COVID-19 ja veren hyytymisen aiheuttamat komplikaatiot

COVID -infektio laukaisee patologisen tulehdusreaktion, joka aktivoi veren hyytymisen. Seuraa hyytymistaipumus, jossa syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden esiintyvyys nousee jopa 30%:iin. Pahimmillaan infektioon liittyy mikrotromboosin aiheuttama heikkenevä keuhkoverenkierto ja yleistynyt hyytymishäiriö. Näitä komplikaatioita heijastaa D-dimeerin (FiDD) varhainen ja jatkuva nousu, jossa kuolemanriski 20-kertaistuu verrattuna stabiiliin ja matalaan (<1.0 mg/l) FiDD-tasoon (norm < 0.5 mg/l). Laboratoriotuloksia seurataan vähintään joka toinen päivä, sillä alaraajoissa tai muualla elimistössä laskimotukos voi edetä, eikä keuhkoembolia erotu hapetushäiriössä.

RISKIRYHMÄT

Kun COVID-infektio itsenäisenä aktivoi hyytymisen, sen esiintyminen muutoin tukosalttiilla potilaalla potentoi tukosriskin. COVID-infektion ja tukosalttiuden yhteisiä riskitekijöitä ovat diabetes, syöpä ja verisuonisairaudet kuten aiemmin sairastettu laskimotukos ja keuhkoembolia. Tukosalttiuden muita riskitekijöitä ovat yli 60 v ikä, obesiteetti, inflammatorinen ja myeloproliferatiivinen perussairaus, postoperatiivinen tila, dehydraatio ja immobilisaatio (yli 3 vrk), trombofilia, raskaus ja postpartum (6 viikkoa) (https://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/suositus\_sairaalapotilaan\_tromboosiprofylaksista\_1-2019.pdf ja NKL:n Raskaana olevan COVID-19+ potilaan tromboosiprofylaksi).

SAIRAALAHOITO VUODEOSASTOLLA

TUKOSPROFYLAKSI, ANTIKOAGULAATIOHOITO JA SEURANTA

**Kaikille sairaalapotilaille aloitetaan pienimolekyylinen hepariini** (LMWH, low molecular weight heparin), **ellei ole vasta-aiheita** (vaikea vuototaipumus, trombosyytit <25 x 109/l, hepariiniallergia tai hepariinin indusoima trombosytopenia, HIT). Vaihtoehdot ovat normaali tai korotettu profylaksiannos potilaan painon, tukostaipumuksen, munuaistoiminnan tai muun antitromboottisen lääkityksen mukaan. Nyrkkisääntönä annoksissa voi soveltaa enoksapariinilla 0.5 mg/kg 1 x 1-2 tai daltepariinilla 50 IU/kg 1 x 1-2 sc.

Enoksapariini (KlexaneR) tai Daltepariini (FragminR)

* < 50 kg 20 mg 1x1 2500 IU 1x1
* 50-70 kg 40 mg 1x1 5000 IU 1x1
* 71-90 kg 60 mg 1x1 7500 IU 1x1
* > 90 kg 40 mg 1x2 5000 IU 1x2
* > 120 kg 60 mg 1x2 7500 IU 1x2

Tukoksen hoitoannos 1 mg/kg 1 x 2 100 IU/kg 1x2

Vuotoriskissä ja munuaisten vajaatoiminnassa annos yksilöidään hyytymisvasteen (ks. laboratorioseuranta) ja hepariinin anti-FXa aktiivisuuden (3828, P-AntiFXa) mukaan.

Suositellaan lääkinnällistä hoitosukkaa (ns. antiemboliasukka).

