



SBU:S UPPLYSNINGSTJÄNST
PUBLIKATION NR: UT202026
PUBLICERAD: 23 JUNI 2020
NEDLADDAD: 13 DECEMBER 2025

Koagulationspåverkan vid infektion med coronavirus

Innehåll

Fråga och sammanfattning	3
Fråga till SBU:s upplysningstjänst	3
Sammanfattning	3
Bakgrund	5
Metod	5
Frågor	5
Avgränsningar	6
Litteratursökning	6
Metod för urval av studier	7
Resultat	8
Flödesschema för ingående studier	8
Fråga 1 – Koagulationspåverkan vid covid-19, sars eller mers	9
Fråga 2 – Förebyggande läkemedelsbehandling mot tromboembolism	13
Fråga 3 – Behandling av patienter med sedan tidigare pågående antikoagulantiterapi	15
Lästips	15
Projektgrupp	16
Innehållsdeklaration	16
Litteratursökning	17
Referenser	24
Bilaga 1 Exkluderade studier, Bilaga 2 Tabell över ingående studier Fråga 1, Bilaga 3 Tabell över ingående studier Fråga 2	26

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/ut202026

Fråga och sammanfattning

Fråga till SBU:s upplysningstjänst

Vilka vetenskapliga studier finns om: (1) koagulationspåverkan (2) behandling mot tromboembolism och (3) behandling av patienter med redan pågående antikoagulantibehandling vid infektionssjukdomarna covid-19, sars och mers?

Frågeställare: Krisledningen på Socialstyrelsen

Sammanfattning

SBU:s upplysningstjänst har efter litteratursökning, relevansgranskning och bedömning av vetenskaplig kvalitet (risk för bias) inkluderat totalt 13 artiklar.

När det gäller frågan (1) om koagulationspåverkan hos patienter med covid-19 har två systematiska översikter inkluderats. Översikterna redovisar resultat för olika koagulationsmått i relation till svårighetsgrad i sjukdomen covid-19. Fem primärstudier, som undersökt olika grupper av covid-19 patienter, har också inkluderats. Resultaten visade främst att förhöjda värden på D-dimer¹ och vita blodkroppar, samt sänkta värden för lymfocyter och trombocyter, hade samband med allvarliga symptom och mortalitet för patienter med covid-19.

¹. Se textruta om koagulationsmått.

Utöver det har ytterligare tre primärstudier inkluderats, där två studier har jämfört covid-19 patienter med andra grupper och en studie har jämfört sars-patienter med friska personer. Sammantaget framgick att koagulationsrubbningar var vanliga, och att tromboemboliska komplikationer förekommer förhållandevis ofta vid infektion med SARS-CoV-2 virus.

När det gäller frågan (2) om behandling mot tromboembolism hos patienter med covid-19 har tre artiklar, baserade på två primärstudier, inkluderats. Två av dessa artiklar (från samma datainsamling) beskrev patienter med allvarlig covid-19 som behandlats med antikoagulantia. I hela behandlingsgruppen kunde någon effekt av behandlingen inte påvisas. Däremot framgick att bland de patienter som hade påtagligt förändrade koagulationsvärden och som behandlats med antikoagulantia avled färre personer jämfört med obehandlade patienter. Bland de patienter som inte fått någon behandling ökade mortaliteten med ökande koagulationsvärden. Dessutom visade en

jämförelse med influensapatienter på intensivvårdsavdelning att patienter med covid-19 generellt sett hade högre trombocytvärden. Sammantaget redovisade de två artiklarna en effekt av förebyggande antikoagulantibehandling på mortalitet för patienter med tydligt förändrade koagulationsvärden, men inte för hela patientgruppen med covid-19.

Den tredje artikeln var en liten studie som undersökt behandling med det orala läkemedlet dipyridamol för patienter med allvarlig covid-19. Ytterligare tre studier identifierades om tromboprofylax, men utan att någon jämförelse gjordes inom eller mellan grupper. Dessa beskrivs kortfattat under avsnittet "Övriga studier". Ingen studie hade studerat patienter i öppen vård.

När det gäller frågan (3) om covid-19 patienter med en redan pågående antikoagulantibehandling har ingen studie identifierats.

SBU:s upplysningstjänst identifierar och redovisar sammanställd forskning (systematiska översikter) eller identifierar vetenskapliga studier som svar på en avgränsad fråga. Vi bedömer risken för bias (överskattning eller underskattning av resultat) i studierna och presenterar författarnas slutsatser från systematiska översikter med låg eller måttlig risk för bias. I svaren väger vi inte samman resultaten eller bedömer graden av vetenskaplig tillförlitlighet.

Faktaruta 1. Koagulationsmått: förkortningar samt vissa förtydliganden.
APTT = Activated partial thromboplastin time

D-dimer = Ett mått på graden av fibrinbrytning. Ett värde $\geq 2,0$ motsvarar 4 gångers ökning jämfört med det övre referensvärdet

DIC = Risk för blodproppsbildning och omfattande blödningar, intravasal koagulation

FDP = Fibrinogen Degradation Products

IL-6 = Interleukin-6

INR = International Normalized Ratio

PT = Prothrombin Time

SIC = Sepsisframkallad koagulopati där poängtalet även innefattar en värdering av eventuell organ dysfunktion

ULN = Upper Limit of Normal, >6 = antal gånger högre än övre referensgränsen

Bakgrund

I början av januari år 2020 bekräftades att ett nytt coronavirus (SARS-CoV-2) som kan smitta människor identifierats i staden Wuhan i Kina [1]. Viruset spred sig snabbt över världen och WHO klassade utbrotten av covid-19 den 11 mars 2020 som en pandemi. Sjukdomsförloppet har till exempel beskrivits för 5 700 patienter i New York [2]. Vid allvarliga symtom har sjukdomen rapporterats medföra komplikationer i form av koagulationsrubbningar [3] [4] och tromboembolisk sjukdom, det vill säga blodproppsbildning och dess konsekvenser [5]. Att beakta infektionssjukdomens koagulationspåverkan är därmed viktigt vid vård av covid-19 patienter, både när det gäller förebyggande och behandlande åtgärder.

