Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dutch COVID & Thrombosis Coalition

COVID-19 en trombose

Marieke Kruip

Hematoloog Erasmus MC

m.kruip@erasmusmc.nl, DCTC@erasmusmc.nl

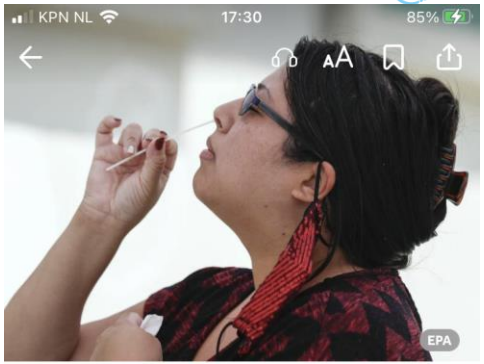
Nederlands Trombosecongres 1 juli 2022

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Disclosure belangen spreker Marieke Kruip	
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	(Bedrijfsnamen)
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk...	• Sobi • Roche, BMS, Sobi • geen • geen

Wat ga ik bespreken?

- Update ten aanzien van SARS-CoV2
- Tromboseprofylaxe en huidige richtlijn
- longembolie versus in situ longtrombose
- toekomst



NOS Nieuws • vandaag, 17:20

Aantal positieve coronatests bijna 30 procent hoger, stijging afgevlakt

Het aantal vastgestelde coronabesmettingen is in een week tijd met 29 procent gestegen tot 34.145. Daarmee is de stijging relatief minder groot dan in de voorafgaande week, toen het aantal positieve tests met 70 procent bleek te zijn toegenomen. Het gaat daarbij om mensen die zich bij de GGD hebben laten testen.

Uit de weekcijfers van het RIVM blijkt

Update; coronadashboard

Gemiddeld aantal virusdeeltjes in rioolwater per 100.000 inwoners

Deze kaart toont het gemiddeld aantal virusdeeltjes per 100.000 inwoners.

Per gemeente | Per veiligheidsregio

Legenda

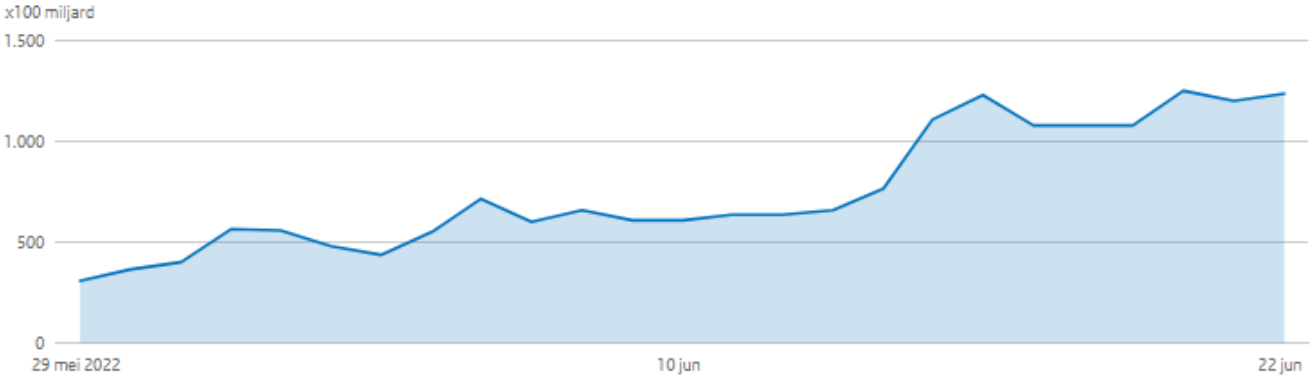
0 0,01 50 250 500 750 1.000

x100 miljard

Gemiddeld aantal virusdeeltjes door de tijd heen (per 100.000 inwoners

Deze grafiek toont het gemiddeld aantal virusdeeltjes per 100.000 inwoners door de tijd heen.

Laatste 30 dagen



Bron: RIVM

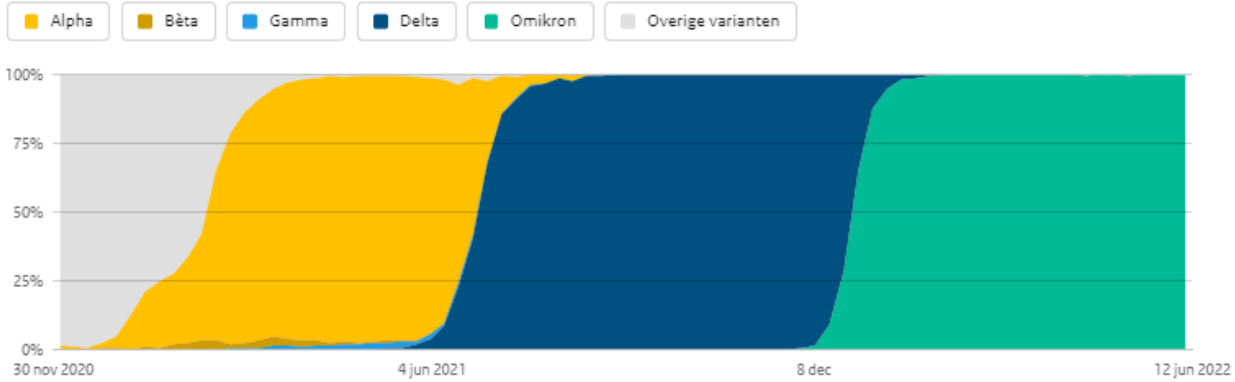
Update; coronadashboard

Erasmus MC

Varianten van het coronavirus door de tijd heen

Deze grafiek laat zien hoe vaak een variant in Nederland is gevonden. We tonen alleen de varianten die het ECDC, 'het Europese RIVM', en de WHO (de Wereldgezondheidsorganisatie) als zorgelijk zien. Zij noemen dit zorgelijke varianten, vanwege de mogelijke risicovolle veranderingen van het virus. De laatste week is voor een groot deel niet compleet, omdat de monsters van positieve testuitslagen nog in een laboratorium onderzocht worden.

Selecteer één of meerdere varianten om deze te bekijken.



Bron: RIVM

Update; coronadashboard

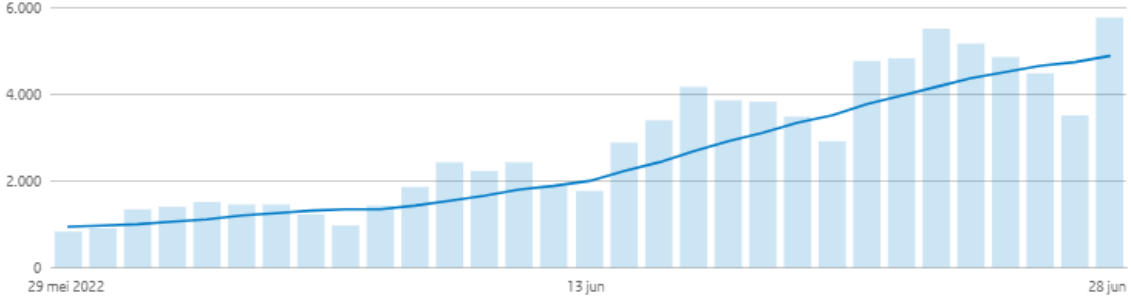
Erasmus MC

Aantal positieve testen door de tijd heen

Deze grafiek laat zien hoeveel mensen in totaal een positieve testuitslag kregen van de GGD of bijvoorbeeld het ziekenhuis of huisarts. Het gaat om het aantal positieve testen dat gemeld aan het RIVM. Testen waarvan de uitslag nog niet bekend is, zijn hier niet bij opgeteld.

