

Arteriell trombos i samband med Covid-19 - svar på inkommen fråga

För HTA Skåne:

Jan Holst; överläkare, docent, processansvarig

Sophia Frantz; överläkare, med dr

Kristina Arnebrant; informatiker, fil dr

Karin Sandqvist; informatiker

Extern granskare:

Peter Svensson, professor, Koagulationsmottagningen, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Publikationsdatum:

Inledning

Även om Covid-19 huvudsakligen är en luftvägssjukdom har det frekvent rapporterats om påverkan på hemostasen. Framförallt gäller detta venös tromboembolism. Nyligen har nationella SBU¹, den regionala HTA-enheten Camtö² och engelska CEBM³ utkommit med sammanfattningar i ämnet.

De arteriella tromboserna är mindre väldokumenterade än de venösa. Arteriella tromboser har angivits kunna förekomma både som debutsymptom vid Covid-19 och som ett delfenomen under pågående infektion och dessutom under sjukdomens konvalescensfas. I en större IVA-kohort med Covid-19-patienter har incidensen för arteriella tromboser rapporterats vara omkring 1/20, medan venösa tromboemboliska manifestationer förelåg hos fler än 1/4 av patienterna – trots konventionell trombosprofylax/ behandling i form av lågmolekylärt heparin⁴.

Hemostasrubbingen kan ha fatal utgång.

Detta är bakgrunden till den fråga som inkommit till HTA Skåne, de detaljerade kliniska frågeställningarna redovisas i bilaga 1.

Den samlade vetenskapen avseende sambandet mellan SARS-CoV-2, Covid-19 och arteriella hemostasrubbingar är än så länge alltför otillräcklig för att kunna dra några säkra HTA-mässiga slutsatser. Men även om robust evidens än så länge saknas kvarstår de faktiska kliniska problemen.

Föreliggande dokument skall därför ses som ett försök att vara frågeställaren behjälplig genom att:

- peka på vissa patofysiologiska observationer,
- ange beskrivande fallserier och översikter för olika organsystem som drabbats av arteriella tromboser,
- kortfattat redovisa huvudspåren kring aktuella koagulationsprover och dess utfall,
- ge infallsvinklar på profylax och terapi vid misstanke eller manifesterad arteriell hemostasrubbing vid Covid-19.

Dokumentet bygger på en sonderande litteratursökning och genomgång av utvalda publikationers referenslista. Någon systematisk relevans- eller kvalitetsutvärdering av litteraturen är inte genomförd. Den använda sökstrategin och dess resultat redovisas i bilaga 2.

Patofysiologi

Med tanke på att Covid-19 är en ny sjukdom är det knappast förvånande att de patofysiologiska mekanismerna för hemostasrubbingen är ofullständigt utredda och förstådda. Det är dock välbekant att vissa virusinfektioner regelmässigt leder till hemostasrubbingar som kan medföra såväl blödning som trombos⁵.

Alltmer talar idag för att angiotensin-2 receptorn (ACE2) spelar en avgörande roll vid Covid-19. Ett stort antal av kroppens olika celltyper exponerar denna receptor, exempelvis celler i lungor, hjärta, njurar och kärlens endotelceller. SARS-CoV-2 använder ACE2-receptorn som funktionell ingång i kroppen⁶ och viruset replikerar sig i dessa celler⁷. Tillsammans med den inflammatoriskt medierade så kallade cytokinstormen⁸ blir endotelet inflammerat och en endotelit bildas. Inflammationen leder till ökad luminal exponering av det transmembranösa proteinet Tissue Factor (vävnadstromboplastin). Proteinet är normalt inte exponerat på endotelets luminala del, men väl i andra delar av kärnväggen, såsom i adventitia, där det alltid finns. Den fritt cirkulerande koagulationsfaktorn VIIa har hög affinitet för Tissue Factor och vid dess komplexbindning utgör de tillsammans starten på den sekventiella koagulationskaskaden. Denna avslutas med att trombin klyver fibrinogen till fibrin som sedan tvärbinds och en trombotisk plugg har bildats. Hela denna fysiologiska process och hur proppen löses upp igen är endogent reglerad via ett flertal feedback-loopar⁹. Inflammationen leder även till en uppreglering av von Willenbrand faktorn och faktor VIII samt en nedreglering av proteoglykaner och trombomodulin, vilket förskjuter koagulationen tydligt åt prokoagulation.