SBU har fått tre frågor från Socialstyrelsen om koagulationspåverkan för patienter som drabbats av covid-19.

Metod

Frågor

Frågor och PICO formulerades i samråd med Socialstyrelsen. Det beslutades att även inkludera studier om de smittsamma virussjukdomarna sars och mers då även de orsakas av ett coronavirus.

Fråga 1: Vilka vetenskapliga studier finns om koagulationspåverkan vid infektionssjukdomarna covid-19, sars eller mers?

Frågan har formulerats enligt följande PICO²:

- **Population:** Vuxna (≥ 18 år) patienter med bekräftad covid-19-, sars³- eller mers⁴-infektion, måttlig eller allvarlig grad av sjukdom
- **Intervention:** –
- **Control:** –
- **Outcome:** Tromboembolism, koagulationsmått, mortalitet

Fråga 2: Vilka vetenskapliga studier finns om förebyggande läkemedelsbehandling mot tromboembolism för patienter med covid-19, sars eller mers?

Frågan har formulerats enligt följande PICO:

- **Population:** Vuxna (≥ 18 år) patienter med bekräftad covid-19-, sars- eller mers-infektion som vårdas i öppen respektive sluten vård

- **Intervention:** Behandling med antikoagulantia
- **Control:** Ingen behandling
- **Outcome:** Tromboembolism, mortalitet

Fråga 3: Vilka vetenskapliga studier finns om behandling av venös tromboembolism hos patienter med pågående antikoagulantiterapi som läggs in för slutenvård på grund av covid-19?

Frågan har formulerats enligt följande PICO:

- **Population:** Vuxna (≥ 18 år) patienter i slutenvård med bekräftad covid-19-infektion och sedan tidigare startad antikoagulantibehandling
- **Intervention:** Behandling mot venös tromboembolism
- **Control:** Ingen behandling
- **Outcome:** Venös tromboembolism, koagulationsmått

2. PICO är en förkortning för patient/population/problem, intervention/index test, comparison/control (jämförelseintervention) och outcome (utfallsmått), timing, setting.

3. SARS = Svår akut respiratorisk sjukdom.

4. MERS = Middle eastern respiratory syndrome.

Avgränsningar

Litteratursökningen avgränsades till studier på engelska eller nordiska språk, men ingen tidsmässig avgränsning har gjorts. Litteratursökningen har omfattat både systematiska översikter och primärstudier.

Litteratursökning

Projektets informatiker utformade och genomförde litteratursökningarna i samråd med projektledningen. I sökstrategierna användes söktermer ur databasernas olika ämnesordslistor tillsammans med söktermer hämtade ur abstrakt och titlar (se avsnittet Litteratursökning för fullständig dokumentation).

Litteratursökningarna gjordes den 4 maj 2020 och utfördes i följande tre internationella databaser:

- PubMed (NLM)
- EMBASE (Embase.com)
- CINAHL (Ebsco)

Metod för urval av studier

Två projektledare på SBU läste alla artikelsammanfattningar samt fulltextartiklar oberoende av varandra. Oenighet löstes genom diskussion mellan de två granskarna och vid behov tillfrågades en tredje bedömare. De artiklar som inte var relevanta för frågorna exkluderades. Litteratursökningen kompletterades med genomgång av referenslistorna i de artiklar som lästes i fulltext.

Metod för bedömning av risk för bias⁵

Risken för bias i översikter har bedömts med stöd av frågor i AMSTAR granskningsmall [6] utifrån sex delsteg. Det vill säga: 1) Frågeställning och litteratursökning, 2) Relevansbedömning, 3) Kvalitetsbedömning och datapresentation av ingående studier, 4) Sammanvägning och analys, 5) Evidensgradering och slutsatser samt 6) Transparent dokumentering. Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare för efterföljande steg. Vid ett tillfälle har studieförfattarna kontaktats för att reda ut en oklarhet, inget svar har dock erhållits.

Risken för bias i primärstudier har bedömts med hjälp av en granskningsmall för randomiserade [7] respektive icke randomiserade studier [8]. Randomiserade studier bedömdes avseende risk för bias orsakad av randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering samt jäv eller intressekonflikt. Icke-randomiserade studier bedömdes avseende för risk för bias orsakad av parametrarna: förväxlingsfaktorer, felklassificering, mätning av utfall, rapportering samt jäv eller intressekonflikt.

Två projektledare vid SBU har oberoende av varandra bedömt risken för bias i studierna med stöd av frågorna i granskningsmallarna. Oenighet löstes genom diskussion mellan de två granskarna och vid behov tillfrågades ytterligare en projektledare.

Systematiska översikter och primärstudier med låg eller måttlig risk för bias beskrivs i text och tabell. Studier som bedöms ha hög risk för bias beskrivs inte eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög.

Ingen formell syntes eller evidensgradering av resultat har gjorts av SBU.

⁵. Bias = systematiska fel i vetenskapliga resultat, systematisk snedvridning av studiers resultat.

