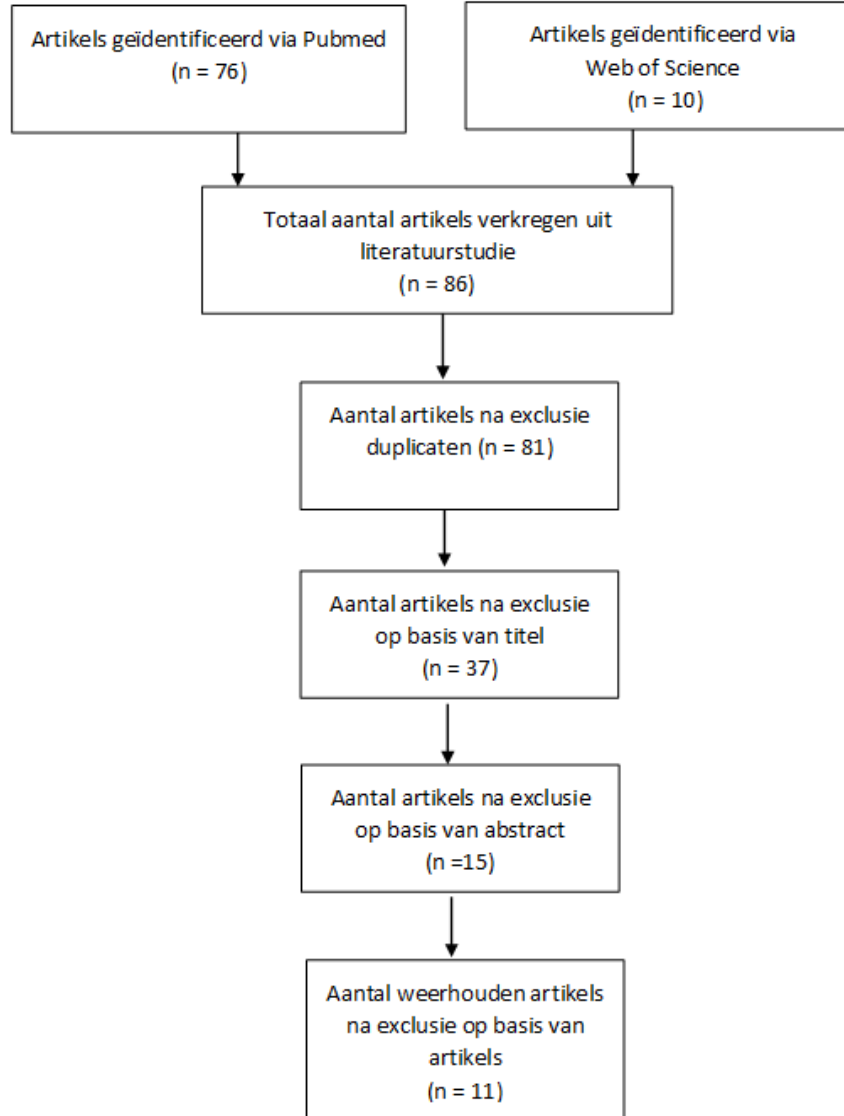


## Best Evidence Topic Report – COVID-19 Domus Medica dossier

<b>Title</b>	COVID-19: coagulopathie
<b>Original Question</b>	CD20135 Er zijn signalen dat kritisch zieke COVIDs enorm pro-trombogenee zijn. Wat kan de huisarts doen?
Report by	Asma Benkheil, Febe Janssens, Yentl Menger, Anthony Pairon
Search checked by	Josefien van Olmen / Hilde Philips / Paul Van Royen
Clinical scenario	Zijn er aanwijzingen dat mensen met COVID-19 meer risico op trombotische afwijkingen hebben?
Answerable question (PICO/PIRT/PEO/...)	Rephrase to your question into a scientific format (if possible) P: Patiënten met een ernstige COVID-19 infectie I: Het gebruik van stollingstesten en farmacologische tromboprofylaxe in de huisartsenpraktijk C: Patiënten met een milde COVID-19 infectie O: Vroegtijdige identificatie van een trombogenee ziektebeeld bij COVID-19 patiënten ter reductie van de mortaliteit/verbetering in patiënt outcome
Search terms	Pubmed: <b>1) (coronavirus[MeSH Terms]) AND ((blood coagulation[MeSH Terms]) OR (coagulopathy[MeSH Terms]) OR (anticoagulant*[MeSH Terms]) OR (hypercoagulability[MeSH Terms]))</b> <b>2) ((covid) OR (coronavirus)) AND ((thromb*) OR (coag*) OR (hypercoagulability) OR (blood coagulation))</b>  Web of Science: <b>1) (TS=(SARS-cov-2 OR COVID19 OR COVID OR coronavir*) AND TS=(coag* OR thromb*))</b>
Search date	15/04/2020
Search outcome (number of hits)	Pubmed: 76 Web of Science: 10
Relevant papers & guidelines (number of final inclusions)	(this can be done in an evidence table)
Expert opinions	If you have consulted an expert: selection, whom, when

Flow chart



Inclusiecriteria	<p><i>Op basis van titel</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• COVID-19 infectie</li><li>• Trombogene ziektebeeld/coagulopathie</li><li>• Symptomen/klinische observaties (DVT, longembolie, DIC)</li><li>• Prevalentie DVT/longembolie</li><li>• Behandeling/therapeutisch beleid</li></ul> <p><i>Op basis van abstract</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gelijkaardig aan criteria in titel, maar meer diepgaande informatie betreffende coagulatie parameters</li></ul>
Exclusiecriteria	<p><i>Op basis van titel</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Case reports</li><li>• Commentary</li><li>• Position paper</li><li>• Specifieke doelgroepen/ziekten (diabetes, astma...)</li><li>• Niet beschikbaarheid van abstract/artikel</li><li>• Niet COVID-19 gerelateerde pathologie (hepatitis...)</li></ul> <p><i>Op basis van abstract</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artikels in andere taal dan Engels</li></ul>

Add evidence tables here.

- Evidence tables: scientific studies –