Op dinsdag 28 juni zijn er in totaal **5.785** positieve testen gemeld. Over de afgelopen 7 dagen zijn er gemiddeld 4.878 positieve testen gemeld.

Laatste 30 dagen



Aantal testen met een positieve uitslag, gemiddelde over de afgelopen 7 dagen

Testen met een positieve uitslag

Bron: RIVM

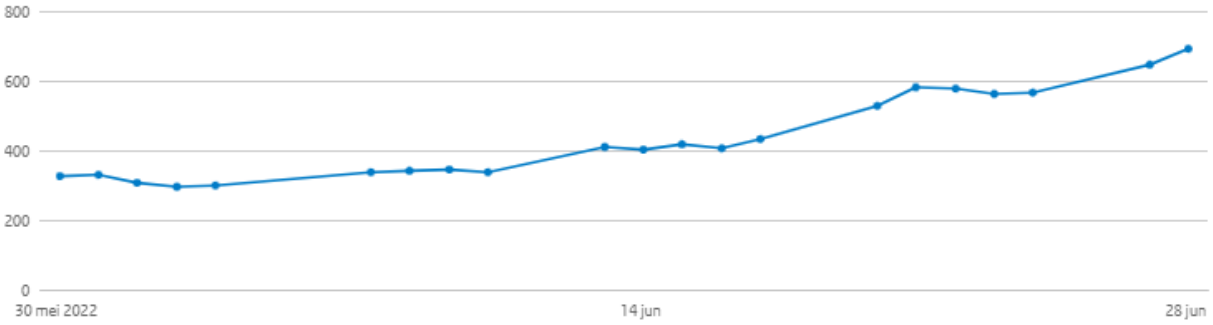
Update; coronadashboard

Erasmus MC

Bezetting ziekenhuisbedden door de tijd heen

Deze grafiek laat het aantal ziekenhuisbedden zien (IC-bedden niet meegerekend) dat door de tijd heen is bezet door patiënten met corona. Het gaat om de dag van opname en alle dagen waarop coronapatiënten in het ziekenhuis lagen. De bezettingscijfers worden geleverd door LCPS (Landelijk Coördinatiecentrum Patiënten Spreiding) en bijgewerkt op werkdagen.

Laatste 30 dagen



Aantal bezette ziekenhuisbedden

Bron: LCPS

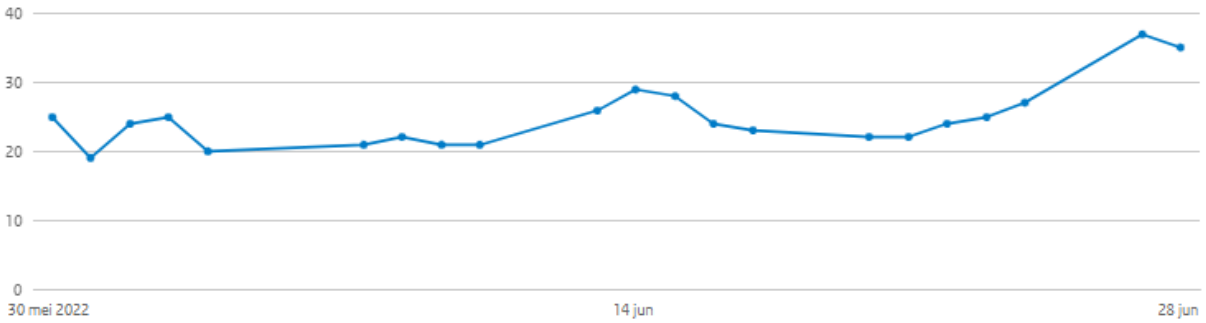
Update; coronadashboard

Erasmus MC

Bezetting IC-bedden door de tijd heen

Deze grafiek laat het aantal IC-bedden zien dat door de tijd heen is bezet door patiënten met COVID-19. Het gaat om de dag van opname en alle dagen waarop coronapatiënten in het ziekenhuis lagen. De bezettingscijfers worden geleverd door LCPS (Landelijk Coördinatiecentrum Patiënten Spreiding) en bijgewerkt op werkdagen. Daarom zijn in de grafiek open gedeelten zichtbaar. Deze tonen de dagen waarop het LCPS geen data levert.