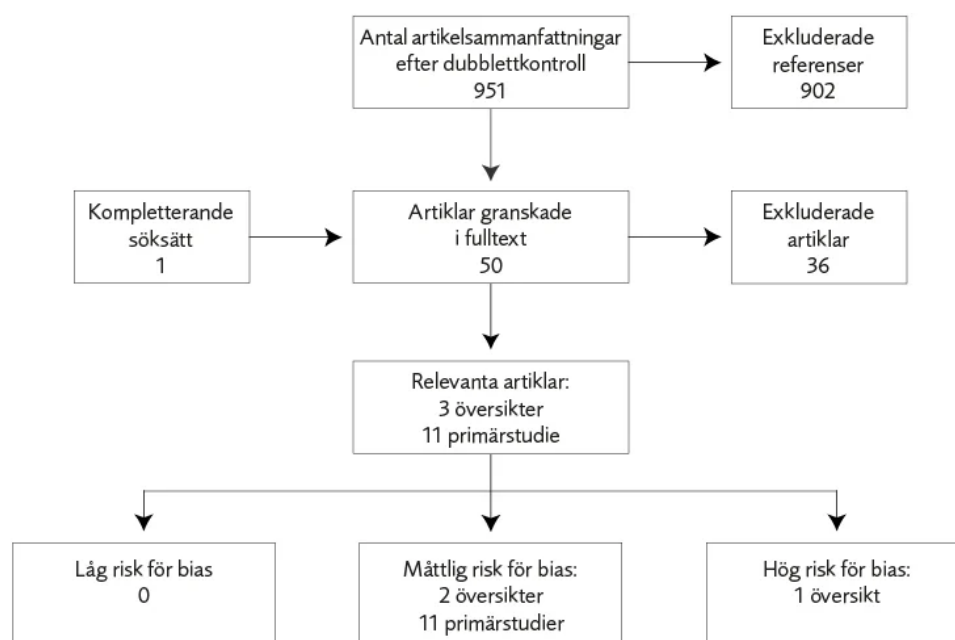
Resultat

Litteratursökningen genererade totalt 951 referenser efter bortsortering av dubletter. Två projektledare vid SBU läste alla sammanfattningar och bedömde att 50 artiklar kunde vara relevanta (för mer detaljerad information om exkluderade artiklar se Bilaga 1). Efter granskning av artiklarna i fulltext befanns 14 vara relevanta för frågeställningarna och gick vidare till kvalitetsgranskning. Av dessa bedömdes 13 artiklar ha måttlig och en artikel hög risk för bias. SBU fann även tre relevanta primärstudier som saknade kontrollgrupp. Dessa kvalitetsgranskades inte, men beskrivs kortfattat i text. 12 av 13 inkluderade artiklar hade undersökt patienter med covid-19.

I flödesschemat finns mer detaljerad information om antal träffar i sökningen, antal relevanta studier samt bedömning av risk för bias, se Figur 1.

Flödesschema för ingående studier

Figur 1 Flödesschema över ingående studier.



Fråga 1 – Koagulationspåverkan vid covid-19, sars eller mers

Inkluderade översikter

SBU:s upplysningstjänst identifierade två översikter med måttlig risk för bias som båda hade sökt litteratur i mars 2020 (Tabell 1) [9] [10]. Totalt ingår 26 unika primärstudier, varav fyra ingår i båda översikterna. Översikterna redovisar resultat för olika koagulationsmått i relation till svårighetsgrad i sjukdomen covid-19. Ytterligare en översikt av relevans [11] bedömdes ha hög risk för bias och beskrivs därför inte här.

I den systematiska översikten av Violi och medarbetare utvärderades om hyperkoagulation (blodets benägenhet att levera sig) kan relateras till svårighetsgrad vid infektionssjukdomen covid-19 [10]. Översikten bedömdes ha en måttlig risk för bias även om det var oklart om någon kvalitetsgranskning hade gjorts av de inkluderade studierna. I översikten var nio beskrivande studier från Kina år 2020 inkluderade. Fyra koagulationsmått (D-dimer, trombocytantal, PT, APTT) redovisades per studie där patienter med allvarlig sjukdomsgrad jämförts med patienter med lindrig grad av covid-19. Författarnas slutsats var att ett förhöjt D-dimervärde kunde relateras till en ökad trombosrisk, däremot var förändringar i PT, APTT och trombocytal mer svårtolkade.

I den systematiska översikten av Henry och medarbetare utvärderades vilka biomarkörer som kan identifiera personer med hög respektive låg risk att utveckla en allvarlig form av covid-19, liksom vilka som har hög risk för att inte överleva sjukdomen [9]. Översikten bedömdes ha en måttlig risk för bias även om det var oklart om någon kvalitetsgranskning hade gjorts av de inkluderade studierna. I översikten var 21 kohortstudier från Asien, framför allt från Kina, inkluderade. Resultat redovisades avseende 33 laboratorievärden hos totalt 3 377 patienter. I 18 studier (n=2 984) jämfördes laboratorievärden mellan patienter med allvarlig och mindre allvarlig covid-19. I tre studier (n=393) jämfördes patienter som tillfrisknat med patienter som avlidit. Patienter med allvarlig sjukdom hade i genomsnitt längre PT och högre D-dimer värden jämfört med patienter med mindre allvarlig sjukdom. Författarnas slutsats var att flera biomarkörer kan predicera sjukdomens svårighetsgrad och dödlighet hos patienter med covid-19 som vårdas på sjukhus.

Tabell 1 Systematiska översikter med måttlig risk för bias.

