

Evaluatie van het tromboserisico en therapeutisch beleid bij covid-19-patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen

Marie Pouplard¹, Michael Hardy^{1,2}, Marion Bareille¹, Anne-Laure Sennesael³, Anne Spinewine³, Anne-Sophie Larock³, Sarah Lessire², Bérange Devalet⁴, Jonathan Douxflis^{5,6}, Jean-Michel Dogné⁵, Valérie Mathieux⁴, Thomas Lecompte⁷, François Mullier¹

1. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Laboratorium voor hematologie, Yvoir
2. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), afdeling anesthesiologie, Yvoir
3. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), afdeling farmacie, Yvoir
4. Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), dienst voor hematologie, Yvoir
5. Afdeling farmacie, Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC), NAMur Research Institute for Life Sciences (NARILIS), Universiteit van Namen, Namen
6. Qualiblood s.a., Namen
7. Afdeling geneeskunde, universitaire ziekenhuizen van Genève, dienst angiologie en hemoastase en faculteit geneeskunde, Geneva Platelet Group (GpG), Universiteit van Genève

Covid-19 wordt veroorzaakt door een infectie met het SARS-CoV-2. Daarbij kunnen afwijkingen van de hemostase optreden en stijgt het risico op trombose. Bij ziekenhuispatiënten kan dat risico met verschillende tests worden geëvalueerd: geactiveerde cefalinetijd, protrombinetijd, meting van de plasmaconcentratie van D-dimeren en fibrinogeen. Het is belangrijk zich bewust te zijn van de limieten van die tests, zowel in hun algemene indicaties als bij covid-19.

Monitoring van de heparinetherapie is ook een uitdaging voor het hemostaselaboratorium in die zeer inflammatoire context (meting van de anti-Xa-activiteit en het aantal bloedplaatjes). In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de verschillende hemostasetests voor evaluatie en follow-up van het risico op trombose bij covid-19-patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen, en worden de beperkingen besproken waar rekening mee moet worden gehouden.

Inleiding

Een SARS-CoV-2-infectie kan allerlei symptomen veroorzaken, gaande van hoesten met of zonder griepachtig syndroom tot ernstige ademnood waarvoor een ziekenhuisopname vereist kan zijn (1). Een ernstige covid-19 veroorzaakt morbiditeit en mortaliteit en daar wordt veel over gepubliceerd. Patiënten kunnen bijvoorbeeld een ernstige pneumonie ontwikkelen, waarvoor invasieve respiratoire assistentie vereist is, evenals trombotische complicaties van de macro- en/of micro-circulatie (2).

Toediening van heparine ter preventie van trombose zou de sterfte van patiënten met een ernstige covid-19 significant kunnen verlagen (3). In verschillende studies bedroeg de incidentie van veneuze trombo-embolie echter 16-31%, ondanks een preventieve antistollingstherapie (4, 5). Welke antistollingstherapie wordt wanneer aanbevolen? Hoe dient die te worden gevolgd? Het hemostaselaboratorium kan een hele reeks tests uitvoeren. We moeten de beperkingen van die tests kennen om de behandeling te kunnen verbeteren.

Pathogenese van een SARS-CoV-2-infectie

Het klinische beeld van een ernstige covid-19 wordt o.a. gekenmerkt door een zeer sterke ontstekingsreactie, stoornissen van de hemostase en een hoog risico op trombose (6).