Laatste 30 dagen

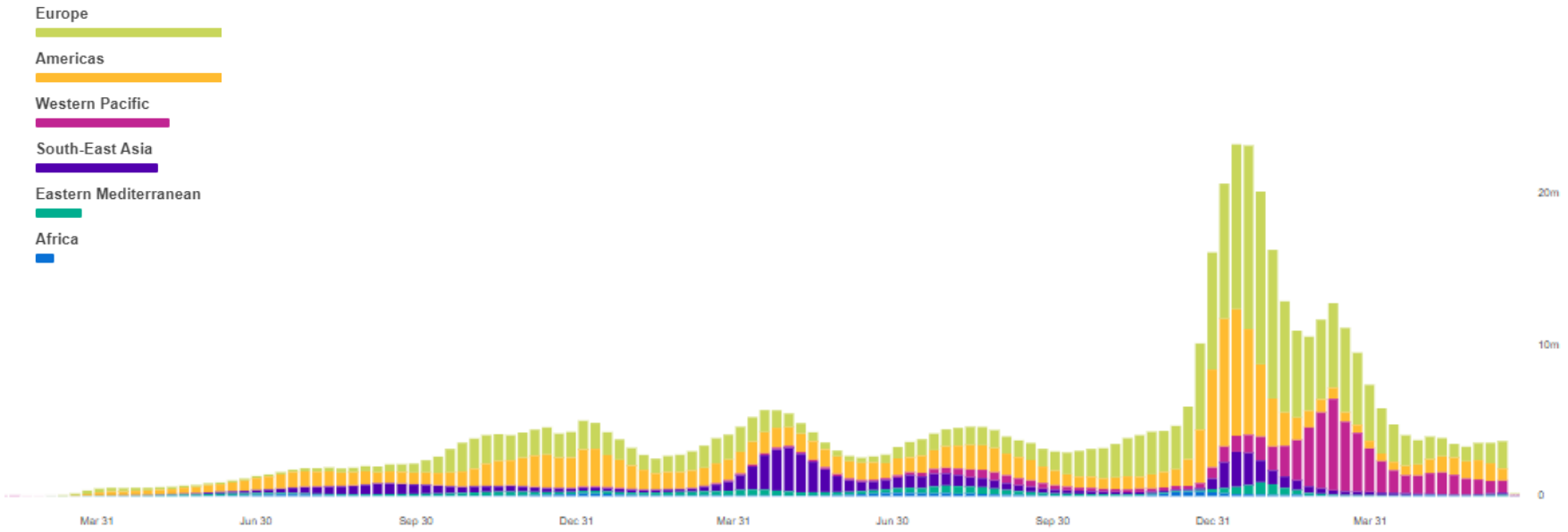


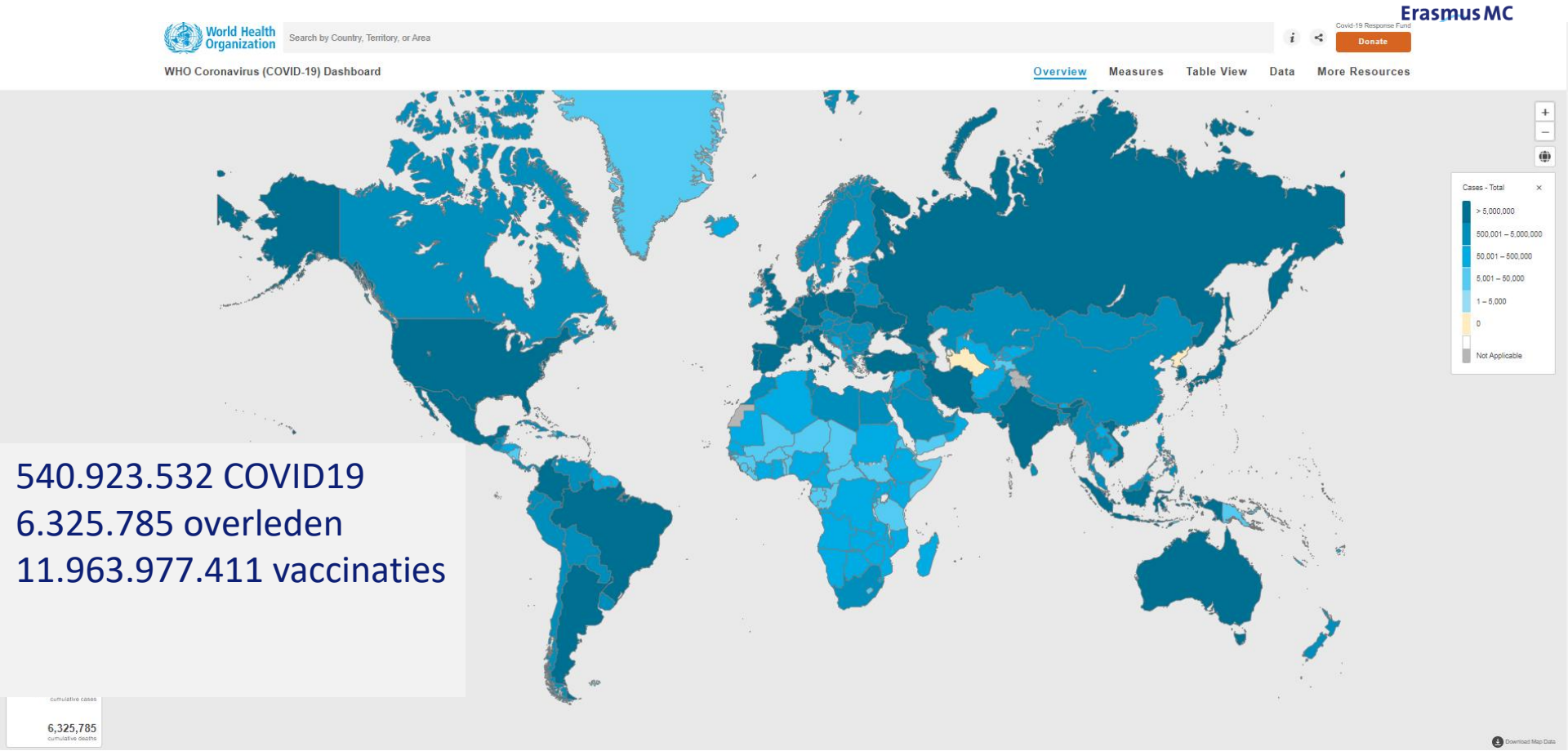
Bezetting IC-bedden

Bron: LCPS

WHO coronadashboard

Erasmus MC





540.923.532 COVID19
6.325.785 overleden
11.963.977.411 vaccinaties

Erasmus MC

Programma
12e Nederlands Trombose Congres
“Dilemma’s en Oplossingen in Tromboseland”
26 november 2021

Erasmus MC

JAMA | Original Investigation

Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit

The IN

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19

The HEP-COVID Randomized Clinical Trial

J

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 2

ORIGINAL ARTICLE

on with Heparin

:s with Covid-19

-CAP Investigators*

Research

Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial

BMJ 2021 ; 375 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n2400 (Published 14 October 2021)
Cite this as: *BMJ* 2021;375:n2400

Wat staat ons te wachten?

Erasmus MC

richtlijn tromboseprofylaxe bij COVID-19 patient (NIV)

- Afdeling; op korte termijn
- IC; samen met intensivisten

Erasmus MC

Tromboseprofylaxe op de Intensive Care

Beoordeeld: 14-04-2022

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van tromboseprofylaxe bij COVID-19 patiënten op de intensive care?

Aanbeveling

Geef een standaard profylactische dosis antistolling aan patiënten met COVID-19 op de intensive care.

Erasmus MC

Tabel 1. Voorbeelddoseringen voor de meest gebruikte LMWHs in Nederland

	Doseringen		
	Nadroparine	**Dalteparine**	**Enoxaparine**
Standaard profylactische dosering	2850 IU eenmaal daags	2500 IU eenmaal daags	20 mg eenmaal daags
Intermediair profylactische dosering	5700 IU eenmaal daags (of 2 dd 2850 IU)	5000 IU eenmaal daags	40 mg eenmaal daags
Therapeutisch profylactische dosering	11.400 IU per dag voor gewicht tussen 50 en 70 kg; 15.200 IU per dag voor gewicht boven de 70 kg; en 17.100 IU per dag voor gewicht boven de 90 kg	200 IU per kg per dag met een maximum van 18.000 IU per dag	1,5 mg per kg per dag of 1,0 mg tweemaal daags

LMWH, *low-molecular-weight heparin*; IU, *International Unit*.

Richtlijn antitrombotisch beleid

Erasmus MC

Tromboseprofylaxe op de verpleegafdeling bij COVID-19

Beoordeeld: 09-02-2022

Uitgangsvraag

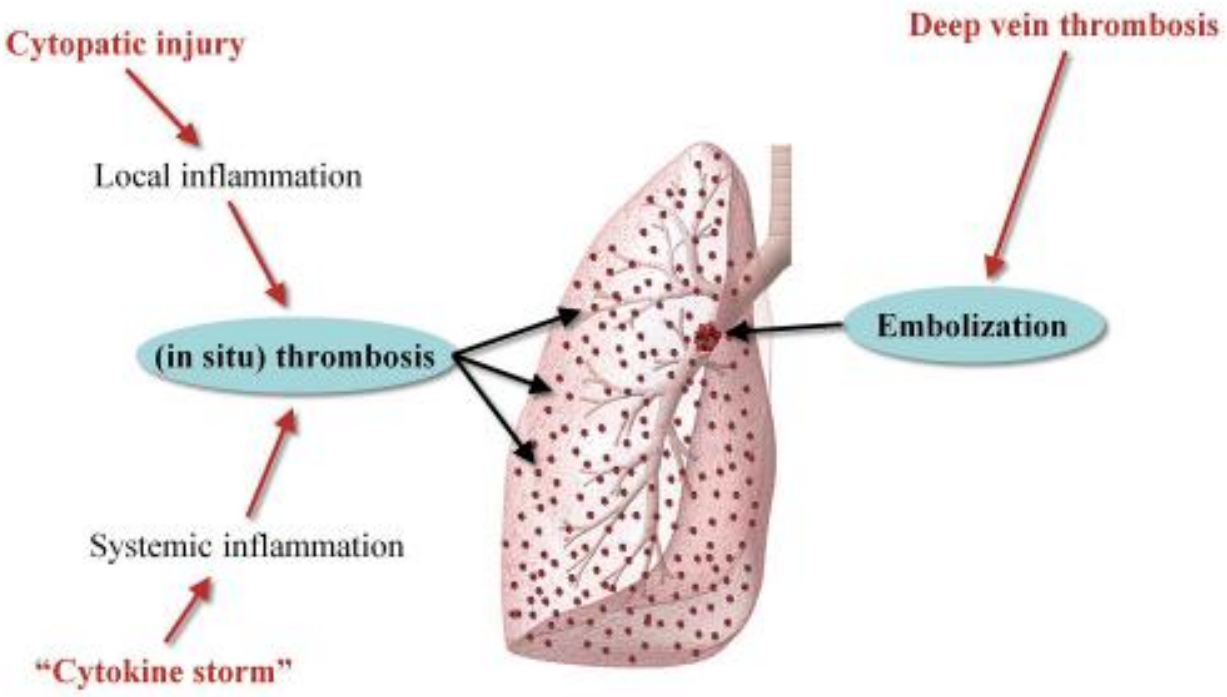
Wat is de plaats van tromboseprofylaxe bij COVID-19 patiënten op de verpleegafdeling?

