

Mirka Sivula ja Riitta Lassila

COVID-19 – mikro- ja makrotromboosit komplikaatioiden taustalla

Vaikeissa infektioissa veren hyytymisen ja tulehduksen välillä vallitsee noidankehä. Taudinaiheuttajan tunkeutuessa kudokseen syntyy verisuonivaurio. Veren hyytymisjärjestelmä aktivoituu osana ensimmäistä luonnollista puolustusreaktiota ja käynnistää haavan tai suonivaurion paranemisen. Tulehdusreaktion ollessa raju verisuonen endoteelivaurion myötä luonnollisen antikoagulaation kautta toimiva paikallinen säätely pettää ja hyytymisreaktio karkaa systeemiseksi, jolloin hyytymiä muodostuu mikroverenkiertoon (1).

COVID-19:ssä veren hyytymisjärjestelmä osallistuu taudille tyypillisen oirekuvan kehittymiseen kahdella patogeneettisellä mekanismilla (2). Happeutumishäiriö johtuu osaltaan keuhkokapillaareihin muodostuneista mikrotrombooseista tai keuhkoembolisatiosta eli makrotromboosista (3). Keuhkoembolia on peräisin joko alaraajojen tai lantionpohjan laskimotromboosista tai on syntynyt in situ keuhkovaltimoiden segmentaalisissa haaroissa. Näistä jälkimmäinen mekanismi vaikuttaa todennäköisemmältä (4,5). Mikrotromboosia voi esiintyä myös munuaisten ja suoliston ääreisverenkierrossa, mikä voi johtaa elinten toimintahäiriön kautta monielinvaurioon.

Jo pandemian alussa Kiinasta raportoitiin COVID-19:n vaikeaa muotoa sairastavilla potilailla merkittävää koagulopatiaa, joka muistuttaa sepsikseen liittyvää yleistynyttä hyytymishäiriötä, ja vaikeus assosioituu kuolleisuuteen (6). Merkittävä trombosytopenia ja trombolastiiniajan (P-TT) %-tuloksen pieneneminen on jatkoseurannoissa ollut harvinaista ja poikennut muiden infektioiden laukaisemasta disseminoidusta intravaskulaarisesta koagulo-

patiasta (2). Puolestaan erityisesti D-dimeerin (FiDD) pitoisuuden suurentuminen arvoon yli 2 mg/l liittyy 51-kertaiseen kuolleisuuteen, ja D-dimeeri onkin tautiaktiivisuuden varhainen merkittävä biomarkkeri (7).

COVID-19-potilasta tulee seurata hyytymishäiriön kehittymisen varalta. Hyytymisen tasapainoa, eli fibriinin muodostumista ja liukenemista, kuvaavan D-dimeerin (FiDD < 1,0 mg/l) perusteella hyytymishäiriö voidaan sulkea pois (8). Samalla on huomioitava mahdollisesti vähenevä trombosyyttimäärä ja P-TT %-tulos sekä nousujohteinen fibrinogeeni, joka liittyy myös CRP:n suurenemiseen, sillä sytokiini IL-6 säätelee molempia. Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian poissulussa käytetään tavanomaisesti FiDD-määrittystä kliinisen päätöksenteon tukena, joten pieni D-dimeeri indisoi vähäistä tukosriskiä.

Edellä mainittua hyytymisaktivaatiota kuvastavien laboratorioarvojen muutokset herättivät ajatuksen tehostetun tromboosiprofylaksin tarpeesta, sillä sekä Kiinasta että Euroopasta saatujen kokemusten mukaan vaikeutuvaan COVID-19-infektioon on liittynyt laskimotrombooseja jopa 20–30 %:lla potilaista (9,10). Myös valtimotukoksia on havaittu jopa nuorilla aiemmin varsin terveillä potilailla yksittäisten tapauselostusten perusteella. Lapsilla COVID-19:ään on epäilty liittyvän Kawasakin taudin tyyppisiä sydänoireita ja jopa muutama kuolemantapaus (11).

Keski-Euroopassa on käynnissä satunnaisesti tutkimuksia, joissa vuodeosastolla hoidettava sairaalapotilas saa joko tavanomaisella tai suurennetulla tukosprofylaksiannoksella pienimolekyylisiä hepariinia (LMWH) ja te-

COVID-19:n taudinkulku on opettanut lyhyessä ajassa tehostamaan tukoskomplikaatioiden ehkäisyä

TAULUKKO 1. COVID-19-potilaiden verisuonitukosten ehkäisy.