De hemostasestoornissen bij een SARS-CoV-2-infectie worden vooral gezien bij een acute longontsteking van het type 'acute respiratory distress syndrome' (7). De cytokinestorm bij covid-19-patiënten blijkt een cruciale rol te spelen bij de pathogenese van de hemostasestoornissen (vooral via aantasting van het endotheel). Patiënten met ernstige covid-19 hebben hogere plasmaconcentraties van CRP, IL-6 en procalcitonine (8). Ook hypoxemie kan via aantasting van het endotheel een trombose in de hand werken. Patiënten met covid-19 met ernstige systemische en pulmonale ontstekingsverschijnselen vertonen voorts ook een endotheeldisfunctie, mogelijk als gevolg van infectie van de endotheelcellen door het virus. Ook de stijging van de plasmaconcentratie van factor VIII en von Willebrand-factor zou kunnen bijdragen tot de trombotische complicaties. Andere factoren zoals obesitas, een metabool syndroom, een hogere leeftijd en cardiovasculaire comorbiditeit blijken het optreden van trombotische complicaties in de hand te werken (1, 5). Bij postmortaal onderzoek van covid-19-patiënten werden plaatjes- en fibrinerijke bloedstolsels vastgesteld in de

microcirculatie van de longen en andere organen, de slagaders en de aders (9, 10).

Bij covid-19-patiënten met trombotische complicaties werd een sterke stijging van de plasmaconcentratie van D-dimeren gemeten en dat correleert met een minder goede prognose (2). D-dimeren zijn oplosbare fibrineafbraakproducten met de D-D-structuur, die wordt gevormd door covalente binding van factor XIIIa aan het D-domein van twee verschillende fibrinemonomeren. De stijging van de D-dimeren contrasteert met de verminderde fibrinolyse die wordt gezien bij covid-19-patiënten (11). De D-dimeren zouden echter ook (en vooral) kunnen stijgen door lyse van de fibrine die wordt gevormd in de longalveoli van waaruit de D-dimeren naar de bloedbaan kunnen trekken. Een verhoogd D-dimeergehalte zou dus niet alleen te wijten zijn aan intravasale stolling, maar vooral aan een sterke ontstekingsreactie van de alveolocapillaire membraan (door sommigen immunotrombose genoemd) (12).

Analyse van de hemostase in het laboratorium (Tabel 1)

Bij de analyse van de gepubliceerde gegevens moeten we de patiënten indelen volgens de ernst van de infectie. De ziekte kan zo ernstig zijn dat de patiënt moet worden opgenomen op de intensive-careafdeling voor intubatie en kunstmatige beademing en zelfs voor extracorporale membraanoxygenatie

Tabel 1: Indicaties voor hemostatetests in het laboratorium bij covid-19.

Hemostatetests	Evaluatie van het risico op trombose als gevolg van het ontstekingsyndroom	Opsporing van trombo-embolie	Prognostische waarde van de ernst	Diagnose van diffuse intravasale stolling	Detectie HIT	Monitoring bij toediening van NFH
D-dimeren	x	x	x	x		
Protrombintijd			x	x		
ACT						x*
Fibrinogeen (Clauss)	x		x	x		
Aantal plaatjes			x	x	x	
Anti-Xa-activiteit						x

* De anti-Xa-activiteit is te verkiezen boven de ACT volgens de richtlijnen van de GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose).

als die eerste maatregelen niet volstaan (5). Volgens een recente studie varieert de protrombotische toestand van covid-19-patiënten tijdens het verblijf op intensive care (11). De plasmaconcentratie van D-dimeren bereikte een piek tijdens de eerste dagen van het ziekenhuisverblijf ($> 20.000\text{ng/ml}$ bij een aantal patiënten) en daalde daarna. Bij zwaar zieke patiënten kunnen de afwijkingen van de algemene hemostaseparameters en de evolutie ervan sterk variëren tijdens het verblijf op intensive care. De hemostase moet dus regelmatig worden gecontroleerd (11).

Enkele experts raden aan de plasmaconcentratie van D-dimeren en fibrinogeen, het aantal plaatjes en de protrombinetijd om de 48 uur te controleren om het risico op trombose te kunnen ramen en om een veneuze trombose beter te kunnen voorkomen (5, 13).