Aanbeveling

Geef antistolling aan patiënten met COVID-19 op de verpleegafdeling en overweeg hierbij een standaard profylactische of intermediaire dosis LMWH, omdat de huidige bewijslast geen overtuigende meerwaarde aantoont van therapeutische antistolling.

Richtlijn antitrombotisch beleid

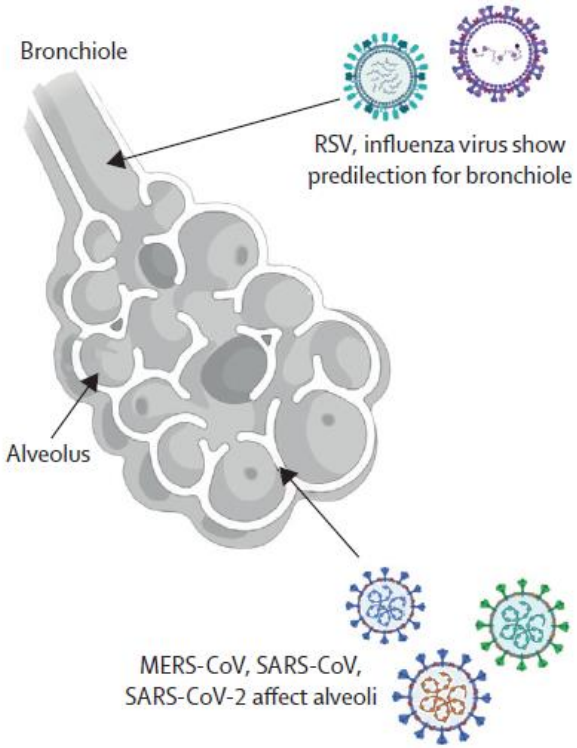
Ontstaan van longtrombose



Lippi g, Semin Thromb Hemost 2022

Virussen en luchtwegen

- RS virus en influenza infecteren bronchioli
- MERS/SARS-CoV infecteren alveoli
- Arteriolen, capillairen en venulaire netwerk rondom aangedane alveolus hebben immuun-reactie



McGonagle D, Lancet 2021

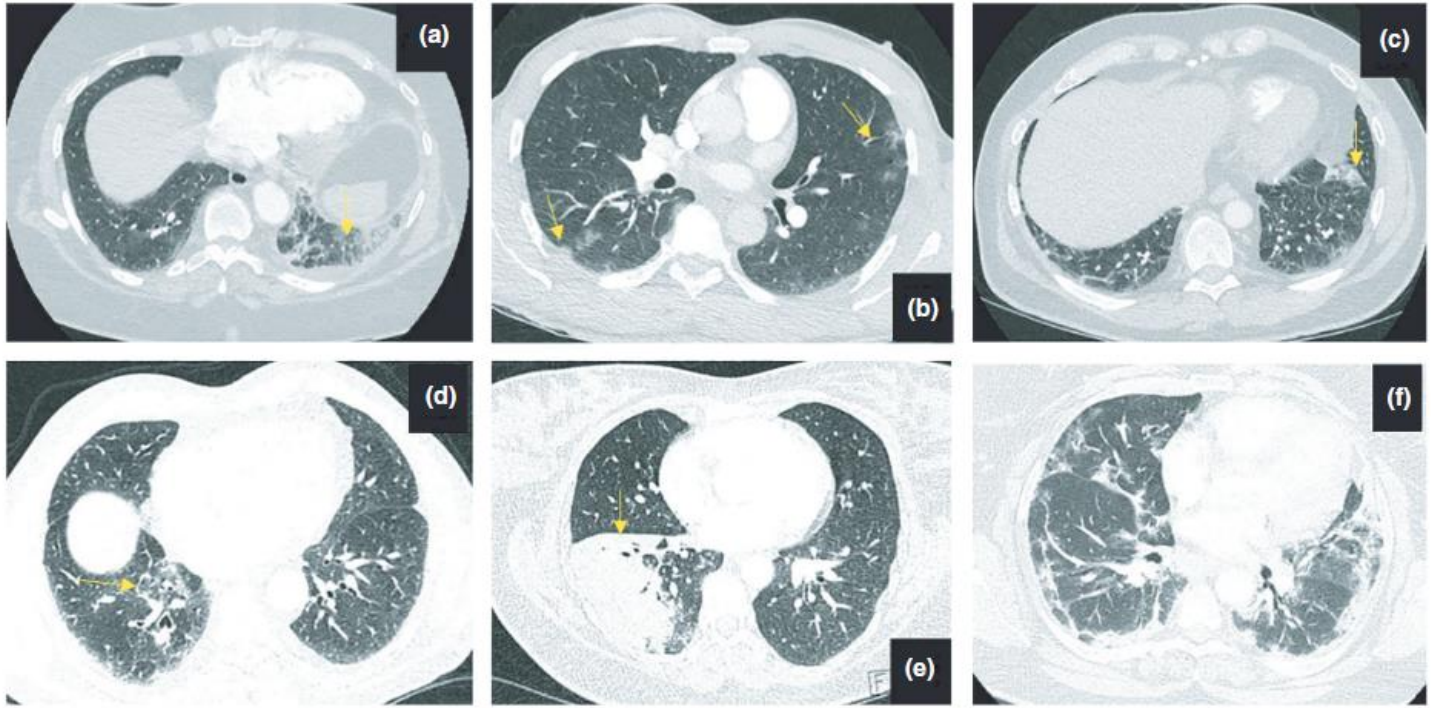
COVID-19

Erasmus MC

- Thoracale pijn veel voorkomende presentatie COVID-19
- Op CT typische afwijkingen (ground glass opacities)
- Typische eerste afwijkingen op CT zijn perifeer gelegen