Andra effekter av endoteliten är en ökad vasokonstriktion med påföljande flödeshämmning och ischemi¹⁰. Vidare är det visat att en väsentlig andel av patienterna kan få ytterligare en påspädning av sitt prokoagulanta tillstånd genom ett sekundärt antifosfolipidsyndrom till följd av sjukdomen¹¹.

Sammanfattningsvis: Vid en SARS-CoV-2 infektion utvecklas en endotelit. Det sker en upp- och nedreglering av olika endotelbundna koagulations-komponenter vilket medför en förskjutning mot prokoagulation. De endogena reglersystemen för koagulationen kan inte svara på det massiva prokoagulanta stimulit. Inflammationen i kärnväggen leder även till en vasokonstriktion. Vidare ses stundtals ett antifosfolipidsyndrom. Tillsammans med, sannolikt ännu fler icke identifierade faktorer i cytokinstormen, leder detta till den påtagligt ökade risken för trombotisering vid Covid-19.

Publikationer om arteriell trombos från olika organsystem

Stroke vid Covid-19

Associationen mellan Covid-19 och stroke är den arteriella trombosmanifestation som hittills har dokumenterats i störst utsträckning. Historiskt har man även sett en association mellan storkärlsstroke och infektioner med SARS-CoV-1¹². Även andra virusinfektioner, exempelvis influensavirus¹³, har varit associerade med komplicerande stroke.

Från större delen av världen har nu fallserier avseende samband mellan Covid-19 och stroke beskrivits. Tillika har de första översiktsartiklarna på detta tema publicerats^{6,14,15}.

Det huvudsakliga vetenskapliga bekymret med fallserier är, som bekant, frånvaron av en kontrollgrupp. Helt nyligen har det publicerats en nordamerikansk fallserie där man använt sig av historiska kontroller från influensa A/B-patienter och jämfört dessa med Covid-19-patienter avseende stroke¹⁶. Efter att ha korrigerat för ett flertal möjliga förväxlingsfaktorer visade det sig att risken för att Covid-19 kompliceras av (eller debuterar med) stroke är drygt sju gånger så stor som risken vid influensa A/B. I denna studie var prevalensen för stroke mellan 1 och 2% vid Covid-19.

Koronar ischemi

Även här har de första översiktsartiklarna börjat komma. I en sammanställning på knappt 12 000 patienter från 26 fallserier med fler än 100 patienter i varje, visar Bavishi et al., att prevalensen för myokardskada, definierad som stegrade hjärtspecifika biomarkörer, är omkring 1/5 av Covid-19 patienterna⁸. Man bör dock ha i åtanke att inte alla dessa patienter har stegrade biomarkörer till följd av koronar trombotisering och ischemi. Exempelvis kan även arytmier, hjärtinsufficiens, kärlspasm och myokarditer leda till en sådan stegring. Utifrån fallserier är det dock väldokumenterat att ST-höjningsinfarkt skulle kunna vara primärt utlöst av Covid-19. Man har noterat att dessa infarkter kan förekomma med eller utan angiografisk identifiering av någon symptomgivande stenos¹⁷⁻²⁰.

