500	Correlation between nasal and deep PCR positivity and all predictors for Covid-19 performed within 24 hours of admission to ICU. DIC score and occurrence venous or arterial thromboembolic disease (up to 28 days).
NCT04340466 France French Multicentre Observational Study on SARS-Cov-2 Infections (COVID-19) ICU Management (FRENCH CORONA)	Recruiting	April 3, 2020– April 30, 2021	Multicentre prospective cohort	Suspected or proven COVID-19 critically ill patients > 18 years old n= 220	Mortality at day 28 Pulmonary embolism, myocarditis, cardiac arrest up to 28 days
NCT04327479 Germany Characterization of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in Patients With Suspected SARS-CoV2/Covid-19 Infection	Recruiting	March 26, 2020– March 25, 2026	Prospective observational cohort	Patients with suspected Covid-19 infection > 18 years old n= 728	All-cause mortality at 1 year Major cardiovascular events at 1 year

Reg number, country, title	Recruiting status	Study executive time	Study design	Population	Outcomes
NCT04335630 USA Cardiovascular Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019	Recruiting	March 30, 2020– March 2022	Retrospective case-control	Cases: Patients admitted to the hospital with symptoms of fever, sore throat, cough, nasal congestion and/or dyspnea who tested positive for COVID-19 Controls: Age- and gender-matched subjects admitted to the hospital with similar symptoms but negative PCR testing for COVID-19 > 18 years n= 500	Prevalence of cardiomyopathy, myocardial infarction, heart failure, clinically significant arrhythmias, cardiogenic shock or cardiac arrest. Time frame: one year
NCT04343053 Italy Patterns and Changes in Platelet Reactivity, Thrombotic Status and Endothelial Function in Hospitalized Patients With SARS-Cov-2 Infection	Recruiting	April 8, 2020— June 30, 2021	Prospective Diagnostic	COVID-19 Infection with respiratory failure > 18 years n= 60	On-treatment platelet reactivity (first 96 hrs, 96 hrs -14 days, >14 days) Death, myocardial infarction, stroke and other major adverse events within 12 months
NCT04338932 Belgium COVID-19 and Deep Venous Thrombosis: a Cross-sectional Study	Not yet recruiting	April 17, 2020– December 30, 2020	Retrospective cohort	Intubated and mechanically ventilated COVID-19 patients admitted to ICU. > 18 years old n= 12	The prevalence and possible risk factors of the occurrence of DVT in ICU patients during one day.
NCT 04341792 France Predictive Biomarkers of Secondary Aggravation in Covid-19 Suspect Patient Admitted to Emergency Departments During an Epidemic (BIOCOVU)	Not yet recruiting	April 10, 2020– August 2020	Prospective cohort	Adult patients presenting at the ER with symptoms suggestive of COVID-19 > 18 years n= 1,000	Rate of secondary aggravation within 30 days of admission to ED Change of standard lab parameters incl fibrinogen, D-dimer