Ground glass opacities bij COVID-19

Erasmus MC



Harrison S, J Int Med 2021

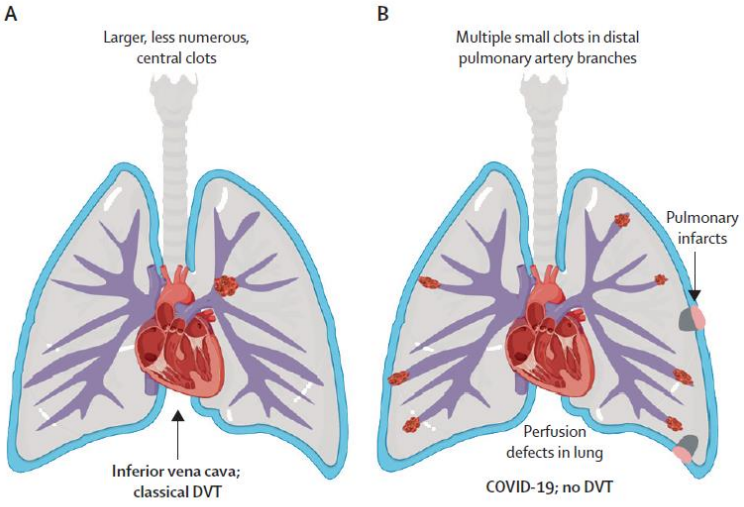
COVID-19

Erasmus MC

- Thoracale pijn veel voorkomende presentatie COVID-19
- Op CT typische afwijkingen (ground glass opacities)
- Typische eerste afwijkingen op CT zijn perifeer gelegen

Zijn deze afwijkingen gerelateerd aan trombose van capillaire netwerken en aangedane microcirculatie?

- 23 COVID-19 patiënten
- 178/460 segmentele art aangedaan
- allemaal in gebied met ground glass opacities
- geen DVT



Van Dam L, Thromb Res 2020,
McGonagle D, Lancet 2021

Longembolie bij COVID-19

Erasmus MC

Risicofactoren voor longembolie in COVID-19

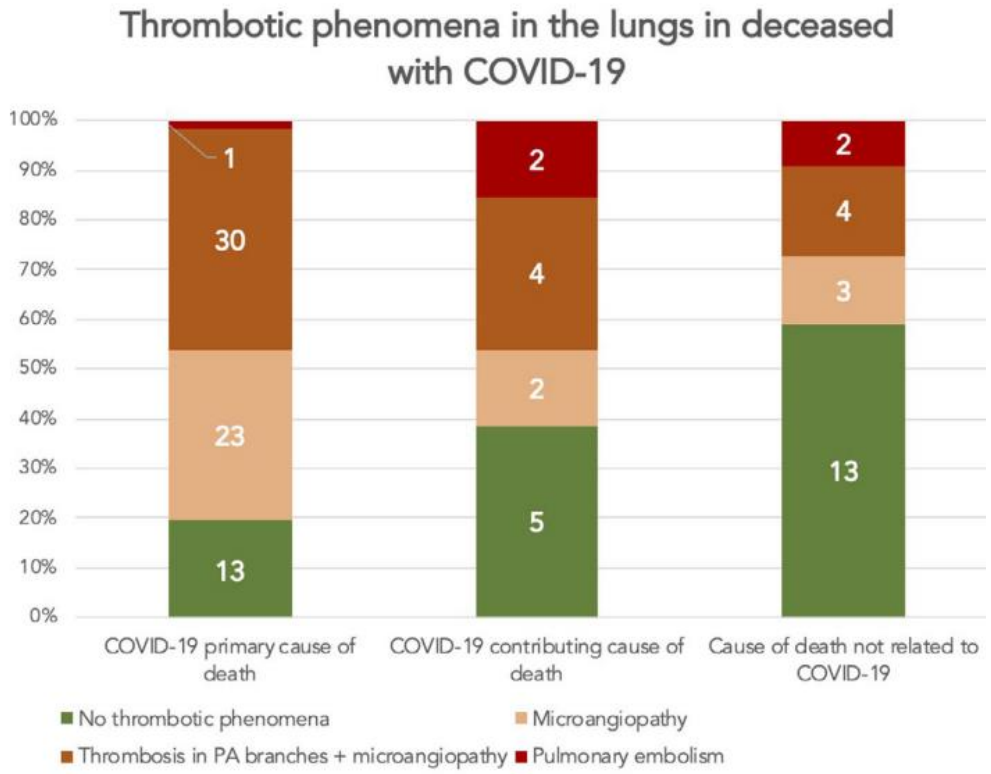
Systematische review en meta-analyse van 27 studies

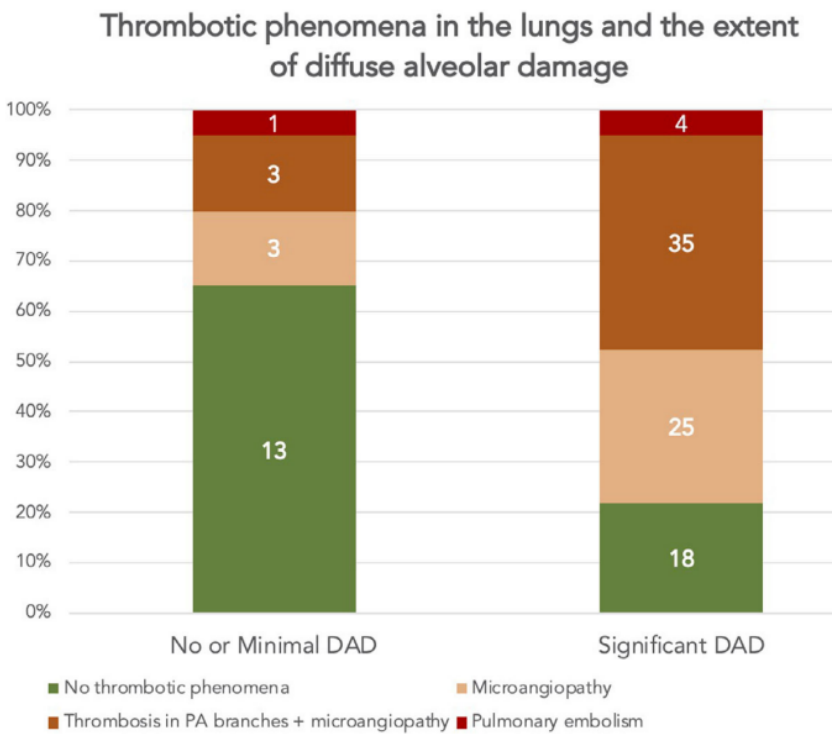
Uitkomsten:	OR (95% CI)
Man	1.49 (1.26-1.76)
BMI >30	1.37 (1.03-1.82)
Beademing	3.34 (1.90-5.86)
ICU	2.65 (1.48-4.74)
>50% parenchym-schade op CT	1.92 (1.43-2.58)

Cui L, Int J Infect Dis 2021

post-mortem studie

Erasmus MC





Romanova E, J Int Med 2021

longvascularisatie

Erasmus MC

Long parenchym ontvangt zuurstof via:

1) direct via alveoli
2) pulmonale arteriële circulatie (arteriolen, capillairen)
3) bronchiale arteriële circulatie (cruciaal voor long parenchym)

McGonagle D, Lancet 2021

longvascularisatie

Long parenchym ontvangt zuurstof via:

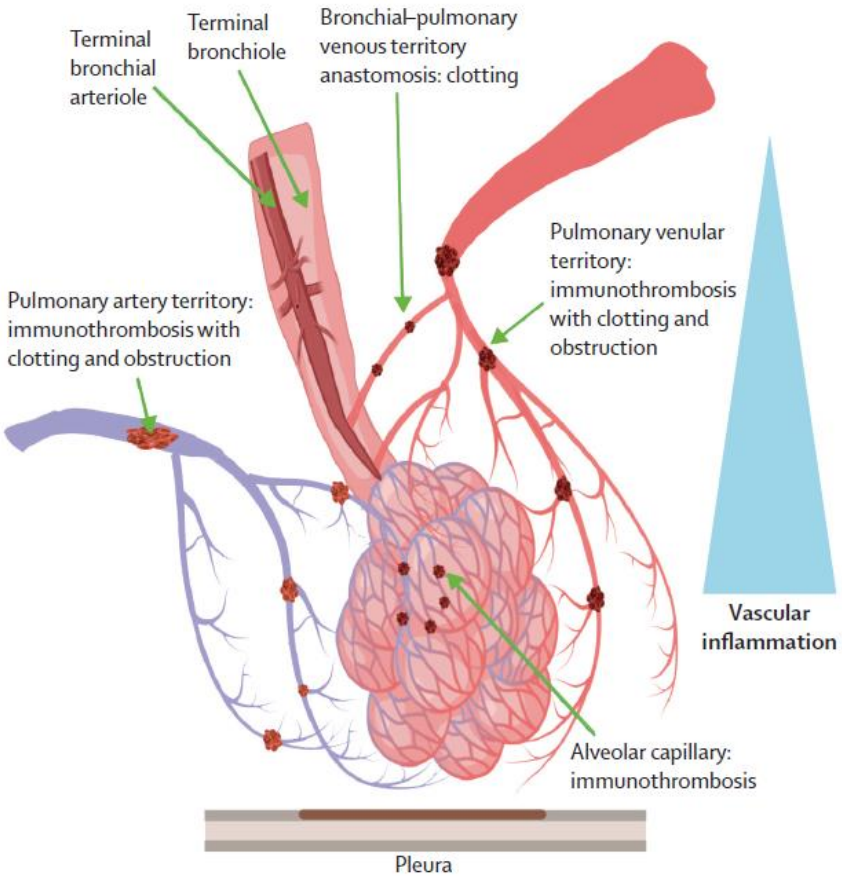
1) direct via alveoli
2) pulmonale arteriële circulatie (arteriolen, capillairen)
3) bronchiale arteriële circulatie (cruciaal voor long parenchym)

Klassieke longembolie;	pulmonale arteriële circulatie geblokkeerd
COVID-19;	alle drie betrokken?

McGonagle D, Lancet 2021

Long parenchym ontvangt zuurstof via:

1) direct via alveoli
2) pulmonale arteriële circulatie
3) bronchiale arteriële circulatie



McGonagle D, Lancet 2021

In situ trombose

Ontstaan mogelijk door

- Immunotrombose
- endothelitis

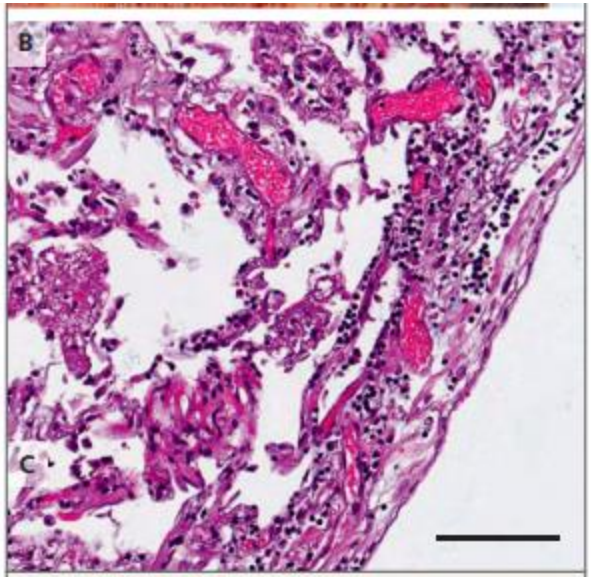


Figure 1. Lymphocytic Inflammation in a Lung from a Patient Who Died from Covid-19.

The gross appearance of a lung from a patient who died from coronavirus disease 2019 (Covid-19) is shown in Panel A (the scale bar corresponds to 1 cm). The histopathological examination, shown in Panel B, revealed interstitial and perivascular predominantly lymphocytic pneumonia with multifocal endothelialitis (hematoxylin–eosin staining; the scale bar corresponds to 200 μm).

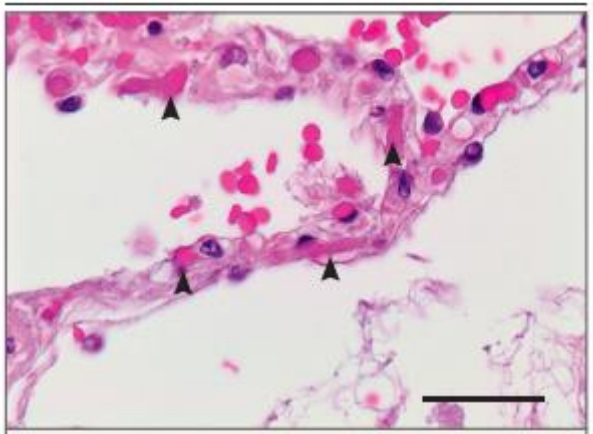


Figure 2. Microthrombi in the Interalveolar Septa of a Lung from a Patient Who Died from Covid-19.

The interalveolar septum of this patient (Patient 4 in Table S1A in the Supplementary Appendix) shows slightly expanded alveolar walls with multiple fibrinous microthrombi (arrowheads) in the alveolar capillaries. Extravasated erythrocytes and a loose network of fibrin can be seen in the intraalveolar space (hematoxylin–eosin staining; the scale bar corresponds to 50 μm).

