

Sairaalahoitoisen Covid-19-potilaan LMWH-suositus

(ohje korvaa 11.10.2021 laaditun ohjeen)

Covid-19-infektio laukaisee patologisen tulehdusreaktion, jossa veren hyytyminen aktivoituu tarkoituksettomasti. Seurauksena on mikrotromboosia ja elinvaurioita – myös suurempikin laskimo tai valtimo voi riskipotilailla tukkeutua.

Riskiryhmät

Covid-19-infektion ja tukosalttiuden yhteisiä riskitekijöitä ovat *diabetes, syöpä ja verisuonisairaudet, kuten aiemmin sairastettu laskimotukos ja keuhkoembolia*. Tukosriskitekijöitä ovat myös *yli 60 vuoden ikä, obesi-teetti, inflammatorinen ja myeloproliferatiivinen perussairaus, postoperatiivinen tila, dehydraatio ja immobilisaatio (yli 3 vrk), trombofilia, raskaus sekä postpartum (6 viikkoa)*.

Tukosprofylaksi, antikoagulaatiohoito ja seuranta

Vuodeosastohoidossa aloitetaan pienimolekyylinen hepariini (LMWH, low molecular weight heparin), ellei sille ole vasta-aiheita (vaikea vuototaipumus, trombosyytit $<50 \times 10^9/l$, hepariiniallergia tai hepariinin indusoima trombosytopenia, HIT).

Osastopotilaalle harkitaan kliinisin perustein LMWH:a hoitoannoksella. Hoitoannosta puoltavat pneumoniitimuutokset keuhkokuvassa, lisähapen tarve ja nouseva D-dimeeri (FiDD)-taso. Hoitoannoksiin liittyy verenvuotoriskejä. **Jos potilaalla on verenvuotoriskejä** (munuaisten vajaatoiminta, korkea ikä, anemia, aikaisempi vakava vuoto) tai käytössä verihiutale-estäjiä (kuten aspiriini, klopidogreeli, tikagrelori), käytetään LMWH-standardiprofylaksiannosta tai redusoitua (yleensä 30 % pienempää) hoitoannosta. Kun inflammaatio rauhoittuu, CRP kääntyy laskuun ja potilaan vointi alkaa kohentua, siirrytään profylaksiannokseen.

LMWH:n hoitoannos sc:

- daltepariini (Fragmin[®]) 100 IU/kg 1 x 2
- tintsapariini (Innohep[®]) 175 IU/kg 1 x 1 (voidaan jakaa 2:een annokseen) tai
- enoksapariini (Inhixa[®]) 100 IU/kg 1 x 2.

LMWH-profylaksiannos sc:

1) Standardi LMWH-profylaksiannos

	enoksapariini (Inhixa [®])	daltepariini (Fragmin [®])	tintsapariini (Innohep [®])
• < 50 kg	20 mg 1x1	2500 IU 1x1	2500 IU 1x1
• > 50 kg	40 mg 1x1	5000 IU 1x1	4500 IU 1x1

tai

2) Korotettu LMWH-profylaksiannos esim. painon mukaan, jos ei päädytä hoitoannokseen

• 71-90 kg	60 mg 1x1	7500 IU 1x1	6000 IU 1x1
• > 90 kg	40 mg 1x2	5000 IU 1x2	4500 IU 1x2
• > 120 kg	60 mg 1x2	7500 IU 1x2	6000 IU 1x2

Vuotoriskissä ja munuaisten vajaatoiminnassa annos yksilöidään hyytymisvasteen (ks. laboratorioseuranta) ja hepariinin anti-FXa aktiivisuuden (3828, P-AntiFXa) mukaan. Hyytymiskonsultaatio: puh. 09-471 73841.

Suosittelaa lääkinällistä hoitosukkaa (ns. antiemboliasukka).

Täyttä antikoagulaatiota käyttävien vaikeaoireisten potilaiden AK-hoito (varfariini, dabigatraani, apiksabaani, edoksabaani tai rivaroksabaani) **vaihdetaan anti-inflammatoriseen LMWH:iin**, jolla ei ole lääkeaineinteraktioita. Nämä potilaat ovat erityisriskissä hyytymishäiriöille. LMWH-annos määräytyy alkuperäisen indikaation, tukos- ja verenvuotoalttiuden mukaan (hyytymiskonsultaatio, puh. 09-471 73841, 24/7).

Potilaan kliininen ja laboratorioseuranta on tärkeää turvallisen antikoagulaatiohoidon varmistamiseksi:

- Ennen LMWH-pistoksen antoa aamun verenkuva (mahdollinen anemia, trombositopenia) ja munuaistoiminta tulee varmistaa.
- Oirekuvan helpottaessa ja CRP:n ja D-dimeerin laskiessa LMWH-hoitoannoksen voi pienentää profylaksianokseksi, ellei ole todettu laskimotukosta tai keuhkoemboliaa.
- Oirekuvan vaikeutuessa tulee epäillä 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 (Arixtra[®]) 5 mg 1x1 (<50 kg), 7.5 mg 1x1 (50-100 kg) ja 10 mg 1x1 (>100 kg) tai danaparoidia (Orgaran[®]) voidaan käyttää hepariiniallergisilla (hyytymiskonsultaatio, puh. 09-471 73841, 24/7). AK-hoidon kesto on 3-6 kk tai pysyvä riippuen tukosriskitekijöistä.
- Tulee välttää suoria antikoagulantteja (DOAC), jotka vaikuttaessaan kudostasolla voivat arvaamattomasti laukaista esim. alveolaarista verenvuotoa. Infektion rauhoituttua laskimotukoksen tai eteisvärinän AK-hoitoa voidaan jatkaa ”Käypä hoito -suositusten” mukaisesti.