Perifer ischemi

Dryga dussintalet tromboemboliska fallbeskrivningar har publicerats inom fältet. Trombotiseringen/emboliseringen kan drabba såväl kroppens större artärer^{21, 22} som de mindre²³. Ischemiska manifestationer är rapporterade både från de övre^{24,25} och de nedre extremiteterna^{26,27}. Vad som styrker att detta inte tillfullo primärt är en aterosklerotisk manifestation är att detta har rapporterats från tidigare kärldata friska individer²⁴ och att den rapporterade incidensen av akut kritisk ischemi har ökat under innevarande pandemi²⁷. Även associationen mellan gastrointestinal ischemi och Covid-19 är väldokumenterad via fallbeskrivningar från ett flertal länder²⁸⁻³⁰. I en större fallserie med patienter med verifierad Covid-19 och buksymptom vilka genomgick vidare diagnostik fann man en oförväntat stor andel (20%) med gas i tarmvägg och portalt. Detta vanligtvis så allvarliga tecken på tarmischemi föreföll mindre kliniskt allvarligt än förväntat³¹. Observationen stöds av ytterligare en fallbeskrivning³².

Aktuella koagulationsprover

Det finns inga specifika koagulationsprover för arteriell trombos, man får således nyttja de tillgängliga konventionella koagulationsproverna. Ett utmärkande drag för Covid-19 är att koagulationssystemet är aktiverat. I två metaanalyser visas det att ju mer koagulationssystemet är aktiverat desto allvarligare är sjukdomen och dess prognos^{33,34}.

Följande koagulationsprover används rutinmässigt och är vanligen tillgängliga även på jourtid och kan analyseras automatiserat och skyndsamt:

D-Dimer (koncentration)

D-Dimer bildas när tvärbundet fibrin bryts ned. Om den uppmätta plasmakoncentrationen överstiger referensvärdet 3-4 gånger får det betraktas som en tydlig indikation på att patientens koagulationssystem är aktiverat. Då halveringstiden för D-Dimer är påfallande lång, 8-10 dagar, måste man ha kännedom om att en aktuell koncentration egentligen reflekterar en ackumulation över tid. Vidare bör man ha i åtanke att det finns en mängd olika analysmetoder för D-Dimer och att tolkningen av resultat bör göras med försiktighet. Det internationella sällskapet för trombos och hemostas har framfört att, under pandemin, skulle värden överstigande 3-4 ggr referensvärdet i sig kunna vara en orsak till sjukhusinläggning, även i frånvaro andra symptom³⁵. Dock kan det vara på sin plats att,

under ordinarie omständigheter, påminna om att ett negativt D-Dimer utesluter en allvarligare tromboembolisk sjukdom, men inte det omvända.

Protrombintid, PT (sek)

Provet reflekterar den Tissue Factor/faktor VIIa-genererade koagulationen, även kallat den externa vägen. Tissue Factor tillsätts provet under standardiserade former och man mäter tiden det tar för blodet att levra sig. Vanligaste orsaken till en förlängning av tiden är warfarinbehandling. Vid allvarligare Covid-19 ses vanligen endast en måttlig förlängning av PT. Även detta koagulationsprov har uppvisat en korrelation till klinisk prognos³⁶, även om denna observation inte varit lika unison som för D-Dimer koncentrationen³⁷.

Vidare är det värt att notera att PT inte är utbytbar mot INR (International Normalized Ratio), vilken mäter kvoten mellan PT för testplasman och PT för en referensplasma.

Aktiverad partiell tromboplastin-tid, aPTT (sek)

Analysen mäter tiden för den interna och den gemensamma vägen av koagulationskaskaden och är ett mer globalt använt koagulationstest än de tidigare nämnda. Vanligaste orsaken till förlängning är heparinbehandling, blödarsjuka A/B eller antifosfolipid-antikroppar.

Covid-19 patienter har vanligen inte någon uttalad förlängning av aPTT^{37,38}, även om det har observerats, men då utan korrelation till sjukdomens allvarlighet³⁹.

Trombocyter (antal)

Trombocyterna är de mest reaktiva formade beståndsdelarna i blodet. Denna reaktivitet gör att enbart en kvantifiering av antalet inte ger en fullständig bild av dess funktion.

Funktionella analyser av trombocyter är vanskliga.