Ackermann M, NEJM 2020

immunotrombose

Erasmus MC

Received: 30 November 2017 | Accepted: 17 April 2018

DOI: 10.1002/rth2.12109

REVIEW ARTICLE

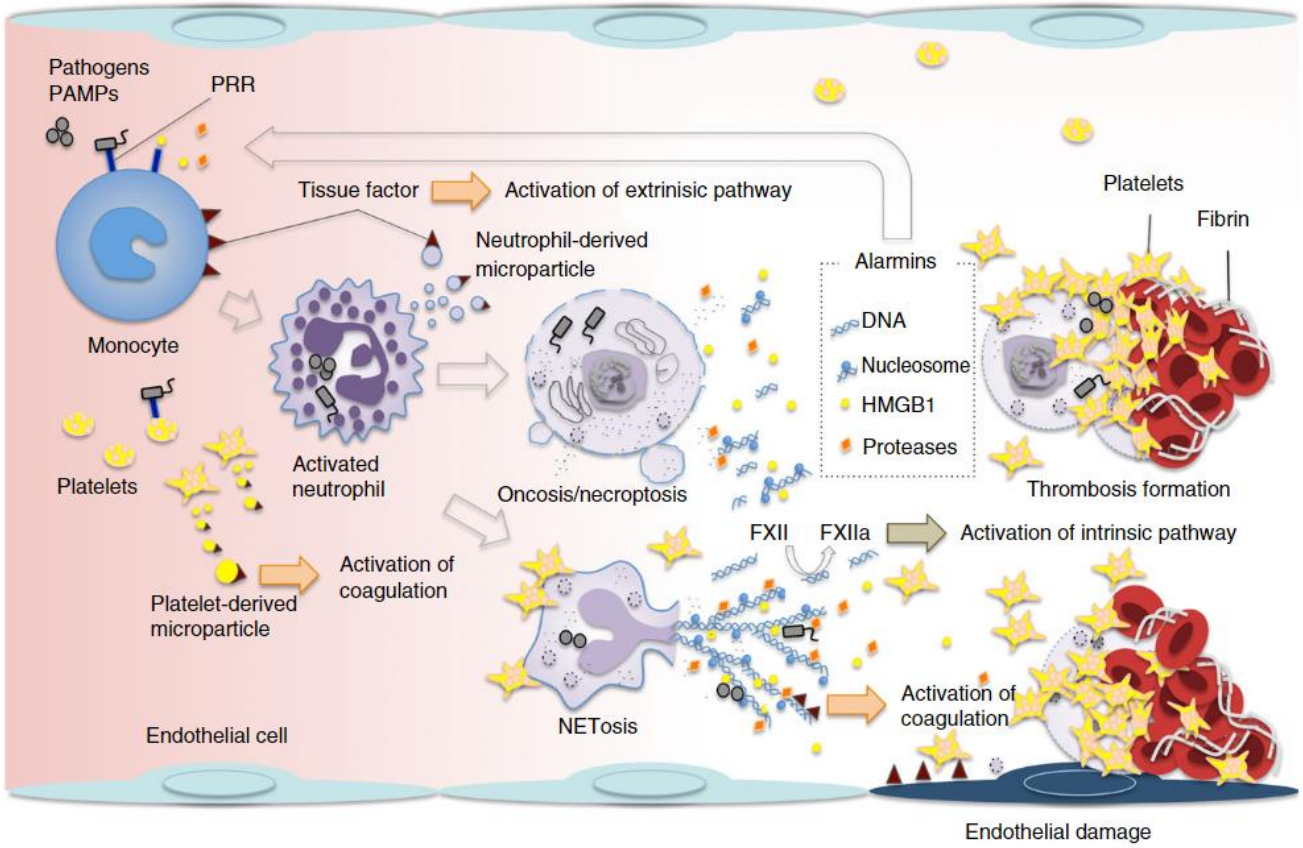
rpth

The coagulation system in host defense

Silvio Antoniak PhD

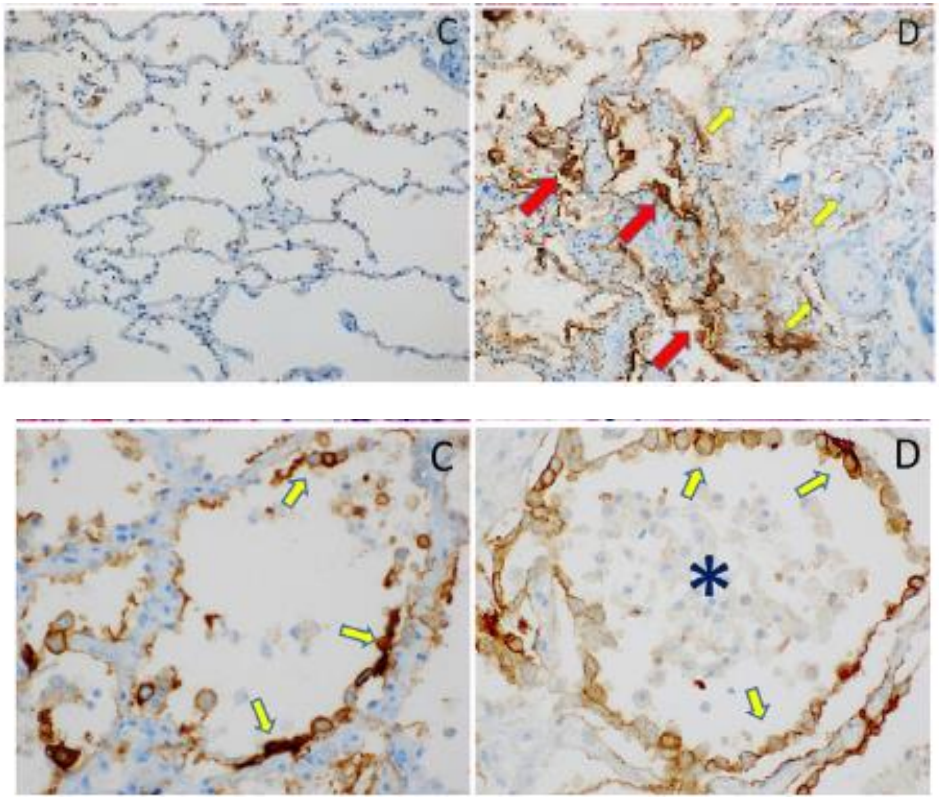
- Hemostase geactiveerd tijdens infecties
- Onderdelen van hemostase interacteren met immuunsysteem
- Activatie hemostase
  - limiteert disseminatie van pathogenen
  - bevordert eliminatie van pathogenen
- Overactivatie kan leiden tot bloedingen of tromboses

immunotrombose



Ida T JTH 2018

TF expressie in COVID-long



C = controle
D = COVID-19 patient

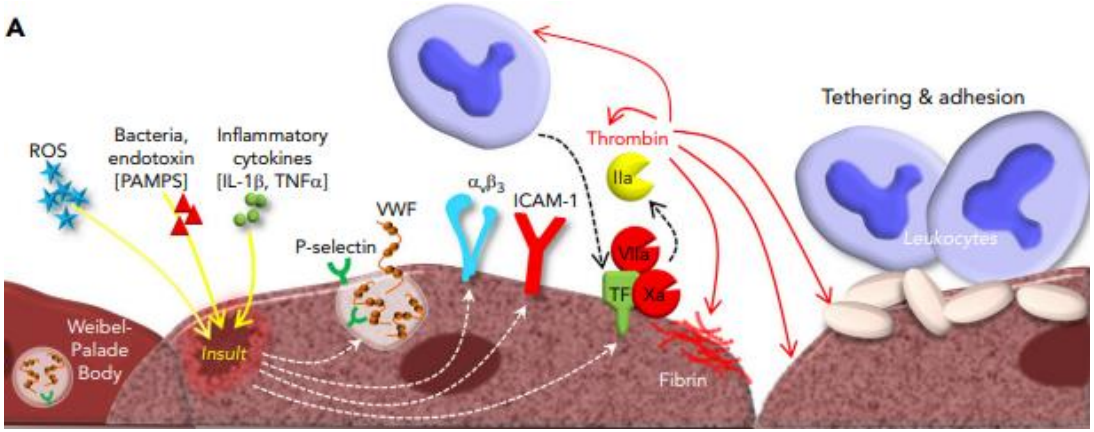
Toegenomen TF expressie in SARS-CoV2 aangedane epitheliale cellen

Franschetti EclinMed 2021

Endothelitis; protrombotisch en proinflammatoir

Activatie endotheel

- expressie adhesiemoleculen (bv VWF, P-selectine) → aantrekken trombo's en leuco's
- expressie TF → trombinegeneratie