Included studies	Population	Outcome
Violi et al 2020		
9 cohort studies from China	Patients with covid-19, severely ill and non-severe patients, total n=2109	D-dimer, platelet count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase
Authors' conclusion: "The data so far reported are suggestive of low-grade intravascular clotting activation, which is evident overall in patients with severe disease. The finding more consistent in support of this hypothesis is the increase of D-dimer"		
Henry et al 2020		
21 cohort studies from Asia	Laboratory confirmed covid-19 patients, total n=3377	Hematologic (count of WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet and eosinophil, CD4, CD8, hemoglobin); Biochemical (albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, blood urea nitrogen, creatinine, creatine kinase, lactate dehydrogenase, myoglobin, creatine kinase-MB, cardiac troponin); Coagulation (prothrombin, APTT, D-dimer); Inflammatory biomarkers (erythrocyte sedimentation rate, CRP, serum ferritin, PCT, IL1, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF)
Authors' conclusion: "Several biomarkers which may potentially aid in risk stratification models for predicting severe and fatal covid-19 were identified. In hospitalized patients with respiratory distress, we recommend clinicians closely monitor WBC count, lymphocyte count, platelet count, IL-6 and serum ferritin as markers for potential progression to critical illness."		

Inkluderade primärstudier

SBU:s upplysningstjänst identifierade åtta primärstudier med måttlig risk för bias, som inte beskrivs i de två systematiska översikter som redovisats ovan (Bilaga 2) [9] [10]. Primärstudierna var fem kohortstudier som undersökt koagulationspåverkan för olika grupper av covid-19 patienter (lindriga/svåra symtom, tillfrisknat/avlidit, intensivvård/vårdavdelning).

En studie jämförde covid-19 patienter med intensivvårdspatienter utan covid-19, och i två andra studier jämfördes covid-19 patienter respektive sars-patienter med friska personer.

Om koagulationspåverkan vid covid-19

Lodigiani och medarbetare har retrospektivt undersökt förekomst av tromboskomplikationer bland 388 covid-19 patienter på ett sjukhus i Italien (13 februari–10 april 2020) [12]. Patienterna hade vårdats på vanlig vårdavdelning (n=327) eller intensivvård (n=61). Utfallsmått var tromboemboliska komplikationer som, till exempel venös och arteriell trombos, ischemisk stroke (hjärninfarkt) eller akut koronart syndrom. D-dimer värdena var högre och ökade snabbare hos de som avled jämfört med de som överlevde sjukdomen. Totalt drabbades 28 patienter (av 362 färdigbehandlade = 7,7 %) av tromboskomplikation. Bland dessa drabbade patienter vårdades åtta (av 48 = 16,7 %) på intensivvårdsavdelning och 20 (av 314 = 6,4 %) på vanlig vårdavdelning. Författarna drog slutsatsen att arteriell och venös tromboembolisk sjukdom är vanlig vid covid-19 och efterlyser förbättrade diagnostiska strategier samt ytterligare studier av nytta och säkerhet med trombosprofylax.

Zhang och medarbetare har retrospektivt studerat om förhöjda D-dimer värden kan predicera mortalitet på ett sjukhus i Kina (12 januari–15 mars 2020) [13]. Av de covid-19 patienter som studerades hade 67 D-dimer = $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ och 267 patienter D-dimer = $< 2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Utfallsmått var mortalitet, ett flertal koagulationsmått samt vårdtid. Under mätperioden avled 12 (av 67) patienter med kraftigt förhöjt D-dimer-värde jämfört med 1 (av 267) patient med D-dimer värde lägre än 2,0 $\mu\text{g/ml}$. Författarna drog slutsatsen att ett D-dimer värde på 2,0 $\mu\text{g/ml}$ eller högre vid ankomst till sjukhus kan vara en tidig markör på förhöjd mortalitetsrisk vid covid-19.

Zou och medarbetare har retrospektivt undersökt sex koagulationsmått hos 303 covid-19 patienter på ett sjukhus i Kina (20 januari–24 februari 2020) [14]. Av dessa hade 277 patienter lindriga symtom, medan 26 patienter hade svåra symtom. Koagulationsmått från inskrivnings- och utskrivningstillfället redovisas också för 240 patienter. Utfallsmått var INR, PT, APTT, FDP, fibrinogen och D-dimer, där patienter med svåra symtom genomgående hade högre värden. Författarna drog slutsatsen att koagulationsrubbningar var vanliga, särskilt för måtten fibrinogen och D-dimer, samt att kraftigt förhöjda värden kunde relateras till svårare sjukdomsgrad.

Gao och medarbetare har retrospektivt studerat om koagulationsmått kan predicera allvarlig grad av covid-19 på ett sjukhus i Kina (23 januari – 2 februari 2020) [15]. 43 patienter, fördelade på lindrig (n=28) och allvarlig (n=15) sjukdom har studerats. Utfallsmått var ett flertal laboratorieprover, där patienter med allvarlig sjukdom hade högre värden på framför allt IL-6 och D-dimer jämfört med patienter med lindrig sjukdom. Författarna drog slutsatsen att förhöjda värden på IL-6 och D-dimer kan vara ett tecken på allvarlig sjukdomsgrad.

Chen och medarbetare har retrospektivt undersökt 113 avlidna patienter (av totalt 799 patienter) på ett kinesiskt sjukhus särskilt avsett för patienter med covid-19 (13 januari–12 februari 2020) [16]. En beskrivning ges av kliniska symtom, komplikationer, behandling och en rad laboratoriefynd, inklusive D-dimer där medianvärdet för de avlidna (4,6 µg/ml) jämförts med medianvärdet för 161 tillfrisknade patienter (0,6 µg/ml). Författarna drog bland annat slutsatsen att vanliga allvarliga komplikationer vid ett försämrat tillstånd hos dessa patienter var blodförgiftning och akuta andnings- eller hjärtbesvär.