Trombocyter är en akutfas-reaktant och stiger (tillsammans med bl.a. fibrinogen, faktor VIII, von Willenbrand faktorn) således i den initiala inflammatoriska fasen. I senare och mer komplicerade förlopp kan man se att trombocyterna sjunker³⁵, sannolikt på grund av konsumtion.

Andra koagulationsanalyser

Andra koagulationsprover, såsom markörer för aktiverad koagulation, t.ex. fibrinogen, faktor Xa-aktivitet, faktor VIII, von Willenbrand faktorn, är vanligen inte tillgängliga under jourtid varför dessa har lämnats utanför denna sammanställning. Analyser som genomförs bedside (POC) eller med trombo-elastografiska metoder vid Covid-19 är fortfarande under utveckling och validering och även dessa har därför lämnats utanför sammanställningen.

Profylaktisk och terapeutisk behandling vid risk för, eller manifesterad, arteriell trombos

Det finns ännu ingen evidensbaserad behandling av arteriella tromboser vid Covid-19.

Eftersom trombin-genereringen är ökad och trombinet är så centralt i det överaktiverade koagulationssystemet är det rimligt att inrikta terapin på detta. Det är med samma logik som heparin ges både profylaktiskt och terapeutiskt vid venös tromboembolism vid Covid-19.

Antikoagulation (huvudsakligen lågmolekylärt heparin, enoxaparin) i doser mellan profylax och behandlingsdos har visat sig sänka 30-dagarsmortalitet hos IVA-patienter med tydlig koagulationspåverkan³⁶ jämfört med ingen antikoagulationsbehandling. I en konfirmerande studie med fler patienter påvisades en signifikant mortalitetsreduktion hos inläggande

patienter som fick antikoagulationsbehandling jämfört med dem som inte fick det (30 vs 63%). Man fann även att blödningskomplikationer drabbade numeriskt (men ej signifikant) fler patienter som erhöll antikoagulantia jämfört med de som inte fick det (3 vs 1,9% totalt)⁴⁰. Teoretiskt skulle heparinernas antiinflammatoriska egenskaper också kunna vara av godo i detta sammanhang och möjligen kan detta ha spelat en positiv additiv roll, förutom deras rent antikoagulativa egenskaper, för de observerade goda behandlingseffekterna.

Att extrapolera ovan refererade data från den venösa sidan till den arteriella är naturligtvis svårt och bör föregås av väl avvägda beslut. En försvårande omständighet är att befintliga studier inte är genomförda på ett optimalt sätt (vilket knappast är förvånande eller oförväntat).

I nuläget har de orala direkt verkande antikoagulationspreparaten ingen dokumenterad plats i sammanhanget.

Vidare bör man ha i minnet att trombocyterna har en mer central roll vid arteriell än vid venös trombotisering. Någon studie med en strukturerat genomförd trombocytblockering har inte publicerats. Med största sannolikhet kommer vi inom en snar framtid kunna ta del av de första studierna som studerat en modifiering av trombocytaktiviteten.

Vidare har ännu inga större väldesignade studier publicerats som specifikt riktar sig mot en inhibering av den patofysiologiskt så väsentliga endoteliten. En framgångsrik behandling av endoteliten kommer detta sannolikt påverka den framtida antikoagulations-behandlingen.

Bilaga 1 – inkommen fråga

Malmö, 200507

Covid19 fråga från Kärlkliniken till HTA Skåne

Fallbeskrivningar har rapporterat fall med haemostas rubbning vid covid19. Detta har drabbat små respektive stora kärl, såväl på artär- som på vensidan. En vanlig observation hos pat med covid19 är positiva D-Dimer talande för ett aktiverat koagulationssystem. Det är välkänt att andra virussjukdomar har en patologisk aktivering av koagulationssystemet, exvis blödarfeber även om detta är det kliniskt omvända i förhållande till vad som är beskrivet för covid19 kan det kanske tolkas som olika sidor av samma mynt.