D-dimeren

De *Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire* (GIHP) van de *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* en de *Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose* (GFHT) raden aan het D-dimeergehalte te meten. Volgens die experts lopen covid-19-patiënten met een D-dimeergehalte $> 3.000\text{ng/ml}$ (zesmaal hoger dan de afbreekwaarde voor exclusie van een diagnose van diepveneuze trombose en longembolie) een zeer hoog risico op veneuze trombo-embolie. Een hoge plasmaconcentratie van D-dimeren correleerde met een hoge sterfte bij patiënten met een SARS-CoV-2-infectie en zou veeleer een marker van sterke ontsteking kunnen zijn dan een marker van trombose (2, 10, 14, 15).

Er blijkt echter een hoge variabiliteit tussen de laboratoria te bestaan wat betreft de meting van de plasmaconcentratie van D-dimeren (16). Mogelijke verklaringen daarvoor zijn het gebruik van verschillende methoden (antigeenspecificiteit van de antistoffen), verschillende meeteenheden en types van ijking. Bij gebrek aan ijking en internationaal erkende kwaliteitscontroles is het moeilijk de meting van de plasmaconcentratie van D-dimeren te standaardiseren (16). Het is belangrijk eraan te herinneren dat die methoden hoofdzakelijk werden ontwikkeld om een diepveneuze trombose en longembolie uit te sluiten (afbreekwaarde 500ng/ml). De afbreekwaarden die worden voorgesteld bij patiënten met covid-19 zijn heel wat hoger en we weten niet wat de betrouwbaarheid is van de analyse bij die concentraties.

Naast de verschillen tussen laboratoria en methodes kunnen ook preanalytische factoren meespelen bij de meting van de plasmaconcentratie van D-dimeren. De test is immers gevoelig voor de

aanwezigheid van vrije hemoglobine in het staal en kan niet meer worden geïnterpreteerd als de hoeveelheid vrije hemoglobine hoger is dan 3g/dl . Ook hyperlipidemie en een verhoogd bilirubinegehalte kunnen interfereren met de test (17).

Protrombinetijd, geactiveerde cefalinetijd en aantal bloedplaatjes

Verschillende studies hebben aangetoond dat de protrombinetijd langer was bij patiënten met een zeer ernstige covid-19 (die zijn overleden of dienden te worden opgenomen op intensive care) dan bij patiënten met een betere prognose (15, 18). Ook de plasmaconcentraties van fibrinogeen, factor VIII en vonwillebrand-factor waren hoger dan normaal (4). Die biomarkers zijn acutefase-eiwitten waarvan de synthese en de secretie door de endotheelcellen toenemen bij een inflammatoir syndroom (4, 8).

Bij die patiënten is de geactiveerde cefalinetijd (ACT) over het algemeen verhoudingsgewijs minder lang dan de protrombinetijd, wat waarschijnlijk toe te schrijven is aan de stijging van de hoeveelheid factor VIII. De ACT is gevoelig voor tal van biologische variabelen (zeer hoog CRP-gehalte, lupusanticoagulaans, tekort aan stollingsfactoren enz.) (19) en hangt sterk af van de preanalytische fase, de meetmethode en de gebruikte reagentia (20).

Het laboratorium volgt ook het aantal bloedplaatjes. Volgens sommige auteurs correleren een laag aantal plaatjes bij opname ($< 20.000/\text{mm}^3$) en een daling van het aantal plaatjes tijdens het ziekenhuisverblijf met een hoger overlijdensrisico (5, 13). Maar liefst 55% van de covid-19-patiënten vertoonde bovendien trombopenie (21).

Antistollingstherapie bij covid-19-patiënten

Bij alle patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen wegens een SARS-CoV-2-infectie wordt een medicamenteuze trombo-profylaxe aanbevolen als er geen contra-indicatie is (5, 13, 22). Laagmoleculairgewichtheparines (LMWH) vormen de eerste lijntherapie. Verschillende experts raden aan hogere doses daarvan te geven en zelfs curatieve doses bij patiënten met een hoog risico op trombose (**Figuur 1**).