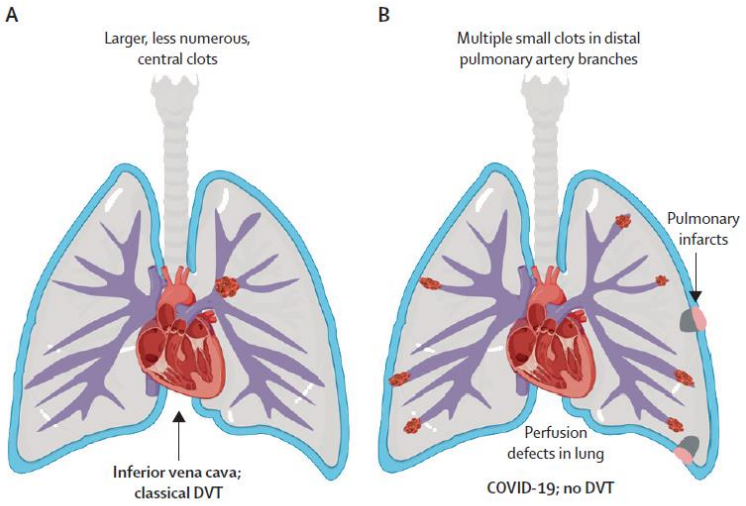


Jackson S, Blood 2019

onderzoek:

onderscheid maken tussen

- *In situ* trombose in long
- “klassieke” veneuze trombose



Centrale hypothese

Dutch COVID & Thrombosis Coalition

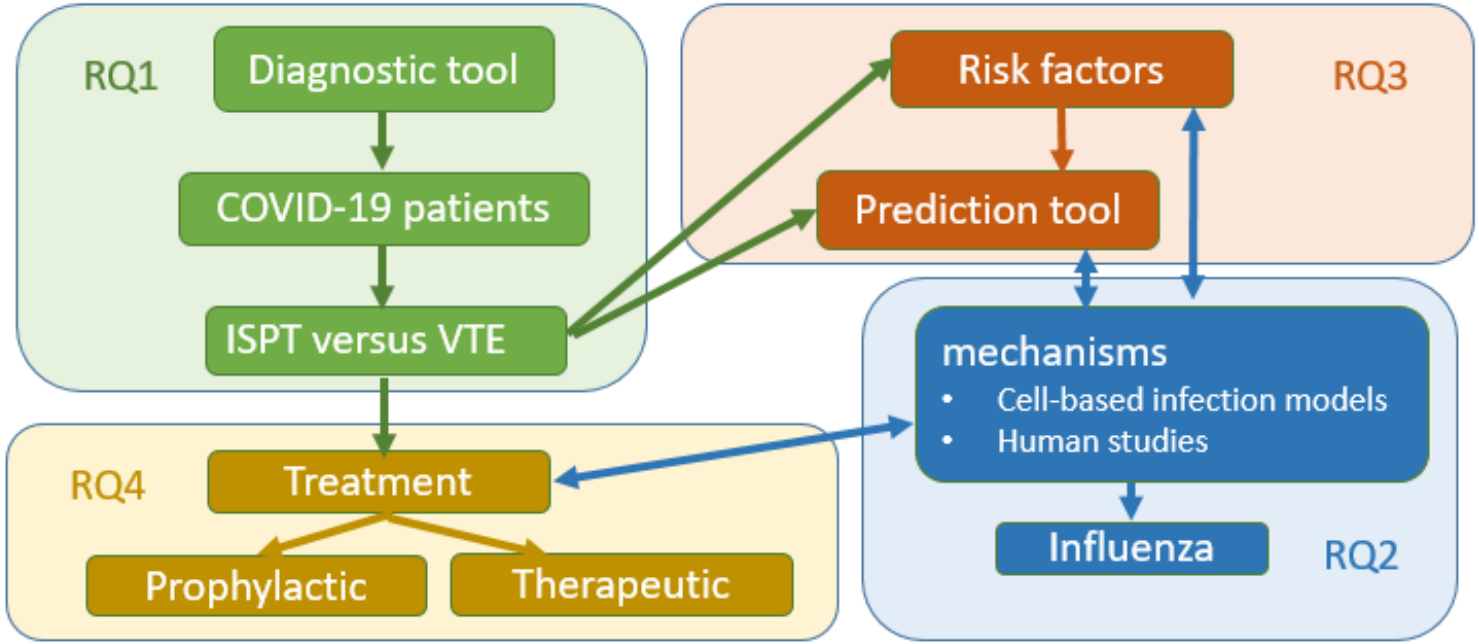
1) In situ pulmonary thrombosis (ISPT), meer dan VTE/ PE, is verantwoordelijk voor een substantieel deel van de trombotische complicaties in COVID-19

2) Het onderliggend mechanisme verschilt tussen beide condities: patienten met ISPT hebben een meer uitgesproken hyper-inflammatoir phenotype ivm patienten met VTE.

onderzoeksvragen

Erasmus MC
Dutch COVID & Thrombosis Coalition

1) Hoe kunnen we ISPT en VTE diagnosticeren en van elkaar onderscheiden in COVID-19 patients?
2) Wat zijn de onderliggende mechanismen van ISPT en VTE?
3) Wat zijn risicofactoren voor ISPT of VTE en kunnen we voorspellen welke patient ISPT of VTE ontwikkelt?
4) Wat is de impact van huidige prophylaxe op het ontstaan van ISPT en VTE, en wat is de impact van de huidige therapeutische behandeling van tromboses op mortaliteit, recidief trombose, bloedingen en lange termijn morbiditeit in COVID-19 patienten met ISPT of VTE?



Dr MJHA Kruip;	PI Caging the dragon and current application
Prof dr ECM van Gorp;	current WP2-leader and RQ2
Prof Dr H ten Cate;	current WP3-leader and RQ4, involved in RQ2/3
Prof dr SC Cannegieter;	current WP4-leader and RQ3, involved in RQ1/4
Dr FA Klok;	current WP5-leader and RQ1, involved in RQ3/4
Prof dr A Vonk Noordegraaf:	co-applicant current project, involved in RQ1/2
Prof dr NP Juffermans;	co-applicant current project, involved in RQ1/2
Dr HA Gietema;	PI radiology consortium involved in RQ1
Dr J von der Thüsen;	PI pathology consortium involved in RQ1/2

conclusie

Erasmus MC

- Coronavirus is nog steeds aanwezig
- COVID-19 patienten hebben vaak tromboses
- In situ trombose in long veel voorkomend
- Ontstaat als reactie op locale endotheel activatie en inflammatie, immunotrombose
- Onderzoek naar diagnostiek en behandeling van in situ longtrombose

Veel dank

WP/RQ-leaders

Coen Maas (UMCU)

Eric van Gorp (Erasmus MC)

Hugo ten Cate (MUMC+)

Suzanne Cannegieter (LUMC)

Erik Klok (LUMC)

Nicole Juffermans (OLVG, AmsterdamUMC)

Anton Vonk (AmsterdamUMC)

Jan von der Thusen (Erasmus MC)

Hester Gietema (MUMC+)

Erasmus MC:

Chantal Visser

Moniek de Maat

Judith de Vries

Frank Leebeek

Rik Endeman

Merel Hellemons

Julia Berentschot

Contributors

Dutch COVID & Thrombosis Coalition

AmsterdamUMC
Amphia ziekenhuis
Argos zorggroep
Erasmus MC
Farmadam
Flevoziekenhuis
Gelderse Vallei
Ikazia ziekenhuis
st Jansdal ziekenhuis
LUMC
MUMC+
Maxima medisch centrum
UMCU
Medisch centrum Twente

Radboud
Zaans Medisch centrum
Reinier de Graaf gasthuis
Rijnstate
Rode Kruis ziekenhuis
Sanquin
St Fransiscus Gasthuis & Vlietland ziekenhuis
Jeroen Bosch ziekenhuis
Zuyderland ziekenhuis
Synapse research instituut
Tergooi ziekenhuis
Medisch centrum Leeuwarden
Wilhemina ziekenhuis Assen

AtalMedial
Star-shl
Saltro
TD Leiden
TD Elkerliek

Erasmus MC