	Valmiste ja suositeltava annos (ihon alle)	Muut toimenpiteet	Huomioitavaa
Avohoito-potilas	Mikäli riskinarvion perusteella tarve lääkkeelliseen profylaksiin: enoksapariini 40 mg 1 x 1 tai ylipainoiselle 60 mg 1 x 1 daltepariini 5 000 tai 7 500 IU 1x1*	Lentosukat tai lääkinnälliset hoitosukat Hyvä nesteytys	Tukosriskin kartoitus Potilasohjeet tukoskomplikaation varalta Yhteydenpito oirekuvan seuraamiseksi
Vuode-osastopotilas	Kaikille (ellei vasta-aiheita) normaali tai korotettu lääkkeellinen profylaksi painon mukaan: enoksapariini 0,5 mg/kg 1 x 1–2 tai daltepariini 50 IU/kg 1 x 1–2	Lääkinnälliset hoitosukat Hyytymistutkimusten (etenkin FiDD) säännöllinen seuranta	Tromboosikomplikaation epäily herkästi, tarvittaessa keuhkoembolia-TT ja alaraajalaskimoiden kaikukuvas
Tehohoito-potilas	enoksapariini 0,5–0,75 mg/kg 1 x 2 daltepariini 50–75 IU/kg 1 x 2	Mahdollisuuksien mukaan laskimopumput tai lääkinnälliset hoitosukat tai elastiset alaraajasidokset	Hyytymishäiriön etenemisen seuranta Herkästi hoitotasoinen AK emboliaepäilyn perusteella
Potilas, jolla AK-hoito muun sairauden vuoksi	Sairaalahoidossa AK vaihdetaan LMWH-pohjaiseksi yksilöllisellä annostelulla	P-TT %:n seuranta ja tarvittaessa annetaan 1–2 mg K-vitamiinia laskimoon	Kumulaatoriski munuaisten vajaatoiminnassa

*Tintsapariinin toimitusvaikeuksien vuoksi annostelua ei tässä esitetä. AK = antikoagulaatio, FiDD = fibriniin D-dimeeri, IU = kansainvälinen yksikkö, LMWH = pienimolekyylinen hepariini

hohoitopotilas suurennettua profylaksiannosta (50–75 IU/kg x 2 ihon alle joko LMWH:ta tai fraktioimatonta hepariinia) verrattuna täyteen antikoagulaatiohoitoon, vaikei laskimotromboosia tai keuhkoemboliaa olisi todettukaan (12).

Kaikilla kriittisesti sairailta potilailta hyytymiskomplikaatiot ovat muita sairaalapotilaita yleisempiä, mikä johtuu sairauden lisäksi monista tehohoitoon itseensä liittyvistä tekijöistä (muun muassa immobilisaatio, sedaatio, verisuonikatetrit, kehonulkoiset nestekierrot) (13). Tämä pätee myös vaikeassa COVID-19-infektiossa. Tehohoidon aikana potilaiden tromboosikomplikaatioita tulisikin epäillä herkästi, mikäli hyytymisaktiivisuus lisääntyy (suurenenva FiDD) elinikäriöiden – etenkin kaasujenvaihdon – samanaikaisesti vaikeutuessa. Tämänhetkisen tiedon valossa lienee perusteltua antaa potilaille lääkkeellinen tromboosiprofylaksi suurennetulla annoksella (noin 50–75 % LMWH:n tukoksen hoitoannoksesta kahteen antokertaan vuorokaudessa jaettuna). Mikäli kliininen epäily keuhkoembolisatiosta herää, voidaan asianmukaisen kuvantamistut-

kimuksen puuttuessaakin harkita potilaan hoitamista hoitotasoisella antikoagulaatiolla. Alaraajojen painepumppuhoidot teho-osastolla tai lääkinnälliset hoitosukat tai elastiset sidokset tehostavat LMWH-profylaksin ohessa laskimopaluuta.