Jämförelser mellan covid-19 patienter och andra grupper

Helms och medarbetare har studerat risk för arteriell eller venös tromboembolism bland patienter med svåra akuta andningsbesvär (ARDS⁶) på intensivvårdsavdelning i Frankrike (3 mars – 31 mars 2020) [17]. En jämförelse gjordes mellan 77 covid-19 patienter (av totalt 150 som samtliga behandlades med antikoagulantia) och 145 icke-covid patienter som matchats efter kön, ålder och medicinsk anamnes. Utfallsmått var tromboemboliska komplikationer och koagulationsmått som D-dimer, trombocyter, PT, APTT, fibrinogen, antitrombin, von Willebrand faktor, faktor VIII och lupusantikoagulans. Resultatet visade att covid-19 patienterna i högre grad drabbades av tromboembolism, särskilt lungemboli. Författarna drog slutsatsen att fler covid-19 patienter med ARDS fick livshotande tromboemboliska komplikationer, trots antikoagulantibehandling, jämfört med de matchade ARDS-patienterna.

⁶. ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome.

Spiezia och medarbetare har undersökt koagulationsförändringar hos 22 intensivvårdspatienter med covid-19 på ett italienskt sjukhus (7–19 mars 2020) och jämfört med 44 matchade friska personer [18]. Utfallsmått var bland annat flera mått för hemostas, tromboelastometri, D-dimer, hemoglobin, fibrinogen, trombocyter, INR och APTT. Patienterna skilde sig främst från de friska personerna när det gällde lägre hemoglobinvärden och högre D-dimer och fibrinogenvärden. Författarnas slutsats var att covid-19 patienter med akuta andningsbesvär hade tecken på svår hyperkoagulabilitet, snarare än disseminerad intravasal koagulation (DIC), vilket indikerar trombosrisk och dålig prognos.

Jämförelser mellan SARS-patienter och friska personer

Chen och medarbetare har jämfört 15 SARS-patienter med 15 åldersmatchade friska personer (2 maj–17 maj 2003) på ett sjukhus i Taiwan för att undersöka lymfopenimekanismen [19]. Utfallsmått var trombocyter, lymfocyter, APTT och PT, där APTT var högre, medan lymfocyter och trombocyter var lägre, hos patienter med SARS.

Fråga 2 – Förebyggande läkemedelsbehandling mot tromboembolism

Inkluderade översikter

SBU:s upplysningstjänst identifierade inga systematiska översikter.

Inkluderade primärstudier

SBU:s upplysningstjänst identifierade tre primärstudier med måttlig risk för bias (Bilaga 3). Inga studier har identifierats om läkemedelsbehandling mot tromboembolism i öppen vård och heller inga studier som jämfört öppen vård med sluten vård.

Tang och medarbetare har publicerat en retrospektiv kohortstudie från Kina där de undersökt effekten av antikoagulantia på mortalitet och hyperkoagulabilitet [20]. Totalt undersöktes 449 patienter med allvarlig covid-19 (1 januari–13 februari 2020), varav 99 behandlades med antikoagulantia (främst lågmolekylärt heparin, enoxaparin 40–60 mg/dag) under minst sju dagar. Resultaten visade att det inte var någon skillnad i mortalitet mellan de patienter som behandlats, respektive inte behandlats, med antikoagulantia. Däremot framkom skillnader när patienterna delades in i grupper efter resultat på två koagulationsmått. Dessa var dels poängtalet på SIC, dels D-dimer-värdet. Patienter med SIC-värden ≥ 4 som behandlats med antikoagulantia avled i mindre utsträckning (40,0 %) jämfört med obehandlade patienter (64,2 %). Bland de patienter som inte behandlats med antikoagulantia ökade mortaliteten med stigande D-dimer-värden. Studien bedömdes ha måttlig risk för bias då det var oklart hur urvalet av patienter gjorts och i vilken mån annan behandling getts parallellt. Författarnas slutsats var att antikoagulantia inte bör ges till alla patienter med covid-19, utan endast till de patienter som har ett SIC-värde ≥ 4 eller påtagligt förhöjd D-dimervärde.

Yin och medarbetare har publicerat en retrospektiv kohortstudie där koagulationsmått från patienter med covid-19 och patienter med lunginflammation av annan orsak jämförts [21]. Samma 449 patienter med allvarlig covid-19 (1 januari–13 februari 2020) som redovisats i Tang [20] jämfördes med 104 patienter med svår lunginflammation som vårdats på intensivvårdsavdelning (1 januari–1 oktober 2019). Utfallsmåtten var 28 dagars mortalitet, PT, trombocyter och D-dimer. Mortalitet redovisas även särskilt för patienter som fått, respektive inte fått antikoagulantia, fördelade på D-dimervärde. Resultaten visade på en högre mortalitet bland covid-19 patienter jämfört med patienter med lunginflammation av annan orsak. Det framgick också att bland de covid-19 patienter som haft ett högt D-dimervärde (>6 ULN) och fått enoxaparin eller heparin i profylaktiska doser

var mortaliteten lägre jämfört med de som inte behandlats. Studien bedömdes ha måttlig risk för systematiska fel då det var oklart hur urvalet av patienter gjorts och i vilken mån annan behandling getts parallellt. Författarnas slutsats var dels att covid-19 patienter med svår lunginflammation hade högre trombocytvärden jämfört med andra patienter med svår lunginflammation. Dels att främst covid-19 patienter med höga D-dimervärden kan ha nytta av antikoagulantibehandling.

