

Auswirkungen von COVID-19

auf die Gerinnungsdiagnostik und viskoelastische Testverfahren

Was ist COVID-19?

Eine COVID-19-Erkrankung (engl. Coronavirus Disease 2019) wird durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 hervorgerufen und geht mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber und Husten einher. Einige Patienten entwickeln u. U. eine Dyspnoe, eine Tachypnoe und/oder eine Pneumonie mit Gasaustauschstörung.¹ Bei schweren Verläufen kann die Erkrankung zu akutem Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), Sepsis oder Multiorganversagen führen.²

Bei COVID-19 wird zwischen leichten, moderaten, schweren und lebensbedrohlichen Verläufen unterschieden.³⁻⁵

Klassifizierung	Symptome
Asymptomatischer Verlauf	Keine
Leichter Verlauf	Leichte klinische Symptome, keine Anzeichen einer Pneumonie
Moderater Verlauf	Fieber und respiratorische Symptome
Schwerer Verlauf	Atemnot mit einer Atemfrequenz von ≥ 30 Atemzügen/Min., $SpO_2 \leq 93\%$ im Ruhezustand, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (mmHg = 0,133 kPa)
Lebensbedrohlicher Verlauf	Intensivpflichtige Patienten mit Ateminsuffizienz (maschinelle Beatmung erforderlich), septischem Schock oder Organversagen

Komorbiditäten und COVID-19

Bei Patienten mit bestimmten Komorbiditäten besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion.

Ein schwerer COVID-19-Verlauf konnte nachweislich mit den folgenden Störungen bzw. Erkrankungen in Verbindung gebracht werden:⁶

- Hypertonie
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Diabetes
- COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen

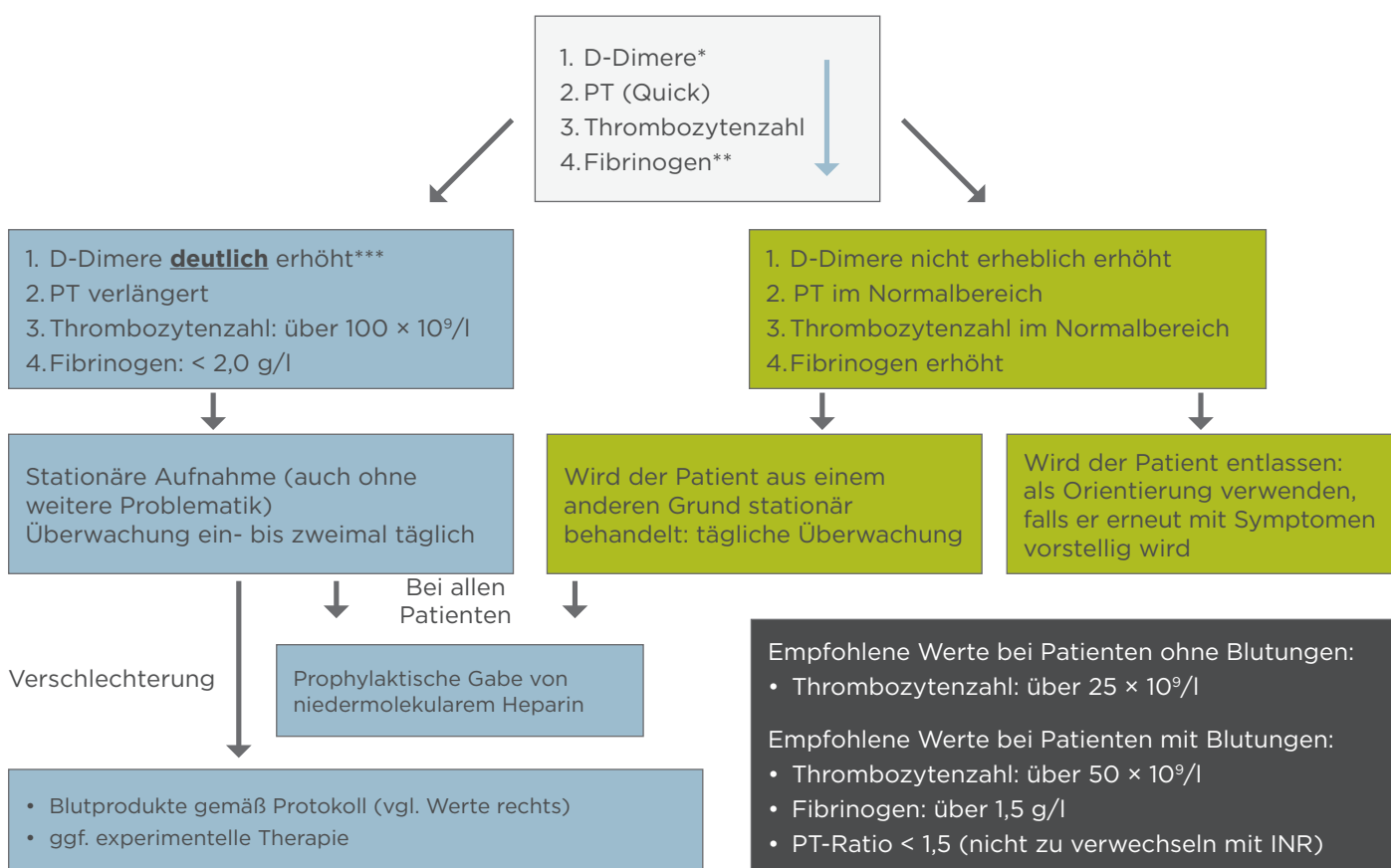
Die Informationen in diesem Dokument entsprechen dem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung. Da sich im Zusammenhang mit COVID-19 kurzfristig neue Erkenntnisse ergeben können, sind einige Daten zu einem späteren Zeitpunkt ggf. nicht mehr aktuell. Zwar ist IL bestrebt, die Inhalte zu COVID-19 stets auf dem aktuellen Stand zu halten; dennoch rufen wir die Leser dieses Dokuments dazu auf, sich auch selbstständig über neue Erkenntnisse und Empfehlungen zu informieren. Hierzu verweisen wir auf Informationen der lokalen Gesundheitsbehörden sowie auf die Richtlinien der folgenden Organisationen: ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), ASH (American Society of Hematology), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) und WHO (Weltgesundheitsorganisation).

COVID-19 und Gerinnungsdiagnostik

Untersuchungen deuteten bereits früh darauf hin, dass COVID-19-Patienten Anomalien bei Gerinnungstests aufweisen können.^{5,7,8} In einer aktuellen Meta-Analyse wurden bei 20,4 % der COVID-19-Patienten erhöhte D-Dimere-Werte ermittelt.⁹ Inzwischen konnte beobachtet werden, dass diese Anomalien mit dem Schweregrad sowie dem Outcome, d. h. auch mit der Mortalität der Erkrankung korrelieren.^{10–23} Des Weiteren traten bei 16–42,7 % der COVID-19-Fälle thrombotische Komplikationen auf, einschließlich venöser Thromboembolien (VTE).^{24–26} Die Pathogenese der Koagulopathie im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung wird derzeit untersucht. Vorläufige Hypothesen gehen von Hyperinflammation und Immunothrombosen als mögliche Ursache aus.^{27–29}

Bedeutung von Gerinnungstests bei Koagulopathien im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung

Gerinnungstests liefern insbesondere bei schweren Verläufen wichtige Informationen für die Behandlung einer COVID-19-Erkrankung. Im Paper „ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19“ empfiehlt die ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) zur Beurteilung der Prognose bei COVID-19-Patienten in stationärer Behandlung den Einsatz von Gerinnungstests und die Bestimmung der D-Dimere, der PT (Quick), der Thrombozytenzahl und des Fibrinogen-Werts.³⁰



Im Hinblick auf einen möglichen Blutkonservenmangel sollte mit den Blutbanken Rücksprache gehalten werden.