Följande frågor har därför rests:

- Hur väl beskrivet är denna dysfunktion?
- Finns hypoteser kring patofysiologiska mekanismer?
- Hur ser förloppet ut (duration, fluktuation)?
- Vilken patientgrupp drabbas (ålder, kön, komorbiditeter)?
- Finns detta beskrivet för andra allvarliga virusinfektioner?
- När o med vad skall dessa patienter antikoaguleras?
- Skall man farmakologiskt inrikta sig på den humoral koagulationen, eller den primärt trombocytmedierade, eller en kombination av dessa
- Skall alla som opereras elektivt testas för covid19?
- Kan man identifiera eventuella riskgrupper för denna dysfunktion hos de som skrivs ut efter genomgången infektion?
 - Om så, skall dessa patienter erhålla någon typ av livsstilsråd eller överväga farmakologisk profylax (sort/dos/tid)?
- Skall speciell hänsyn tas till denna eventuella dysfunktion vid återbesök/uppföljning/profylaxbehandling?

Vänl hälsn,

Per Kjellin
sektionschef KärlCentrum, SUS-Malmö, per.kjellin@skane.se

Bilaga 2 – sökstrategi

Följande sökstrategi användes:

```
"COVID 19"[All Fields] OR "COVID 2019"[All Fields] OR "COVID*"[All Fields] OR "nCoV"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR ("novel"[All Fields] OR "new"[All Fields] OR "nouveau"[All Fields] OR "2019"[All Fields]) AND ("coronavirus*"[All Fields] OR "corona virus*"[All Fields]) AND (stroke) OR (acute choronary syndrome) OR ((stemi) OR (angina))) OR (non-stemi)) OR (ischemia)
```

Begränsat till år 2020.

Sökningen utfördes i PubMed vid två tillfällen, 20200604 och 20200526, vilket resulterade i totalt 415 träffar.

Referenser

1. SBU:s upplysningstjänst. Koagulationspåverkan vid infektion med coronavirus. 2020. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Stockholm, 2020. <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/koagulationspaverkan-vid-infektion-med-coronavirus/?pub=46588>
2. Breimer L, Li M, & Olsson L. En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behovet av antikoagulantiprofylax vid covid-19. 2020. Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro. HTA-rapport 2020:38. Region Örebro län, HTA-enheten, Camtö, 2020. https://www.regionorebrolan.se/PageFiles/1248814/Profylax%20och%20behandling%20med%20antikoagulantia%20vid%20covid-19_publication.pdf
3. Ferner RE, Levi M, Sofat R, Aronson JK. Thrombosis in COVID-19: clinical outcomes, biochemical and pathological changes, and treatments. 2020. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), 2020. [Hämtad från: <https://www.cebm.net/covid-19/thrombosis-in-covid-19-clinical-outcomes-biochemical-and-pathological-changes-and-treatments/> 2020-07-27]
4. Klok FA, Kruij 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;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
5. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J of Med Virology* 2012;84:1680–1696. doi: 10.1002/jmv.23354.
6. Choi J-Y, Lee H-K, Park JH, Cho S-J, Kwon M, Jo C, Koh YH. Altered COVID-19 receptor ACE2 expression in a higher risk group for cerebrovascular disease and ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;528:413-419. Doi:
7. Varga ZAJ, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417e1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
9. Smith SA, Travers RJ, & Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4): 326–336. doi:10.3109/10409238.2015.1050550.
10. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC & Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219:22-96. doi: 10.1111/apha.12646.
11. Tan Y-K, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap E-S, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;. Online ahead of print. doi:10.1007/s11239-020-02228-y.
12. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang B Ch, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 2004;251:1227-1231. doi:10.1007/s00415-004-0519-8.
13. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H & Elkind MSV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):456-463. doi:10.1002/acn3.545.
14. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ & Julius J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19 - systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104949. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
15. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, Caso V, Köhrmann M, Molina C, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1-14. doi:10.1177/1756286420932036.
16. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020;(Jul 2):e202730. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730.
17. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141:2113–2116. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525
18. Ueki Y, Otsuka T, Windecker S & Räber, L. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Eur Heart* 2020;41(22):2134. doi:10.1093/eurheartj/ehaa399.