Liu och medarbetare har publicerat en liten randomiserad kontrollerad studie av potentiella effekter av oralt läkemedel (trombocytfunctionshämmare) för patienter med allvarlig covid-19 [22]. Studien genomfördes på två kinesiska sjukhus (3 februari–8 mars 2020). 14 patienter behandlades med 150 mg dipyridamol (3 doser á 50 mg per dag) under 14 dagar och 17 patienter utgjorde en kontrollgrupp. Utfallsmått var D-dimer, trombocyter, lymfocyter, neutrofila, hemoglobin, mortalitet och utskrivning från sjukhus. Resultatet visade att D-dimernivån sjönk samt att lymfocyter och trombocyter ökade i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Studien bedömdes ha måttlig risk för bias då det var oklart hur randomiseringen genomfördes och kontrollgruppen beskrevs ofullständigt.

Övriga studier

Tre primärstudier exkluderades eftersom jämförelsegrupp saknades. Studierna redovisas ändå kortfattat här eftersom de publicerats nyligen och beskriver tromboembolism hos covid-19 patienter. Dessa studier har inte kvalitetsgranskats.

Klok och medarbetare har undersökt förekomst av kärlkomplikationer bland 184 intensivvårdspatienter i Nederländerna (på tre sjukhus 7 mars–5 april 2020) som fått minst standarddos av tromboprofylax (låg molekylärt heparin) [23]. Utfallsmått var venös och arteriell tromboembolisk sjukdom. Författarna drog slutsatsen att resultatet stödjer rekommendationer om profylaktiska doser av antikoagulantia till covid-19 patienter i intensivvård, men att behandlingsdoser inte bör ges generellt.

Llitjos och medarbetare har undersökt förekomst av venös trombos bland 26 intensivvårdspatienter med covid-19 i Frankrike (19 mars–11 april 2020) som fått antingen profylaktisk eller behandlande dos av antikoagulantia [24]. Tromboser diagnostiserades via ultraljudundersökning (complex duplex ultrasound) och en hög incidens av venös tromboembolisk sjukdom redovisades (18/26) patienter. Författarna drog slutsatsen att rutinmässig ultraljudsundersökning bör övervägas vid allvarliga symtom av covid-19.

Poissy och medarbetare har retrospektivt undersökt förekomst av lungemboli bland 107 intensivvårdspatienter med covid-19 i Frankrike (27 februari–31 mars 2020) som rutinmässigt behandlats med profylaktisk

antikoagulantia [25]. En jämförelse gjordes med influensapatienter som intensivvårdats år 2019 och fått samma profylaktiska behandling. Författarna fann en dubbelt så hög förekomst av lungembolier i covid-19 gruppen och de drog slutsatsen att doseringen av lågmolekylärt heparin eller heparin till de svårt sjuka covid-19 patienterna behöver undersökas ytterligare.

Fråga 3 – Behandling av patienter med sedan tidigare pågående antikoagulantia

SBU:s upplysningstjänst har utifrån litteratursökning varken identifierat någon relevant systematisk översikt eller någon relevant primärstudie.

Lästips

Det publiceras kontinuerligt nya vetenskapliga artiklar om covid-19. Efter den litteratursökning som SBU genomförde den 4 maj 2020 har bland annat nedanstående artiklar som berör koagulationspåverkan publicerats. Dessa artiklar har inte granskats av SBU.

- En svensk kartläggning av studier om antikoagulantia profylax vid covid-19, där sex primärstudier beskrivs [26]. Samtliga dessa studier identifierades av SBU:s litteratursökningar.
- Förekomst av tromboemboliska komplikationer har redovisats för 198 covid-19 patienter i Nederländerna (varav 74 på intensivvårdsavdelning) [27].
- Relationen mellan koagulationsrubbningar och tromboemboliska komplikationer har redovisats för 44 covid-19 patienter i USA [28].
- Lungembolier, främst kapillära tromboser, har studerats på avlidna personer i Tyskland där covid-19 (n=7) har jämförts med ARDS (n=7) och icke-infekterade patienter (n=10) [29].
- Förekomst av venösa tromboser har redovisats bland 34 svårt sjuka patienter med covid-19 i Frankrike [30].

För information om ytterligare nya vetenskapliga publikationer som rör frågorna i detta Upplysningstjänstsvaret kan International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH <https://www.isth.org/>) vara av intresse.

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av: Elizabeth Åhsberg (projektledare), Gunilla Fahlström (projektledare), André Sjöberg (utredare), Sara Fundell (projektadministratör), Irene Edebert (produktsamordnare) och Pernilla Östlund (avdelningschef), alla vid SBU. Bengt Ljungberg (extern sakkunnig) har granskat manus, men inte medverkat i urvalet av studier. Manus har också granskats av Jan Holst (sakkunnig ledamot av SBU:s vetenskapliga råd).

Innehållsdeklaration

Det här är ett svar från [SBU:s upplysningstjänst](#)

- ✓ Strukturerad litteratursökning*
- ~~Strukturerad och uttömmande litteratursökning~~
- ✓ Granskning av studiernas relevans*
- ✓ Bedömning av risk för snedvridning*
- ~~Sammanvägning av resultaten~~
- ~~Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av SBU~~
- ~~Tillförlitligheten i de sammanvägda resultaten bedömd av annan aktör än SBU~~
- ~~Granskning av andras systematiska översikter*~~
- ~~Prioritering utförd med hjälp av konsensus~~
- ✓ Medverkan av ämnessakkunniga
- ~~Patient- eller brukarmedverkan~~
- ~~Etiska och sociala aspekter ingår~~
- ~~Ekonomiska aspekter ingår~~
- ~~Granskning utförd av externa ämnessakkunniga~~
- ✓ Granskning utförd av SBU:s kvalitetsgrupp
- ~~Granskning utförd av SBU:s vetenskapliga råd~~
- ~~Slutsatser godkända av SBU:s nämnd~~

* Utfördes av en enskild person, det vill säga ej oberoende granskning av två personer.