Algorithmus für die Behandlung von Koagulopathien bei bestehender COVID-19-Erkrankung auf Grundlage einfacher Labormarker.

* Die Marker werden in absteigender Relevanz aufgeführt.

** Fibrinogen-Tests können womöglich nicht in allen Laboren durchgeführt werden; die Überwachung der Werte kann bei stationärer Aufnahme jedoch hilfreich sein.

*** Auch ohne Definition eines spezifischen Cut-off-Werts gilt ein drei- bis vierfacher Anstieg der D-Dimere als signifikant. Alle in dieser Übersicht aufgeführten Werte gelten somit als signifikant.

Abbildung 1: In Anlehnung an: Thachil J, Tang N, Gando S, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6. doi:10.1111/jth.14810.

Auswirkungen von COVID-19 auf Gerinnungsmarker

In Publikationen wird von folgenden Veränderungen bei Gerinnungsparametern berichtet:

Test	Auswirkungen von COVID-19
APTT	Normal ^{7, 9, 11, 16-20, 26, 31-36}
PT (Quick)	Normal bis ↑ ^{7, 9, 11, 16-20, 26, 31-36}
Thrombinzeit	Normal bis ↑ ^{11, 33}
Fibrinogen	↑↑ ^{11, 17, 18, 20, 26, 32, 34-36}
Thrombozytenzahl	↓ ^{37, 38}
D-Dimere	↑↑↑ ^{7, 9, 11, 13-20, 26, 31-36, 39-41}
FDP	↑↑ ^{11, 18, 32}
Antithrombin	Normal bis ↓ ^{11, 26, 32, 34-36}
Protein C	Normal bis ↑ ³⁶
Freies Protein S-Antigen	Normal bis ↓ ^{11, 32, 34-36}
Faktor-V-Aktivität	Normal ²⁶
Faktor-VIII-Aktivität	↑↑ ^{26, 36, 42}
VWF:Act, VWF:Ag oder VWF:RCo ¹⁵	Normal bis ↑↑ ^{26, 36, 42}
Lupus-Antikoagulans	Normal bis nachweisbar ^{26, 43-46}
Anti-Cardiolipin IgA/IgM/IgG	Normal bis ↑ ^{43, 47}
Anti-β ₂ Glykoprotein-I IgA/IgM/IgG	Normal bis ↑ ^{43, 47}
ADAMTS13-Aktivität	Normal bis ↓ ^{11, 32, 34-36, 42}

APTT = Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

FDP = Fibrinabbauprodukte

VWF:Act = von-Willebrand-Faktor-Aktivität

VWF:Ag = von-Willebrand-Faktor-Antigen

VWF:RCo = von-Willebrand-Faktor Ristocetin-Cofaktor-Aktivität

Viskoelastische Testverfahren

Erste Berichte deuteten bereits auf eine Hyperkoagulabilität bei Patienten mit COVID-19 hin. Diese Störung äußert sich in viskoelastischen Testverfahren durch verkürzte Gerinnungszeiten und eine erhöhte Gerinnselfestigkeit.^{34–36, 48, 49} Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine sekundäre Hyperfibrinolyse. Als Teil des Krankheitsverlaufes der SARS-CoV-2-Infektion besteht eher eine schwere Hyperkoagulabilität als eine Verbrauchskoagulopathie.⁴⁸ Diese vorläufigen Ergebnisse lassen vermuten, dass viskoelastische Testverfahren für eine schnelle Identifizierung von Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf von Bedeutung sein können. Außerdem sind viskoelastische Testverfahren u. U. bei der Beurteilung des Ansprechens von Patienten auf eine Antikoagulationstherapie von klinischem Nutzen.