19. Yolcu M, Gunesdogdu F, Bektas M, Bayirli DT & Serefhanoglu K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and simultaneous acute anteroseptal and inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr.* 2020;31:1-4. Online ahead of print. doi:10.5830-cvja-2020-016.
20. Castagna F, Cerrud-Rodriguez R, Villela MA & Bortnick AE. SARS-COV-2 infection presenting as ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;1-4. Online ahead of print. doi:10.1002/ccd.28974.
21. Fan BE, Chia YW, Sum CLL, Kuperan P, Chan SSW, Ling LM. et al. Global haemostatic tests in rapid diagnosis and management of COVID-19 associated coagulopathy in acute limb ischaemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 292-297. doi:10.1007/s11239-020-02165-w.
22. Silingardi R, Gennai S, Migliari M, Covic T & Leone N. Acute limb ischemia in COVID-19 patients: could aortic floating thrombus be the source of embolic complications? *J Vasc Surg.* 2020 Jun 16. Online ahead of print. doi:10.1016/j.jvs.2020.06.008.
23. Schultz K & Wolf JM. Digital ischemia in COVID-19 patients: case report. *Hand Surg Am.* 2020;45(6):518-22. Online ahead of print. doi:10.1016/j.jhsa.2020.04.024.
24. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie & A.Perini P. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10236):1546. doi:10.1016/S0140-6736(20)31051-5.
25. Kaur P, Qaqa F, Ramahi A, Shamoony Y, Singhal M, Shamoony F. et al. Acute upper limb ischemia in a patient with COVID-19. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020 May 13. Online ahead of print. doi:10.1016/j.hemonc.2020.05.001.
26. Andrea V, Gianluca F, Rodolfo P, Paolo T, Alessandro P & Mauro G. Unheralded lower limb threatening ischemia in a COVID-19 patient. *Int J Infect Dis.* 2020;96:590-592. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.060.
27. Bellosto R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg.* 2020 Apr 29. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
28. Ignat M, Philouze G, Aussenac-Belle L, Faucher V, Collange O, Mutter D, et al. Small bowel ischemia and SARS-CoV-2 infection: an underdiagnosed distinct clinical entity. *Surgery* 2020;168:14-16. Online ahead of print. doi:10.1016/j.surg.2020.04.035.
29. Norsa L, Pietro B, Indriolo A, Valle C, Aurelio S & Sironi S. Poor outcome of intestinal ischemic manifestations of COVID 19. *Gastroenterology.* 2020; Jun 19. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.041.
30. Cienfuegos JA, Almeida Vargas A, & Sánchez Justicia C. COVID-19. Immunothrombosis and the gastrointestinal tract. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020; Jun 24:112. Online ahead of print. doi:10.17235/reed.2020.7292/2020.
31. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal imaging findings in COVID-19: preliminary observations. *Radiology.* 2020; May 11. Online ahead of print. doi: 10.1148/radiol.2020201908.
32. Kielty J, Duggan WP, O'Dwyer M. Extensive pneumatosis intestinalis and portal venous gas mimicking mesenteric ischaemia in a patient with SARS-CoV-2. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020 Jun 15:e1-e3. doi:10.1308/rcsann.2020.0145.
33. 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. doi:10.1055/s-0040-1710317.
34. 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 metaanalysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
35. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES. J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–1026. doi:10.1111/jth.14810.
36. 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;18:1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
37. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CN, C Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *BJ Haem* 2020;189: 1044-1049. doi:10.1111/bjh.16749.
38. 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;18:844-847. doi:10.1111/jth.14768.
39. 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;18:1421-1424. doi:10.1111/jth.14830.
40. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J of American Coll of Cardiology.* 2020; 76(1): 122-124. doi.10.1016/j.jacc.2020.05.001.