Profylactische toediening van direct werkende orale anticoagulantia of vitamine K-antagonisten is niet geïndiceerd bij covid-19-patiënten. Bij patiënten die al een orale antistollingstherapie krijgen, wordt aanbevolen over te schakelen op LMWH in geval van een ernstige ziekte of medicamenteuze interacties (23). Niet-gefractioneerde heparine (NFH) wordt enkel aanbevolen bij ernstige

Figuur 1: Preventie en behandeling van covid-19-patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen (5).

		Behandeling van covid-19-pneumonie			
		Geen zuurstof	Zuurstoftherapie	Zuurstoftoediening via de neus met hoog debiet of kunstmatige beademing	Monitoring van de antistollingstherapie
Patiëntgebonden factoren	BMI < 30kg/m²	LMWH in standaard profylactische dosis Enoxaparine 4.000IE/24 uur of 50IE/kg/24 uur s.c. ** Indien Clcr tussen 15 en 30ml/min: enoxaparine 2.000IE/24 uur s.c. Indien Clcr tussen 20 en 50ml/min: tinzaparine 3.500IE/24 uur s.c.			Monitoring van de anti-Xa-activiteit: - LMWH: overdosis vermijden (> 1,2IE/ml voor enoxaparine) 4 uur na de 3 ^e injectie, daarna regelmatig (minstens om de 48 uur in geval van nierinsufficiëntie) - NFH: doelstelling 0,3-0,5IE/ml Minstens om de 48 uur en telkens wanneer de dosis wordt gewijzigd
	BMI > 30kg/m² zonder risicofactor	LMWH in intermediaire dosis Enoxaparine 4.000IE/12 uur s.c. of 50IE/kg/12 uur s.c.** Enoxaparine 6.000IE/12 uur s.c indien gewicht > 120kg Indien Clcr tussen 15-30ml/min: enoxaparine 4.000 IE/24 uur s.c. of 6.000 IE/24 uur s.c. indien gewicht > 120kg NFH 200IE/kg/24 uur indien patiënt op intensive care en Clcr < 30ml/min			
	BMI > 30kg/m² met risicofactor*				
	Herhaalde trombose van de katheter of de kunstnier Uitgesproken inflammatoir syndroom (bv. fibrinogeen > 800mg/dl) Verhoogde stolbaarheid (bv. D-dimeren > 3.000ng/ml) ECMO	LMWH in curatieve dosis Enoxaparine 100IE/kg/12 uur s.c. (reëel gewicht), maar niet meer dan 10.000IE/12 uur Indien patiënt niet op intensive care en Clcr tussen 15-30ml/min: enoxaparine 100IE/kg/24 uur Indien patiënt op intensive care en Clcr < 30ml/min of indien ECMO: NFH 500IE/kg/24 uur De dosis herevalueren in geval van multiorgaanfalen of verbruikscoagulopathie			Monitoring van de anti-Xa-activiteit: - LMWH: overdosis vermijden (> 1,2IE/ml voor enoxaparine) Aanbevelingen dezelfde als hierboven - NFH: doelstelling 0,5-0,7IE/ml Aanbevelingen dezelfde als hierboven
	Langdurige antistollings-therapie				

Intermediair risico Hoog risico Zeer hoog risico

■ Intermediair risico ■ Hoog risico ■ Zeer hoog risico

Clcr: creatinineklaring volgens de cockcroft-gaultformule; s.c.: subcutaan; ECMO: 'extracorporeal membrane oxygenation'

* Risicofactoren voor trombose: actieve kanker, persoonlijke voorgeschiedenis van trombose, leeftijd > 70 jaar, langdurige bedlegerigheid, na de bevalling, orale anticonceptie enz.

