Maastricht University

Unraveling hypercoagulability in covid-19 and optimizing vte management in the frail nursing home population

Citation for published version (APA):

Brüggemann, R. R. A. G. (2023). *Unraveling hypercoagulability in covid-19 and optimizing vte management in the frail nursing home population*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20230404rb

Document status and date:
Published: 01/01/2023

DOI:
10.26481/dis.20230404rb

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 15 May. 2024

Nederlandse samenvatting

Eind December 2019 wordt in een ziekenhuis in China de eerste patiënt opgenomen met een pneumonie van onbekende origine. Later wordt bekend dat de oorzaak ligt in een RNA-bèta coronavirus, het SARS-CoV-2 virus, dat COVID-19 veroorzaakt. Op dat moment is er al sprake van de, inmiddels uitgebreid bekende, COVID-19 pandemie. In Maart 2020, gelijktijdig met het officieel tot pandemie verklaren door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), wordt in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) de eerste patiënt met COVID-19 opgenomen. Er is dan nog maar weinig bekend over de klinische presentatie, behandelmogelijkheden en complicaties van deze nieuwe ziekte. Al snel wordt in ieder geval duidelijk dat COVID-19 zich op heel uiteenlopende manieren kan presenteren. Sommige patiënten hebben vrijwel geen klachten en herstellen voorspoedig, terwijl anderen in zeer korte tijd respiratoir insufficiënt en beademingsbehoeftig worden. Initieel is de gedachte dat deze achteruitgang wordt veroorzaakt door een toename van de COVID-19 gerelateerde intrapulmonale afwijkingen. Al snel blijkt dat, bij een significant deel van de patiënten, deze achteruitgang toe te schrijven is aan het ontstaan van longembolieën.

Niet toevallig verschijnen gelijktijdig de eerste studies die een zeer hoge incidentie van trombo-embolische complicaties (zowel arterieel als vasculair), zoals longembolieën, herseninfarcten en hartinfarcten laten zien. Er wordt daarom geadviseerd laagdrempelig CT-angiografie van de longen te verrichten bij patiënten met COVID-19 die respiratoir verslechteren, om eventuele longembolieën tijdig te kunnen behandelen. Omdat longembolieën zowel ernstige morbiditeit alsook mortaliteit veroorzaken, en er tot dan toe weinig bekend is over de ernst, frequentie en optimale behandelwijze van longembolieën bij patiënten met COVID-19 besteden we in dit proefschrift aandacht aan o.a.;

- Het in kaart brengen van de incidentie van longembolieën bij patiënten met COVID-19 met respiratoire achteruitgang op verschillende ziekenhuisafdelingen (spoedeisende hulp, reguliere verpleegafdeling en intensive care)
- Het in kaart brengen van de hypercoagulabiliteit middels tromboelastometrie (ROTEM)
- Het effect van anticoagulantia op COVID-19 gerelateerde mortaliteit binnen de oudere populatie en in het bijzonder kwetsbare ouderen in de verpleeghuissetting

Tot slot wordt er ook aandacht besteed aan de farmacologische preventie van veneuze trombo-embolieën in de verpleeghuissetting.

Initieel wordt er vooral onderzoek gedaan binnen de ernstigst zieke patiënten met COVID-19, namelijk die op de intensive care (IC). Voordat patiënten op de IC terecht komen zullen zij eerst respiratoir achteruitgaan; longembolieën kunnen hierbij een rol spelen. Daarom onderzochten wij hoe vaak longembolieën voorkomen bij patiënten met COVID-19 die respiratoir achteruitgaan, maar dan op verschillende afdelingen

(spoedeisende hulp (SEH), reguliere verpleegafdeling, intensive care). Patiënten ondergingen een CT-angiografie van de longen op het moment dat ze voldeden aan de, door ons vooraf opgestelde, criteria voor respiratoire achteruitgang. Het viel op dat bij een zeer groot aantal patiënten, die respiratoir verslechterden, longembolieën werden vastgesteld, namelijk in 26% van de patiënten op de SEH, 33% van de patiënten op de reguliere afdeling en 77% van de patiënten op de IC. Wij onderzochten ook nog of de ernst van de COVID-19 gerelateerde intrapulmonale longafwijkingen op de CT-scan samenhing met de frequentie van het voorkomen van longembolieën; dit bleek niet het geval te zijn. Ons onderzoek resulteerde in een ziekenhuis brede richtlijn waarbij alle patiënten met COVID-19 met onverklaarde respiratoire achteruitgang zeer laagdrempelig een CT-angiografie van de longen ondergingen.

Om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van de trombo-embolische complicaties in patiënten met COVID-19 hebben we onderzoek gedaan naar mogelijke afwijkingen in de bloedstolling binnen deze patiëntengroep. We wisten dat reguliere bloed-stollingstesten, zoals die in de kliniek vaker gebruikt worden, bij patiënten met COVID-19 verassend weinig afwijkingen lieten zien. Middels ROTEM wordt met behulp van een grafische weergave inzicht verkregen in de vorming en afbraak van bloedstolsels. Met verschillende tests kunnen specifieke delen van het stollingssysteem worden geanalyseerd. Wij verrichtten 2x per week ROTEM bij 36 IC patiënten om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van bloedstolsels en de eigenschappen van deze stolsels binnen deze patiëntengroep. Wij zagen dat de maximale sterkte van de bloedstolsels binnen de IC-patiënten veel groter was dan normaal gesproken en dit bleef gedurende de hele follow-up periode van zes weken zichtbaar. Bovendien was de afbraak van bloedstolsels ernstig vertraagd, in maar liefst 56% van de metingen was de afbraak zo vertraagd dat we de precieze afbraak tijd niet konden meten. Concluderend was er dus sprake van een verhoogde stollingsneiging en verminderde stollingsafbraak, welke gedurende zeker 6 weken bleef bestaan, onafhankelijk van de gegeven antistollingsmedicatie.