Laboratorioseuranta

Covid-19-infektiossa etenevä pienten suonten tromboosi vaikeuttaa hypoksiaa ja on monielinvaurion osatekijänä. Laboratoriokokeet selvittävät sekä tromboosin että hyytymishäiriön laajuutta ja mahdollista yleistymistä. Näitä ovat: D-dimeerin nousu, TT (%):n lasku, trombositit ja kriittisesti sairaalla fibrinogeeni (ks. alla taulukko ja algoritmi).

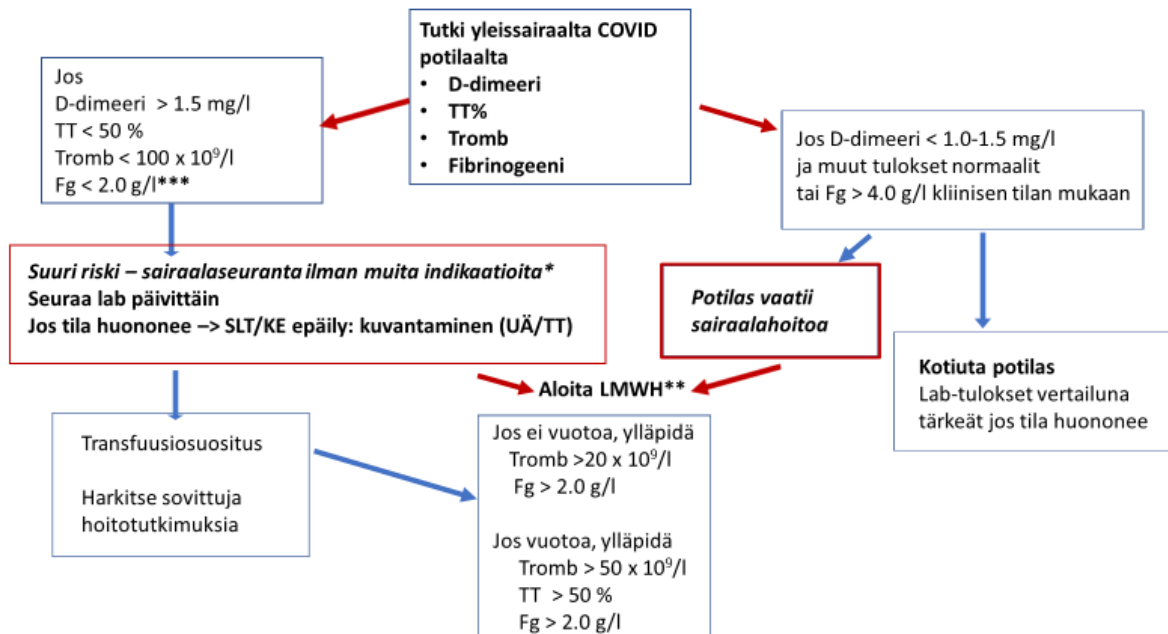
Taulukko hyytymistutkimuksista ja tulosten tulkinnasta

Hytytymistutkimuksia	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 10 ⁹ /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)*	sydänlihaskaurio
P-ALAT (1024)	maksavauriossa > 3-kertaistuu
P-LD (4526)	hemolyysi, kudosaaurio, tromboottinen mikroangiopatia
P-Albumiini (4586)	hypoalbuminemia aiheuttaa permeabiliteettihäiriön
P-Ca-albk (8293)	normokalsemia tärkeä hyytymiselle,
P-Mg (4601)	normomagnesiumia tärkeä hyytymiselle, klorokiinin turvakokeita

*huonon ennusteen merkki

Algoritmi hyytymismarkkereista 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. Harvinaisen Covid-19-infektiossa.
- **LMWH-annos yksilöidään, laskimotukos tai keuhkoembolia suljetaan pois. Profylaksin kesto on yleensä 1 kk.
- ***Fibrinogeeni nousee normaalisti tulehduksessa, joten sen lasku on patologista.



Tutkimusviitteet:

- 1) Thachil J, ym. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in Covid-19, J Thromb Haemost, 2020.
- 2) [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00419-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00419-3/fulltext)
- 3) ATTAC-ACTIV 4 ja REMAP-CAP <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105911>
- 4) RAPID Trial <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33412596/>
- 5) CORIST <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.08.21259351v2>
- 6) 2023 ISTH update of the 2022 ISTH guidelines for antithrombotic treatment in Covid-19 https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/guidance_and_guidelines/covid-19_2023_update/2023_up_2022_ISTH_antithromb.pdf

Sairaalasta kotiutuva potilas

Harkitaan trombiprofylaksian jatkamista suurimman tukosriskin potilaalle 10 vrk ajaksi kotiutumisen jälkeen. Jos LMWH jatkuu kotona, kirjoitetaan siitä resepti tavalliseen tapaan.