Title	Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Intervention/Index test/Exposure/Main findings	Comparator (if applicable)	Outcome	Key results
Abnormal Coagulation Parameters Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Novel Coronavirus Pneumonia	Ning Tang, Dengju Li, Xiong Wang, Ziyong Sun, 18/02/2020, China	Retrospectieve cohortstudie	Selection bias	183 bevestigde COVID-19 patiënten	Coagulatieparameters (PT, APTT, AT, FDP, D-dimeren) die retrospectief geanalyseerd zijn	/	Overleden COVID-19 patiënten vertoonden hoger D-dimeren en FDP-levels, verlengd PT, verlaagde levels fibrinogeen en AT, vergeleken met de overlevenden. DIC aanwezig bij bijna alle overledenen met sepsis als voornaamste oorzaak. Coagulatie parameters zijn geassocieerd met de prognose.	COVID-19 patiënten: <b>D-dimeren ↑</b> <b>FDP ↑</b> <b>Fibrinogeen ↓</b> <b>AT ↓</b> <b>PT verlengd</b> <b>DIC</b>
Hypothesis for potential pathogenesis of SARSCoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia	Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao en Taisheng Li, 30/03/2020	Review		Patiënten met virale pneumonie	Review van immunologische veranderingen van corona-virussen zoals SARS, MERS en andere virale pneumoniae gelijkaardig met SARS-CoV-2.	Vergelijking met SARS-CoV, MERS-CoV en influenzavirus	Vroege initiatie van IV Ig en LMWH anticoagulatie-therapie is effectief om de prognose van ernstige en kritieke patiënten te verbeteren	<b>IV Ig en LMWH</b> toedienen van zodra: <ul style="list-style-type: none"> <li>T- en B-cellen in perifeer bloed significant lager dan voordien</li> <li>Significante ↑ inflammatoire cytokines (bv. IL-6)</li> <li>Abnormale ↑ coagulatie-parameters zoals D-dimeren</li> </ul>
Clinical Course and Risk Factors of Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study	Zhou F, Yu T, Du R, et al. 28/04/2020 China	Retrospectieve cohortstudie	Selection bias, information bias	191 patiënten > 18 jaar met bevestigd COVID-19	Klinische variabelen, behandeling en laboratorium data (routine bloedonderzoek) vanuit de medische dossiers	Vergelijking tussen overlevenden en sterfgevallen	De mogelijke risicofactoren van verhoogde leeftijd, hoge SOFA-score en D-dimeren > 1 µg/mL zouden kunnen bijdragen tot de identificatie van hoog risicopatiënten. Langdurige virale shedding is een rationale voor de isolatie van patiënten en optimale antivirale inventie.	COVID-19 patiënten: <b>↑ coagulatie activiteit</b> (90% van patiënten met pneumonie) <b>↑ D-dimeren</b> > 1 µg/mL geassocieerd met fataal ziekteverloop  Mechanisme: Pro-inflammatoire cytokine-respons met directie invloed op plaque ruptuur door lokale inflammatie, inductie van pro-coagulatie factoren en hemodynamische veranderingen