** in geval van een laag lichaamsgewicht

nierinsufficiëntie (creatinineklaring volgens de cockcroft-gaultformule $< 30\text{ml/min.}$), bij extracorporale membraanoxygenatie (5) of een hoog bloedingsrisico (heparine heeft een kortere halfwaardetijd dan LMWH en kan gemakkelijker worden geneutraliseerd door protamine) (24).

LMWH

De biologische beschikbaarheid van LMWH is beter dan die van NFH's en bovendien werken LMWH langer waardoor ze 1x/d subcutaan kunnen worden toegediend, terwijl NFH intraveneus wordt toegediend (continu infuus of intermitterende boli om de 4-6 uur). Bij behandeling met LMWH zijn ook geen laboratoriumcontroles vereist, zeker bij profylactische toediening van de gebruikelijke doses. De antistollingsactiviteit is immers voorspelbaar na toediening van een dosis volgens het lichaamsgewicht en de nierfunctie. Patiënten met een covid-19-pneumonie ontwikkelen echter zeer gemakkelijk een trombose. Daarom moest de preventieve dosis worden aangepast (**Figuur 1**). In dat geval wordt aanbevolen de anti-Xa-activiteit te meten 4 uur na de 3e toediening, enkel om accumulatie uit te sluiten (24). Het resultaat moet worden geïnterpreteerd naargelang van de voorgeschreven LMWH (**Figuur 1**). De frequentie van toediening van profylactische en therapeutische doses verschilt van LMWH tot LMWH. Dat moet met het hemostaselaboratorium worden besproken (22).

NFH

Bij behandeling met NFH moet het laboratorium de stolling regelmatig controleren. De effecten van de antistollingstherapie verschillen immers sterk van patiënt tot patiënt en kunnen ook bij een gegeven patiënt verschillen over verloop van tijd (24). De GFHT raadt aan de anti-Xa-activiteit te meten bij behandeling met NFH in plaats van de ACT omwille van de gebruikelijke redenen (biologische variabelen, reagentia enz.) (5). Bij de behandeling van een trombose moet worden gestreefd naar een anti-Xa-activiteit van 0,3 tot 0,7 IE/ml. Die vork werd echter empirisch bepaald en is niet gevalideerd. Bij patiënten met een zeer hoog risico op tromboembolie raadt de GIHP aan te streven naar een anti-Xa-activiteit van 0,5-0,7 IE/ml, m.a.w. een hogere dosis (5). Over dat laatste zijn de experts het echter niet eens.

Duur van de antistollingstherapie

Iedereen is het erover eens dat de antistollingstherapie moet worden voortgezet gedurende het hele ziekenhuisverblijf. Over de duur van de antistollingstherapie na ontslag uit het ziekenhuis zijn de meningen echter verdeeld. Sommige experts zeggen niets over de duur van de behandeling, andere stellen een behandeling van 14 dagen (22) of 3 maanden (13) voor. De *International Society on Thrombosis and Haemostasis* raadt aan de tromboprofylaxe

gedurende 2-6 weken na ontslag uit het ziekenhuis voort te zetten bij patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen wegens een covid-19-pneumonie, geen bloedingsrisico lopen en een IMPROVE-VTE-score > 3 hebben (score werd herzien in het kader van covid-19) (25).

Zodra het risico op trombose daalt (verbetering van het inflammatoire syndroom en mobilisering van de patiënt), wordt aangeraden de dosis van LMWH (of NFH) weer te verlagen tot de gebruikelijke preventieve dosis. Een te sterke profylaxe kan immers bloedingen veroorzaken en daar moet dus voor worden uitgekeken (26). In geval van een bewezen diepveneuze trombose en/of longembolie wordt ten slotte aanbevolen de antistollingstherapie minstens drie maanden aan te houden.