Litteratursökning

PubMed via NLM 2020-05-04

Coronavirus and blood coagulation

Search terms	Items found
Population:	
1. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[Supplementary Concept]	1653
2. "COVID-19"[Supplementary Concept]	1907
3. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Title/abstract]	733
4. "2019 nCov"[Title/Abstract]	599
5. 2019nCoV[Title/Abstract]	582
6. "2019-nCov"[Title/Abstract]	599
7. Covid-19[Title/Abstract]	7894
8. Covid19[Title/Abstract]	7830
9. COVID2019[Title/Abstract]	48
10. SARS-CoV-2[Title/Abstract]	2519
11. "SARS CoV 2"[Title/Abstract]&	2519
12. Covid[Title/Abstract]	7959
13. nCov[Title/Abstract]	625
14. "novel coronavirus"[Title/Abstract]	1865
15. "new coronavirus"[Title/Abstract]	256
16. "coronavirus 2019"[Title/Abstract]	334
17. "SARS coronavirus 2"[Title/Abstract]	22
18. 1 OR 2 OR [...] 17	9638
19. "Severe Acute Respiratory Syndrome"[Mesh]	4553
20. "SARS Virus"[Mesh]	2995
21. "Severe acute respiratory syndrome"[Title/Abstract]	5643
22. SARS[Title/Abstract]	11335
23. "SARS-CoV"[Title/Abstract]	4886
24. 19 OR 20 OR [...] 23	12997
25. "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh]	1019
26. "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp]	6212
27. MERS[Title/Abstract]	4403
28. "MERS-CoV"[Title/Abstract]	1695
29. "Middle East respiratory syndrome"[Title/Abstract]	1967
30. "Middle East respiratory syndrome-related coronavirus"[Title/Abstract]	13
31. "EMC/2012" [Title/Abstract]	16

32.	25 OR 26 OR [...] 31	9644
33.	18 OR 24 OR 32	25956
Intervention:		
34.	Thromboembolism [Mesh]	55,700
35.	Thrombosis [Mesh]	128,465
36.	Pulmonary Embolism [Mesh]	38,527
37.	Blood Coagulation [Mesh]	58,492
38.	Thrombin [Mesh]	26,535
39.	Antithrombins [Mesh]	10,259
40.	Hematologic Agents [Mesh]	174,892
41.	Fibrin Modulating Agents [Mesh]	37,666
42.	Thrombolytic Therapy [Mesh]	24,094
43.	Thrombectomy [Mesh]	7,357
44.	"Blood clot*" [Title/Abstract]	9,282
45.	Coag* [Title/Abstract]	137,252
46.	Thromb* [Title/Abstract]	426,215
47.	"pulmonary embol*" [Title/Abstract]	39,057
48.	DVT [Title/Abstract]	10,285
49.	Anticoagul* [Title/Abstract]	96,121
50.	Antithromb* [Title/Abstract]	37,072
51.	Fibrinoly* [Title/Abstract]	34,062
52.	Heparin[Mesh]	64,152
53.	34 OR 35 OR [...] 52	765,077
Final	33 AND 53	356
The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.; [MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; [MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; [MAJR] = MeSH Major Topic; [TIAB] = Title or abstract; [TI] = Title; [AU] = Author; [TW] = Text Word; Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews; * = Truncation		

Embase via embase.com 2020-05-04

Coronavirus and blood coagulation

Search terms		Items found
Population:		
1.	'coronavirus disease 2019'/exp	1,590
2.	'Covid 19'/exp	103
3.	'sars-related coronavirus'/exp	6,065
4.	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw	461
5.	'2019-ncov':ti,ab,kw	518
6.	'2019ncov':ti,ab,kw	201
7.	'2019 ncov':ti,ab,kw	518
8.	'Covid-19':ti,ab,kw	4,937
9.	'Covid19':ti,ab,kw	1,748
10.	'sars-cov-2':ti,ab,kw	1,548
11.	'Covid':ti,ab,kw	4,983
12.	'ncov':ti,ab,kw	542
13.	'novel coronavirus':ti,ab,kw	1,584
14.	'new coronavirus':ti,ab,kw	230
15.	'coronavirus 2019':ti,ab,kw	291
16.	'sars coronavirus 2':ti,ab,kw	15
17.	1 OR 2 OR [...] 16	10,818
18.	'severe acute respiratory syndrome'/exp	8,433
19.	'sars coronavirus'/exp	5,754
20.	'severe acute respiratory syndrome':ti,ab,kw	5,566
21.	'sars':ti,ab,kw	11,243
22.	'sars-cov':ti,ab,kw	4,096
23.	18 OR 19 [...] 22	15,713
24.	'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp	2,008
25.	'middle east respiratory syndrome'/exp	1,114
26.	'mers':ti,ab,kw	4,675
27.	'mers-cov':ti,ab,kw	1,778
28.	'emc/2012':ti,ab,kw	24
29.	'middle east respiratory syndrome':ti,ab,kw	2,014
30.	24 OR 25 OR [...] 29	5,541
31.	17 OR 23 OR 30	24,159