								die ischemie en trombose in de hand werken.
Anticoagulant Treatment is associated with decreased mortality in severe Coronavirus disease 2019 Patients with Coagulopathy	Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. 27/03/2020	Retrospectieve cohortstudie	Selection bias, performance bias	449 patiënten met severe COVID-19	Gebruik van heparinetherapie > 7 dagen in severe COVID-19 patiënten Vergelijking o.b.v. coagulatietesten (D-dimeren, PT, trombocyten), SOFA-score en klinische karakteristieke	Vergelijking tussen patiënten met en zonder heparine therapie (UFH of LMWH)	28 dagen mortaliteit was lager bij heparinegebruik in patiënten met SIC-score $\geq 4$ of D-dimeren $> 3 \mu\text{g/mL}$ . Heparinegebruik lijkt geassocieerd met een betere prognose in severe COVID-19 patiënten.  Anticoagulantia therapie in patiënten zonder significante coagulopathie (D-dimeren $\leq 1 \text{ ULN}$ ) heeft mogelijk een slechte prognose wegens bijdrage van coagulatie in de compartimentalisatie van pathogenen en reductie van diens invasiviteit.	<b>LMWH-therapie biedt enkel voordeel bij patiënten met een SIC-score <math>\geq 4</math> of D-dimeren <math>&gt; 3 \mu\text{g/mL}</math>.</b>  LMWH-therapie in patiënten zonder coagulopathie geeft mogelijk geen voordeel.
Prominent Changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection	Huan H., Yang L., Liu R., et al. 16/03/2020	Prospectieve case control study	Selection bias	94 patiënten met SARS-CoV-2 infectie  Verdere opdeling naar ernst van ziekte	Collectie en vergelijking van bloed coagulatie data (APTT, AT, FDP, fibrinogeen, PT, INR, PT-activiteit en trombinetijd)	40 gezonde controls	Coagulatieve functie van SARS-CoV-2 geïnfecteerde patiënten is verstoord t.o.v. gezonde personen. Monitoring van D-dimeren en FDP-waarden kan mogelijk bijdragen aan een vroegtijdige identificatie van een ernstig beloop.	COVID-19 patiënten: <b>↓ PT-activiteit</b> <b>↑ D-dimeren en FDP en fibrinogeen</b> <b>↑ D-dimeren en FDP naar ziekteprogressie/ernst</b>  Routinemonitoring van hemostase wordt geadviseerd.
Difference of Coagulation Features Between Severe Pneumonia Induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2	Shiyu Yin, Ming Huang, Dengju Li, Ning Tang 03/04/2020	Retrospectieve cohort study	Selection bias	449 patiënten met severe COVID-19	Retrospectieve analyse en vergelijking van coagulatie parameters (D-dimeren, PT en trombocyten). Evaluatie van outcome na >7 dagen UFH of LMWH als anticoagulatie therapie.	104 patiënten met ernstige pneumonie door ander pathogeen (non-COVID)	Platelet count is significant <b>hoger</b> bij COVID-19 patiënten, dan bij non-COVID-19 pneumonie.  Significant lagere mortaliteit na heparine therapie in COVID-19 patiënten met D-dimeer elevatie in vergelijking met geen anticoagulatie. In non-COVID-19 groep geen verschil in mortaliteit tussen heparine therapie en geen therapie.	COVID-19 patiënten: <b>↑ platelet count dan non-COVID pneumonie</b>  <b>Heparine therapie</b> (IFH of LMWH) verlaagt mortaliteit in COVID-patiënten met D-dimeer elevatie.

Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with severe COVID-19	Gao Y, Li T, Han M, et al. 17/03/2020	Retrospectieve cohort study	Selection Bias	43 patiënten met COVID-19 ingedeeld naar ernst van ziekte Mild (28) en severe (15)	Vergelijking van hematologische parameters Routine bloedonderzoek en coagulatie parameters (d-D, TT, PT, FIB, APTT) Procalcitonine (PCT) en IL-6	/	IL-6 en D-dimeren waren nauw gerelateerd aan severe COVID-19. De combinatie van detectie heeft een hoge specificiteit en sensitiviteit voor vroege predictie van de ernst van het ziektebeloop	COVID-19 patiënten: ↑ <b>D-dimeren</b> ↑ <b>IL-6</b> Combinatie van IL-6 en D-dimeer niveau kan bijdragen tot <b>vroegtijdige identificatie van ernstig ziektebeloop</b> bij COVID-19 patiënten
Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis	Lippi G., Plebani M., Henry B.M. 13/03/2020, Italië	Meta-analyse		1779 COVID-patiënten uit 9 studies	Plaatjesaantal in COVID-19 patiënten met of zonder ernstige ziekte en odds ratio van trombocytopenie voor ernstige COVID-19.	/	Platelet count is significant <b>lager</b> in patiënten met ernstige COVID-19.  Lage platelet count is geassocieerd met verhoogd risico (x5) voor ernstige COVID-19.	Discriminatie tussen ernstige en niet-ernstige COVID-19 obv platelet count <ul style="list-style-type: none"> <li>Overleden patiënten hebben significant <b>lagere platelet count dan overlevenden.</b></li> <li><b>Trombocytopenie</b> is geassocieerd met ↑ risico op ernstige ziekte</li> <li>Substantiële daling in platelet count kan <b>indicator voor verergering ziekte</b> zijn</li> </ul>
Hematological Findings and Complications of COVID-19	Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. 13/04/2020	Review		Patiënten met symptomatische COVID-19 infectie.	Hematologische bevindingen en complicaties bij COVID-19 infectie.	/	COVID-19 is geassocieerd met significante hypercoagulabiliteit. Frequente evaluatie van coagulatie parameters doorheen ziekteverloop is een tool om ernst in te schatten en aangepaste therapie te voorzien. Tromboprofylaxis en vroege identificatie van trombo-embolische complicaties verbeteren outcome en verlagen mogelijk mortaliteit.	COVID-19 patiënten: ↑ <b>hypercoagulabiliteit</b>  Herhaalde evaluatie coagulatie parameters en tromboprofylaxis verbeteren outcome.
Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19	F A Klok, M J H A Kruij, N J M van der Meer et al. 10/04/2020	Retrospectieve control study	Selection bias	184 ICU patiënten met bewezen COVID-19 pneumonie	Trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten op ICU	/	Incidentie van trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten op ICU is 31%, hetgeen opmerkelijk hoog is. 27% van de patiënten had een veneuze trombo-embolische event. 3.7% had een arterieel trombotisch event.	<b>Incidentie</b> van trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten op ICU is 31%.