Heparine-geïnduceerde trombopenie

Een behandeling met heparine kan trombopenie veroorzaken (HIT). Daarom wordt aangeraden het aantal plaatjes te bepalen voor de toediening van de eerste dosis heparine of anders zo snel mogelijk na de eerste dosis. Dat moet regelmatig worden gecontroleerd tussen dag 4 en dag 14 (of zelfs dag 20) na het starten van de heparine (1 tot 2 keer per week bij behandeling met een LMWH en 2 tot 3 keer per week bij behandeling met NFH) en vervolgens 1 keer per week tot het einde van de eerste behandelingsmaand (5).

Bij optreden van trombopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$) of een plotselinge daling van het aantal plaatjes (vooral indien $\geq 40\%$) moet worden gedacht aan de mogelijkheid van HIT (27). De diagnostische waarschijnlijkheid van HIT kan worden geraamd met de 4T-score. Die is echter niet gevalideerd op de intensive-careafdeling en ook niet bij covid-19-patiënten (28). Bij een sterk vermoeden of als de patiënt antistoffen vertoont die typisch worden gezien bij een HIT, moet de behandeling met heparine worden stopgezet en moet het worden vervangen door een directe trombineremmer (bivalirudine) of natriumdanaparöide (5).

Conclusie

Covid-19-patiënten lopen een hoog risico op trombose. De onderliggende pathofysiologische processen zijn complex en multifactorieel en vereisen dus verder fundamenteel en klinisch onderzoek. Het risico zou kunnen worden verlaagd met een geschikt klinisch en laboratoriumbeleid. Hemostasetests zijn essentieel, zowel om de prognose te ramen als bij de behandeling. Daarbij is het wel belangrijk om de algemene beperkingen van die verschillende tests en de beperkingen bij covid-19 te kennen. Het hyperinflammatoire syndroom heeft een sterke invloed op de stolling bij die patiënten en kan de interpretatie van bepaalde gevoeligere tests bemoeilijken. Meting van

de D-dimeren heeft een belangrijke prognostische waarde. Bij alle patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen wegens covid-19 wordt profylactisch heparine aanbevolen. LMWH zijn de eerstelijns therapie. Het risico op accumulatie moet worden geraamd door meting van de anti-Xa-activiteit. Bij toediening van niet-gefractioneerde heparine moet de stolling worden gecontroleerd. Ook moet het aantal plaatjes worden gevolgd. In geval van trombopenie moeten alle mogelijke oorzaken worden opgespoord (heparine-geïnduceerde trombopenie, diffuse intravasale stolling enz.).

Het beleid inzake trombose vergt een nauwe samenwerking tussen de patiëntenafdelingen en het laboratorium voor hemostase, waarbij zorgvuldig rekening moet worden gehouden met de plaatselijke analysecondities en waarbij de evolutie van de therapeutische voorstellen bij de behandeling van covid-19 regelmatig moet worden gevolgd.

Referenties op www.oncohemato.be

Ontvangen: 13/11/2020 – Aanvaard: 13/11/2020



ESMO 2020

Prof. dr. Benoit Beuselinck
(UZ Leuven) deelt zijn **klinische ervaring met de combinatie nivolumab + ipilimumab** voor de behandeling van zijn patiënten met **niercelcarcinoom**.

Prof. dr. Benoit Beuselinck is medisch oncoloog aan het universitair ziekenhuis van Leuven. Hij behandelt voornamelijk patiënten met nierkanker en andere uro-genitale tumoren en hij ontwikkelt een translationeel onderzoeksprogramma naar nierkanker.



Ex-factory (excl.VAT)		
OPDIVO	40mg	€509,90
OPDIVO	100mg	€1.274,75
OPDIVO	240mg	€3.059,65

Bekijk de video
<https://bit.ly/36Jztzg>

Vind hier de commentaren van Prof. Benoit Beuselinck over de CheckMate-214 resultaten gepresenteerd op ESMO 2020
<https://bit.ly/35AaWC7>



SmPC zie op pagina's 44 en 45

 Bristol Myers Squibb™

OPDIVO + **YERVOY**