Thrombotische Komplikationen bei COVID-19-Erkrankungen und Antikoagulationstherapie

Zahlreiche Studien ergaben eine hohe Inzidenz thrombotischer Komplikationen (16–43 %) bei COVID-19-Patienten²⁴, wie beispielsweise:

- VTE
- Thrombosen in extrakorporalen Kreisläufen (z. B. bei extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT))
- Katheterassoziierte Thrombosen bei zentralvenösen Kathetern

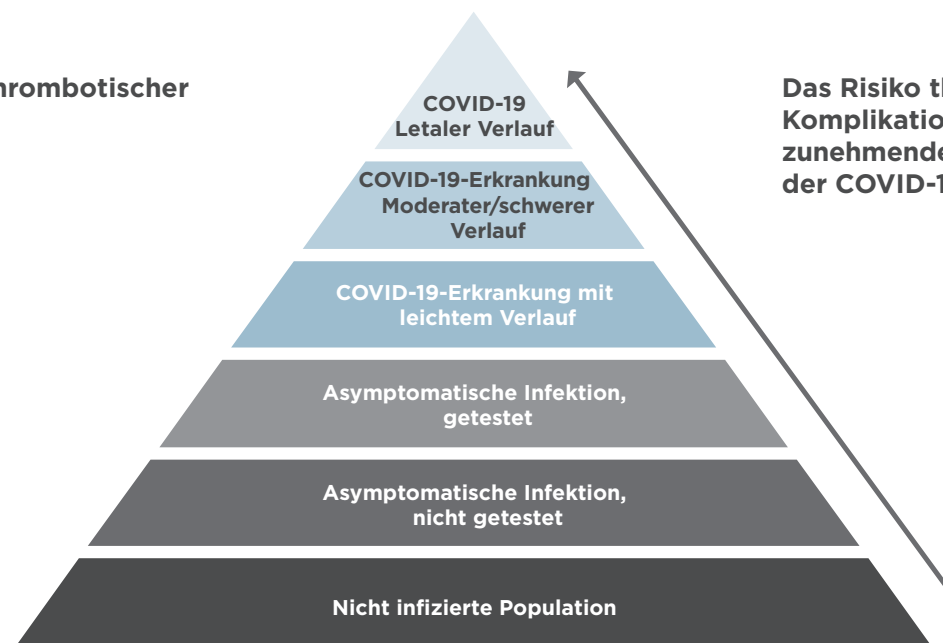
Diese thrombotischen Komplikationen traten trotz prophylaktischer bzw. therapeutischer Antikoagulation auf und waren mit erhöhter Inzidenz bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten zu beobachten. Auch wenn somit die Antikoagulationstherapie bei einigen Patienten offensichtlich nicht von Nutzen ist, deuten frühe Studien darauf hin, dass die Mortalität von COVID-19-Patienten mit Koagulopathie unter der Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) verringert ist.⁵⁰

Gemäß aktuellen Empfehlungen sollten COVID-19-Patienten in stationärer Behandlung zur VTE-Prophylaxe eine Standarddosis niedermolekulares Heparin, unfractioniertes Heparin (UFH) oder Fondaparinux erhalten, sofern keine Kontraindikationen bestehen (z. B. Blutungen, Thrombozytopenie).^{1, 3, 51–53} Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren für eine VTE (z. B. Immobilisation, Adepósitos, VTE in der Anamnese) sollte ggf. eine mittlere Dosis niedermolekularen Heparins verabreicht werden.¹

Eine erhöhte FVIII-Aktivität und das Vorliegen von Lupus-Antikoagulantien erschweren den Einsatz von APTT-Tests zur Heparinüberwachung. Daher werden in solchen Fällen Anti-Xa-Tests zur Überwachung einer UFH-Therapie empfohlen.³ Bei allen Patienten unter Heparin-Therapie besteht das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT). Daher sollten in regelmäßigen Abständen eine Überwachung des Patienten und die Auswertung des 4T-Scores erfolgen. Im Falle einer bestehenden HIT sollte auf eine heparinfreie Antikoagulationstherapie umgestellt werden (z. B. Danaparoid, Argatroban, Bivalirudin).^{54, 55}

Erhöhtes Risiko thrombotischer Komplikationen

- Alter
- Immobilisation
- Entzündung
- Koagulopathie



Das Risiko thrombotischer Komplikationen steigt mit zunehmendem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung.