Extra artikels:								
The versatile heparin in COVID-19	Jecko Thachil 02/04/2020 UK	Commentary	Selection bias	/	D-dimeren SIC score	/	Bij significante toename in D-dimeren + therapie met heparine = reductie mortaliteit met 20%. LMWH in profylactische dosis moet overwogen worden bij alle patiënten met toegenomen D-dimeren of hoge SIC score.	Toename in D-dimeren is niet specifiek voor longembolie, er zijn aanwijzingen dat dit door ernstige infectie ook kan toenemen.  <b>Potentieel impact van heparine bij COVID-19:</b> anticoagulans, anti-inflammatoir, endotheel protectie, antiviraal?
Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2	Yin, S., Huang, M., Li, D. et al. 03/04/2020 China	Retrospectieve cohort study	Selection bias	449 COVID patiënten	28-dagen mortaliteit (+ heparine) Leeftijd Platelet count D-dimeren	104 non-COVID patiënten	COVID patiënten: 28-dagen mortaliteit ↑ Leeftijd ↑ Platelet count ↑ Heparine bij toegenomen D-dimeren = mortaliteit ↓	Heparine bij toegenomen D-dimeren = mortaliteit ↓  Behandeling met anticoagulantia heeft enkel efficiëntie bij significante toename D-dimeren

- Guidelines

Organisation	Country	For which context (1 <sup>st</sup> line, hospital, community, ...)	For which professional group	Topic	Evidence-base	Key recommendations
Thrombosis UK	Verenigd Koninkrijk	Hospital-associated venous thromboembolism (HA-VTE)	Artsen	Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19	Guideline op basis van wetenschappelijke referenties COVID-19. Informatie is verkregen door middel van literatuursearch.	<b>Farmacologische tromboseprofylaxe</b> aan alle geïmmobiliseerde en ernstig zieke COVID19 patiënten, tenzij gecontra-indiceerd CrCl > 30: LMWH of fondaparinux SC CrCl < 30 or AKI: Unfractionated heparin 5000 units SC of dosis reductie LMWH  Compleet geïmmobiliseerde patiënten zouden meer voordeel hebben <b>bij intermittente pneumatische compressie in combinatie met farmacologische tromboprofylaxe.</b>  Mechanische tromboprofylaxe (TED-kousen) zijn enkel aangewezen indien trombocyten < 30 000 of bij bloeding, dus <b>systematisch gebruik van TED-kousen of Dauerwindels is niet aangewezen</b>

<p>Swiss Society of Hematology</p>	<p>Zwitserland</p>	<p>Gehospitaliseerde patiënten in acute setting.</p>	<p>Artsen</p>	<p>Thromboprophylaxis and Laboratory Monitoring for In-Hospital Patients With COVID-19 - A Swiss Consensus Statement by the Working Party Hemostasis</p>	<p>Meerdere retrospectieve cohortstudies wijzen erop dat gehospitaliseerde COVID-19 patiënten vaak lijden aan excessieve coagulatie activatie leidend tot verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose en slecht klinisch verloop.</p>	<p><b>Farmacologische tromboprophylaxis in alle gehospitaliseerde COVID-19 patiënten</b> o.b.v. risicostratificatie, tenzij contra-indicatie.</p> <p>Creatinine clearance &gt; 30 ml/min: LMWH                  Creatinine clearance &lt; 30 ml/min subcutane UHF 2-3x/dag of IV UHF                  Monitoring Anti-Xa activiteit bij indicaties.</p> <p>Regelmatige monitoring PT, D-dimeren, fibrinogeen, platelet count, LDH, creatinine en ALT</p> <p>Monitoring AT niet nodig.                  Geen data voor gebruik van DOAC.</p>
------------------------------------	--------------------	--	---------------	--	--	---



Add conclusions of overall body of evidence here:

### 1. Main results

De studies wijzen erop dat ernstige COVID-19 patiënten pro-trombogene zijn. Biochemisch werden bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten volgende hemostatische abnormaliteiten beschreven:

- Verlenging van protrombine tijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)
- Verhoogde D-dimeren, fibrine degradatieproducten (FDP) en IL-6
- Reductie in antitrombine activiteit (AT)
- Geen eenduidigheid over platelet count: studie *Shiyu Yin, et al.* wijst op toename ⇔ studie *Lippi G., et al.* wijst op een afname

Echter lijkt vooral de toename van de D-dimeren in de meeste studies op de voorgrond te staan. Een artikel vermeldt dat bepaling van de combinatie IL-6 en D-dimeren kan bijdragen tot vroegtijdige identificatie van een ernstig ziektebeloop bij COVID-19 patiënten. Een ander artikel vermeldt dat monitoring van D-dimeren en FDP-waarden kan helpen bij de identificatie van ernstige gevallen.