**Täyttä antikoagulaatiota saavien vaikeaoireisten potilaiden** - varfariini (yleensä mekaaninen tekoläppä tai vaikea trombofilia) tai dabigatraani, apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani (DOAC, yleensä eteisvärinä tai laskimo- tai keuhkoveritulpan jälkihoito), **AK-hoito vaihdetaan LMWH:iin,** jolla ei ole lääkeaineinteraktioita. Nämä potilaat ovat erityisriskissä hyytymishäiriöille. LMWH-annos (profylaksi, korotettu profylaksi tai hoitoannos) määräytyy alkuperäisen indikaation, tukos- ja verenvuotoalttiuden mukaan (hyytymishäiriölääkärin konsultaatio, p. 09-47173841, 24/7).

Kuten muissakin vaikeissa infektioissa sekä alaraajojen laskimotukoksen ja keuhkoembolisaation että yleistyneen hyytytymishäiriön riski on suurentunut. Potilaan kliininen ja laboratorioseuranta on tärkeää, ja oirekuvan vaikeutuessa tulee

* epäillä herkästi keuhkoembolisaatiota (P-FiDD:n nousu >1.5 mg/l) ja tehdä KE-TT-tutkimus. Alaraajalaskimoiden UÄ-tutkimuksella voidaan laskimotukos (oireetonkin) sulkea pois. Jos todetaan laskimotukos/keuhkoembolia, LMWH on AK-hoitovalinta ensiviikkojen ajan. Fondaparinuuksia (ArixtraR) 5 mg 1x1 (<50 kg), 7.5 mg 1x1 (50-100 kg) ja 10 mg 1x1 (>100 kg) tai danaparoidia (OrgaranR) voidaan käyttää hepariiniallergisillla (hyytymiskonsultaatio, p. 09-47173841, 24/7). Hepariineilla on anti-inflammatorisia vaikutuksia, joita voidaan pitää edullisina infektioiden yhteydessä. AK-hoidon kesto on 3-6 kk tai pysyvä riippuen tukosriskitekijöistä.
* välttää suoria antikoagulantteja (DOAC), jotka vaikuttaessaan kudostasolla voivat arvaamattomasti laukaista esim. alveolaarista verenvuotoa. Infektion rauhoituttua laskimotukoksen hoitoa tai eteisvärinän voidaan jatkaa Käypä hoito-suosituksen mukaisesti.

LABORATORIOSEURANTA

COVID:ssa etenevä pienten valtimoiden ja kapillaarien mikrotromboosi vaikeuttaa hypoksiaa ja on monielinvaurion osatekijänä. Laboratoriokokeet selvittävät sekä tromboosin että hyytymishäiriön laajuutta ja mahdollista yleistymistä. Näitä ovat: D-dimeerin nousu, TT-%:n lasku, trombosyytit ja kriittisesti sairaalla fibrinogeeni (taulukko ja algoritmi).

Aluksi otetaan COVID\_os\_pitkä. Seurannassa joko COVID\_os\_pitkä tai COVID\_os\_lyhyt -paketti suositellaan tutkittavaksi vähintään joka toinen päivä. Vaikeissa hyytymishäiriöissä tutkitaan Hyyttek (8665).

|  |  |
| --- | --- |
| **Hyytymistutkimuksia** | **Tuloksen tulkinta** |
| P-FiDD (4113) | > 1.0 mg/l ja nouseva trendi viittaavat tukosriskiin\* |
| P-TT (1731) | < 50 % (INR>1.5), DIK\*, K-vitamiinin puute -> annetaan 1-2 mg IV |
| B-PVK+TKD (2475) | anemia, trombopenia (100 x 109/l) ja lymfopenia\* |
| P-Fibr (1399) | > 6 g/l normaalia inflammaatiossa, lasku < 2 g/l\* epätyypillistä |
| **Muita tutkimuksia** |  |
| P-CRP (4594) | inflammaation vaikeusaste ja eteneminen |
| P-Ferritiini (4826) | inflammaation vaikeusaste ja eteneminen |
| P-TnI (4531)\* | sydänlihasvaurio |
| P-ALAT (1024) | maksavauriossa > 3-kertaistuu |
| P-LD (4526) | hemolyysi, kudosvaurio, tromboottinen mikroangiopatia |
| P-Albumiini (4586) | hypoalbuminemia aiheuttaa permeabiliteettihäiriön |
| P-Ca-albk (8293)P-Mg (4601) | normokalsemia tärkeä hyytymiselle, normomagnesemia tärkeä hyytymiselle, klorokiinin turvakokeita |