Jos COVID-19-potilas tarvitsee sairaalahoidoa, muuhun sairauteensa antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan lääkitys on syytä vaihtaa LMWH-pohjaiseksi, jotta vältetään lääkeaineinteraktiot. Suorien antikoagulanttien kudostason vaikutukset lisäävät verenvuotoriskejä, jotka aiempien sisätautipotilaiden tukosprofylaksitutkimuksissa ovat kaksinkertaistuneet ilman lisähyötyä hepariiniin verrattuna (14,15). Varfariinin käyttö ei ole suositeltavaa, koska se pienentää K-vitamiiniriippuvaisten, anti-inflammatoristen hyytymisen säätelijöiden, proteiinien C:n ja S:n, pitoisuutta. LMWH-annos yksilöidään potilaan verenvuoto- ja tukosriskien (esimerkiksi mekaaninen tekoläppä) mukaan, joista erityisesti vuotohistoria, hypertensio, munuaisten ja maksan toiminta, anemia, lihavuus, lipidit ja hyytymisstatuksesta kertova tieto tulee arvioida.

Koska COVID-19 saattaa muutamassa vuorokaudessa vaikeutua ja lisätä tukosalttiutta ilman antikoagulaatiohoitoa olevalle riskipotilaalle, potilaan omakohtainen tukosriski tulee kartoittaa. Yhteydenpidon mahdollisuus potilaan tai omaisten kanssa on tärkeää, kun tartunnasta ilmoitetaan potilaalle. Tätä varten on Husissa laadittu suositukset eri erikoisalojen toimijoiden yhteistyönä (16). **TAULUKKON 1** olemme uusien julkaisujen perusteella koonneet suosituksemme (3,6,9,10,16) eri potilasryhmien tukosprofylaksista sekä sen toteuttamisesta.



MIRKA SIVULA, LT, anestesioologian ja tehohoidon erikoislääkäri, tehohoitolääketieteen ja verensiirtolääketieteen lisäkoulutus
Helsingin yliopistollinen sairaala, ATeK Tehoklinikka



RIITTA LASSILA, LKT, dosentti, hyytymissairauksien professori, sisätautien erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka, Syöpäkeskus

COVID-19:n taudinkulku on opettanut lyhyessä ajassa tunnistamaan veritulppien merkittävät riskit ja tehostamaan tukoskomplikaatioiden ehkäisyä. On kiinnostava kysymys, missä mitassa tämä kykenee rauhoittamaan tulehduksen, komplementtijärjestelmän ja hyytymisen useita vuorovaikutuksia. Näistä odotamme kansainvälisiin aineistoihin perustuvaa keskeistä tietoa valmistauduttaessa COVID-19-diagnostiikan ja rokotuskehityksen odotuksiin. ■

SIDONNAISUUDET

Mirka Sivula: Ei sidonnoisuuksia

Riitta Lassila: Apuraha (Aplagon Oy), Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Novo Nordisk, Portola, Roche, Sanofi, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Takeda), luottamustoimet (Veritautien tutkimussäätiön hallituksen puheenjohtaja, Suomen Angiologia-yhdistyksen puheenjohtaja, European Association of Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) executive board, sihteeri, European Haemophilia and Allied Disorders Surveillance System, hallituksen jäsen, Thrombosis Research lehti, associate editor, Haemophilia-lehden toimituskunta), hankkeet (Käypä hoito -suositus (Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia))

KIRJALLISUUTTA

- Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiol* 2020;132:1238–45.
- Levi M, Thachil J, Iba T, ym. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*, julkaistu verkossa 11.5.2020. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Thachil J, Tang N, Gando S, ym. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, julkaistu verkossa 17.4.2020. DOI:10.1111/jth.14810.
- Cattaneo M, Bertinato EM, Biorocchi S, ym. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high dose heparin for thromboprophylaxis justified? Letter to the editor. *Thromb Haemost*, julkaistu verkossa 29.4.2020. DOI:10.1055/s-0040-1712097.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*, julkaistu verkossa 24.4.2020. DOI:10.1001/jama.2020.6825.
- Tang N, Bai H, Chen X, ym. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, ym. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*, julkaistu verkossa 19.4.2020. DOI:10.1111/jth.14859.
- Joutsu-Korhonen L, Helin T, Lassila R. Hyytymisaktivaatio ja koronavirus: infektion komplikaatioita voi ennustaa. *Suom Lääkäril* 2020;75:1060–3.
- Klok FA, Kruij NMJ, van der Meer MS, ym. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7.
- Klok FA, Kruij NMJ, van der Meer MS, ym. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, ym. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8.
- Clinical Trials. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov>.
- Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. *Anaesthesia* 2015;70(Suppl 1):121–7.
- Cohen AT, Spiro TE, Büller H, ym. Magellan investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513–23.
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, ym. ADOPT trial investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167–77.
- Hyytymishäiriöt. Suomen hematologiyhdistys. www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/hyytymishairiot.