Met het oog op het grote aantal trombo-embolische complicaties en de verhoogde stollingsneiging deden wij binnen verschillende patiëntenpopulaties onderzoek naar het effect van pre-existent gebruik van anticoagulantia op de COVID-19 gerelateerde mortaliteit in de eerste COVID-19 golf in Nederland. Ten eerste deden we onderzoek binnen de Nederlandse patiënten die orale anticoagulantia ontvingen vanwege atriumfibrilleren. Tevens onderzochten wij binnen de verpleeghuispopulatie of pre-existent gebruik van antistolling zou zorgen voor een lagere COVID-19 gerelateerde mortaliteit.

Het doel van het eerste onderzoek was onderzoeken of gebruik van anticoagulantia de overleving van patiënten met COVID-19 verbetert. We vergeleken oversterfte veroorzaakt door de eerste COVID-19 golf binnen de algemene Nederlandse populatie,

de patiënten die antistolling ontvingen vanwege atriumfibrilleren, met een chronisch zieke populatie ter vergelijking. Hiervoor kozen wij een populatie van patiënten met diabetes. Wij zagen dat er in alle drie de populaties oversterfte te zien was tijdens de eerste COVID-19 golf. De hoeveelheid oversterfte was echter significant kleiner binnen de groep patiënten met atriumfibrilleren en antistolling (23%) ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie (33 %) en de populatie diabetespatiënten (37%). Wij concludeerden dan ook dat het pre-existente gebruik van anticoagulantia mogelijk een beschermend effect heeft op de COVID-19 gerelateerde mortaliteit op populatieniveau.

Het tweede onderzoek vond, zoals eerder gezegd, plaats binnen de verpleeghuispopulatie. Wij onderzochten of pre-existent gebruik van antistolling zou zorgen voor een lagere COVID-19 gerelateerde mortaliteit binnen de verpleeghuis-populatie. Wij vonden allereerst een zeer hoge mortaliteit (47,5%) gedurende de eerste COVID-19 golf in de onderzochte verpleeghuispopulatie. Alhoewel niet statistisch significant, zagen we een trend richting een lagere mortaliteit bij verpleeghuispatiënten die antitrombotische therapie gebruikten. Andere studies naar de mortaliteit bij pre-existent gebruik van antitrombotische therapie binnen de oudere kwetsbare (verpleeghuis) populatie lieten wisselende resultaten zien. Het betrof echter veelal kleine studies van matige kwaliteit, dit onderstreepte nogmaals hoe onderbelicht de oudere verpleeghuispopulatie is in wetenschappelijk onderzoek.

Gedreven door het onderzoek in de verpleeghuissetting keken we tot slot met behulp van een systematisch literatuuronderzoek naar bestaande richtlijnen, aanbevelingen en eventuele andere studies omtrent de preventie van trombo-embolische complicaties bij verpleeghuispatiënten. Dit omdat ziekenhuisrichtlijnen niet zomaar gebruikt kunnen worden binnen de verpleeghuissetting vanwege het grote verschil in patiënt-karakteristieken. Uit ons systematisch literatuuronderzoek, dat zich richtte op de effectiviteit van primaire farmacologische tromboseprofylaxe bij verpleeghuis-patiënten, bleek een opvallend gebrek aan richtlijnen, maar er bestond zelfs geen echte literatuur met kwantitatieve data. Ondanks dat het gaat om een zeer grote groep patiënten, bleek de huidige literatuur verassend genoeg enkel het voorschrijfpatroon in verschillende verpleeghuizen te evalueren. Dit, zonder dat wij bewijs voor, of zelfs onderzoek vonden over, de effectiviteit en veiligheid van primaire farmacologische preventie. Wij concludeerden dan ook dat er vervolgonderzoek nodig is om te onderzoeken of primaire farmacologische trombose preventie daadwerkelijk veilig en effectief is binnen de verpleeghuispopulatie.

Samenvattend heeft dit proefschrift bijgedragen aan het begrijpen, en beter in kaart brengen, van de trombo-embolische complicaties van COVID-19. Dit geldt zowel voor patiënten die opgenomen zijn in het ziekenhuis, de algemene populatie, als de verpleeghuispopulatie. Nu inmiddels de zoveelste COVID-19 golf gepasseerd is, en COVID-19 steeds meer een continuüm wordt dat onderdeel is van de samenleving

wordt pas duidelijk wat de impact van COVID-19 is geweest en wellicht ook zal blijven. Dit onderstreept het belang van het onderzoek dat in dit proefschrift is gepresenteerd, en ook van de voorgestelde vervolgonderzoeksvragen. Onze initiële focus voor vervolgonderzoek zal liggen op onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van primaire farmacologische trombosepreventie binnen de verpleeghuispopulatie.