Herhaalde evaluatie van de coagulatieparameters en farmacologische tromboprofylaxe verbeteren de outcome. Farmacologische tromboprofylaxe wordt aangeraden bij alle ernstig zieke COVID-19 patiënten, tenzij gecontra-indiceerd. Afhankelijk van de creatinineklaring gaat de voorkeur naar LMWH of niet-gefractioneerde heparine. LMWH-therapie wordt niet aangeraden bij COVID-19 patiënten zonder significante coagulopathie. Heparinetherapie verlaagt de mortaliteit bij COVID-19 patiënten met een elevatie van D-dimeren.

Eén guideline wijst erop dat mechanische tromboprofylaxe (TED-kousen) enkel aangewezen is indien trombocyten < 30 000 of bij bloeding, dus systematisch gebruik van TED-kousen of Dauerwindels is niet aangewezen.

### 2. Risks of bias

De actueel beschikbare studies gaan uit van beperkte patiëntpopulaties binnen specifieke settings, waarbij er een duidelijk risico op selection bias aanwezig is. Ook kan er in bepaalde studies gewag gemaakt worden van een risico op information bias en/of performance bias. De combinatie van bovenstaande factoren indachtig, zijn grotere en meer overkoepelende studies gewenst om de geconstateerde bevindingen verder te onderbouwen.

### 3. Heterogeneity: statistical and/or clinical

De algemene consensus binnen de weerhouden studies is dat een ernstige COVID-19 presentatie gepaard gaat met een pro-trombogene status. Het merendeel van de studies concludeert eveneens dat hierbij een significante stijging in D-dimeren te bemerken is. Enkele studies maken gewag van andere verstoorte coagulatieparameters, zoals een stijging in FDP, een daling in fibrinogeen of een fluctuatie in trombocytenaantal, maar deze data vereisen verdere eenduidigheid ter ondersteuning. Voor tromboprofylaxe is er een breed draagvlak binnen de aanwezige literatuur, maar omtrent indicatiestelling voor heparinetherapie is er nog een discrepantie tussen onderzoeksgroepen te bemerken.

**Add clinical bottom line here:**

- What is your response rephrased for Domus Medica?

Op basis van deze literatuurstudie kunnen we besluiten dat voornamelijk ernstige COVID-19 patiënten pro-trombogene zijn. Als huisarts kan er een bijdrage geleverd worden aan de vroegtijdige detectie van ernstige gevallen. De parameter die in de meeste studies op de voorgrond staat ter detectie van coagulopathie bij COVID-19 patiënten is D-dimeren. Farmacologische tromboprofylaxe heeft enkel voordeel bij patiënten met een significante coagulopathie. In de literatuur wordt tromboprofylaxe enkel beschreven bij gehospitaliseerde patiënten, waardoor er data ontbreekt over hoe dit concreet aangepakt moet worden in de eerste lijn. Met betrekking tot mechanische tromboprofylaxe, hebben we slechts één guideline gevonden. Deze geeft aan dat mechanische tromboprofylaxe enkel is aangewezen indien trombocyten < 30 000 of bij bloeding, dus systematisch gebruik van TED-kousen of Dauerwindels is niet aangewezen.

**References for Domus Medica Website**

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2020;18(4):844-7.
2. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):727-32.
3. 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 (London, England).* 2020;395(10229):1054-62.
4. 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.
5. 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. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2020.
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.
7. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology.* 2020.
8. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2020;506: 145-8.

9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*.n/a(n/a).
10. 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*. 2020.
11. 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. *Swiss medical weekly*. 2020;150: w20247.
12. Thachil, J. (2020), The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. Accepted Author Manuscript.
13. Yin, S., Huang, M., Li, D. et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* (2020).