Intervention:		
32.	'Thromboembolism'/exp	509,746
33.	'Lung Embolism'/exp	96,986
34.	'blood clotting'/exp	238,868
35.	'Thrombin '/exp	46,997
36.	'Antithrombins '/exp	10,449
37.	'Hematologic Agent '/exp	1,383,069
38.	'Fibrin Modulator'/exp	3
39.	'fibrinolytic therapy'/exp	24,337
40.	'Thrombectomy '/exp	24,978
41.	'Blood clot*':ti,ab	12,646
42.	Coag*':ti,ab	186,322
43.	Thromb*':ti,ab	612,068
44.	'pulmonary embol*':ti,ab	58,705
45.	DVT:ti,ab	19,444
46.	Anticoagul*':ti,ab	145,301
47.	Antithromb*':ti,ab	47,692
48.	Fibrinoly*':ti,ab	43,380
49.	'Heparin'/exp	149,841
50.	32 OR 33 OR [...] 49	2,015,608
Final	31 AND 50	746
/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary; /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy; /mj = Major Topic; :ab = Abstract; :au = Author; :ti = Article Title; :ti,ab = Title or abstract; * = Truncation; ' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase		

CINAHL via EBSCO 2020-05-04

Coronavirus and blood coagulation

Search terms	Items found
Population:	
1. TI "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR AB "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"	52
2. TI "2019 nCoV" OR AB "2019 nCoV"	6
3. TI 2019nCoV OR AB 2019nCoV	0
4. TI "2019-nCoV" OR AB "2019-nCoV"	90
5. TI Covid-19 OR AB Covid-19	1,260
6. TI Covid19 OR AB Covid19	12
7. TI SARS-CoV-2 OR AB SARS-CoV-2	150
8. TI "SARS CoV 2" OR AB "SARS CoV 2"	2
9. TI Covid OR AB Covid	28
10. TI nCov OR AB nCov	14
11. TI "novel coronavirus" OR AB "novel coronavirus"	351
12. TI "new coronavirus" OR AB "new coronavirus"	49
13. TI "coronavirus 2019" OR AB coronavirus 2019"	273
14. TI "SARS coronavirus 2" OR AB "SARS coronavirus 2"	0
15. 1 OR 2 OR [...] 14	1,601
16. MH "Severe Acute Respiratory Syndrome"	2,072
17. MH "SARS Virus"	193
18. TI "Severe acute respiratory syndrome" OR AB "Severe acute respiratory syndrome"	1,174
19. TI SARS OR AB SARS	2,388
20. TI SARS-CoV OR AB SARS-CoV	119
21. 15 OR 16 OR [...] 20	3,491
22. MH "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"	386
23. MH "Middle East Respiratory Syndrome"	253
24. TI MERS OR AB MERS	979
25. TI MERS-CoV OR AB MERS-CoV	412
26. TI "Middle East respiratory syndrome" OR AB "Middle East respiratory syndrome"	630
27. TI "Middle East respiratory syndrome-related coronavirus" OR AB "Middle East respiratory syndrome-related coronavirus"	2
28. TI "EMC/2012" OR AB "EMC/2012"	4
29. 22 OR 23 OR [...] 28	1,229

30.	15 OR 21 OR 29	5,907
Intervention:		
31.	(MH "Thromboembolism+")	15,234
32.	(MH "Thrombosis")	10,135
33.	(MH "Pulmonary Embolism")	9,955
34.	(MH "Blood Coagulation+")	4,750
35.	(MH "Thrombin")	1,467
36.	(MH "Hematologic Agents+")	90,273
37.	(MH "Fibrinolytic Agents+")	20,757
38.	(MH "Thrombolytic Therapy")	7,889
39.	(MH "Thrombectomy")	2,518
40.	TI "Blood clot*" OR AB "Blood clot*"	1,331
41.	TI Coag* OR AB Coag*	14,893
42.	TI Thromb* OR AB Thromb*	69,027
43.	TI "pulmonary embol*" OR AB "pulmonary embol*"	10,361
44.	TI DVT OR AB DVT	3,096
45.	TI Anticoagul* OR AB Anticoagul*	19,823
46.	TI Antithromb* OR AB Antithromb*	4,916
47.	TI Fibrinoly* OR AB Fibrinoly*	2,797
48.	(MH "Heparin")	6,592
49.	31 OR 32 OR [...] 48	167,264
Final	30 AND 49	73

Referenser

1. WHO. WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China In, <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>; 2020.
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
4. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1469-72.
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421-4.
6. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
7. SBU. Bedömning av randomiserad studie. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. [cited 2020 June 15]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserad_studie.pdf.
8. SBU. Bedömning av icke randomiserad studie (retrospektiv och prospektiv ITT). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. [cited 2020 June 15]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_icke_randomiserad_studie_retrospektiv_prospektiv_itt.pdf.
9. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020.
10. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost* 2020;120:949-956.
11. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-148.
12. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14.
13. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1324-9.

14. Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, et al. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Biosci Trends* 2020.
15. 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. *J Med Virol* 2020;92:791-6.
16. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.
18. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost* 2020;120:998-1000.
19. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, Lee CH, Liu JW, Eng HL, et al. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect* 2006;8:122-7.
20. 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. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
21. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020:1-4.
22. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B* 2020.
23. 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. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
24. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020.
25. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020.
26. Breimer L, Li M, Olsson L. En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behovet av antikoagulantiprofylax vid Covid-19. Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro; 2020. HTA-rapport 2020: 38.
27. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps T, Foppen M, Vlaar A, Müller M, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
28. Wright F, Vogler T, Moore E, Moore H, Wohlaer M, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg* 2020.
29. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Florian Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and

- angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020.
30. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet J, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open 2020;3:e2010478-e2010478.

Bilaga 1 Exkluderade studier, Bilaga 2 Tabell över ingående studier Fråga 1, Bilaga 3 Tabell över ingående studier Fråga 2

[Bilaga 1 Exkluderade studier, Bilaga 2 Tabell över ingående studier Fråga 1, Bilaga 3 Tabell över ingående studier Fråga 2 \(PDF\)](#)