\*huonon ennusteen merkki

**Algoritmi.** Hyytymismarkkerit merkittävyysjärjestyksessä: D-dimeerin (FiDD) >1.5 mg/l nousu (normaaliarvo < 0.5 mg/l). \*Hyytymishäiriöinen (sepsiksen indusoima koagulopatia, SIK tai disseminoitu intravaskulaarinen koagulopatia, DIK) potilas otetaan sairaalaseurantaan, sillä kuolemanriski on merkittävä. \*\*LMWH:n annos yksilöidään, laskimotukos tai keuhkoembolian suljetaan pois. Profylaksin kesto on yleensä 1 kk. \*\*\*Fibrinogeeni nousee normaalisti tulehduksessa, joten sen lasku on patologista.

Thachil J, ym. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19, J Thromb Haemost, 2020

****

KOTONA HOIDETTAVA POTILAS

SAIRAALASTA KOTIUTUVA POTILAS

Kotiutusvaiheessa tarkastetaan kriittiset laboratoriokokeet ja annetaan potilasohjaus. Riskitietoihin liitetään COVIDin aikajakso, joka kattaa tukosprofylaksin. Sairaalahoidosta kotiutuvan potilaan tukosprofylaksia LWMH:lla\* jatketaan yleensä 2-4 viikkoa, sairauden vaikeusasteen, potilaan tukosriskitekijöiden ja yksilöllisen arvion mukaan. Jos potilaalla on ollut komplikaatioita, hän on suuren tukosriskin ryhmässä tai on muu antikoagulaation tai antitromboottisen hoidon indikaatio, viimeistään 1-2 viikon kuluessa kontrolloidaan poikkeavat laboratoriokokeet. Kun LMWH:n tilalle palautetaan aiempi AK-hoito, huolehditaan hoidon edellyttämistä seurantakokeista. Annetaan tarvittava potilasohjaus.

PRIMAARISTI KOTONA HOIDETTAVA POTILAS

Riskipotilaat tulee informoida tukosalttiudesta, kuten dehydraatio, immobilisaatio, ja selvittää mahdolliset tukosoireet (alaraaja- ja rintakipu, muut tukosoireet, esim. vatsakipu ja päänsärky).

Riskiryhmät hyötyvät LMWH-hoidosta, ja kliinisestä ja laboratorioseurannasta. Annetaan yhteystiedot hoitoyksikköön tai päivystyspisteeseen. Hyytymishäiriötä selvittäviä laboratoriokokeita tarvitaan, jos hengitys vaikeutuu tai yleisvointi heikkenee ja kehittyy päivystyksellisen hoidon tarve. Taudinkuva tyypillisesti vaikeutuu viikon kuluttua oireiden alusta, ja voi muuttua kriittiseksi muutamien tuntien kuluessa.

\*COVID-potilaan LMWH hoito kuuluu tartuntatautilain mukaisen korvattavuuden piiriin
[https://hussote.sharepoint.com/:w:/r/sites/12239/\_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7B92CA9117E7554EF79BAD8DD1DBB2A791%7D&file=L%C3%A4%C3%A4kkeiden%20luovuttaminen%20sairaalasta%20kotiutettavalle%20COVID-19%20-potilaalle.docx&action=default&mobileredirect=true](https://hussote.sharepoint.com/%3Aw%3A/r/sites/12239/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7B92CA9117E7554EF79BAD8DD1DBB2A791%7D&file=L%C3%A4%C3%A4kkeiden%20luovuttaminen%20sairaalasta%20kotiutettavalle%20COVID-19%20-potilaalle.docx&action=default&mobileredirect=true))