Literatur

- Marietta M, Ageno W, Artoni A, *et al.* COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SIST) [published online ahead of print, April 8, 2020]. *Blood Transfus.* 2020. doi:10.2450/2020.0083-20.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. March 2020. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
- Zhai Z, Li C, Chen Y, *et al.* Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: A consensus statement before guidelines [published online ahead of print, Apr 21, 2020]. *Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1055/s-0040-1710019.
- Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published online ahead of print, 2020 Feb 24] [published correction appears in *Lancet Respir Med.* Apr 8, 2020 (4):e26]. *Lancet Respir Med.* 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Guan W, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany, NY).* 2020;12(7):6049-57. doi:10.18632/aging.103000.
- Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, *et al.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. [published online ahead of print, April 10, 2020]. *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- Han H, Yang L, Liu R, *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20.
- Wang D, Yin Y, Hu C, *et al.* Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):188.
- Yao Q, Wang P, Wang X, *et al.* Retrospective study of risk factors for severe SARS-CoV-2 infections in hospitalized adult patients [published online ahead of print, May 29, 2020]. *Pol Arch Intern Med.* 2020. doi:10.20452/pamw.15312.
- Zhang J, Liu P, Wang M, *et al.* The clinical data from 19 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a single-centered, retrospective, observational study [published online ahead of print, April 21, 2020]. *Z Gesundh Wiss.* 2020. doi:10.1007/s10389-020-01291-2.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [published online ahead of print, Feb 19, 2020]. *Allergy.* 2020. doi:10.1111/all.14238.
- Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. [published online ahead of print, April 27, 2020]. *Lab Invest.* 2020. doi:10.1038/s41374-020-0431-6.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, *et al.* D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1324-9.
- Zou Y, Guo H, Zhang Y, *et al.* Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. [published online ahead of print, April 30, 2020]. *Biosci Trends.* 2020. doi:10.5582/bst.2020.03086.
- Wu C, Chen X, Cai Y, *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. [published online ahead of print, March 13, 2020]. *JAMA Intern Med.* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, *et al.* COVID-19 coagulopathy in caucasian patients. [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Br J Haematol.* 2020. doi:10.1111/bjh.16749.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. [published online ahead of print, May 19, 2020]. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/2020.04.15.20067157.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with Coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ.* 2020. doi:10.1136/bmj.m1966.
- Cecconi M, Piovani D, Brunetta E. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for COVID-19 Infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med.* 2020. doi:10.3390/jcm9051548.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 [published online ahead of print, May 5, 2020]. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14888.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study [published online ahead of print, May 4, 2020]. *Intensive Care Med.* 2020;1-10. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
- Henry BM, Vikse J, Benoit S, *et al.* Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;507:167-73. doi:10.1016/j.cca.2020.04.027.
- Thachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum. *Anaesthesia.* 2020. doi:10.1111/anae.15141.
- Iba T, Levy JH, Levi M, *et al.* Coagulopathy of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, May 27, 2020]. *Crit Care Med.* 2020. doi:10.1097/CCM.0000000000004458.
- Thachil J, Tang N, Gando S, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
- Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [published online ahead of print, Apr 18, 2020]. *Br J Haematol.* 2020. doi:10.1111/bjh.16725.
- 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(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768.
- Wang K, Zuo P, Liu Y, *et al.* Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China [published online ahead of print, May 3, 2020]. *Clin Infect Dis.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa538.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, *et al.* COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020;120(06):998-1000.
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print, Apr 17, 2020]. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14854.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis [published online ahead of print, Apr 7, 2020]. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14850.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, *et al.* Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1469-1472. doi.org/10.1111/jth.14848.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19 [published online ahead of print, Apr 13, 2020]. *Am J Hematol.* 2020. doi:10.1002/ajh.25829.
- Gao Y, Li T, Han M, *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 [published online ahead of print, Mar 17, 2020]. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25770.
- Zhu J, Zhong Z, Ji P, *et al.* Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis [published correction appears in *Fam Med Community Health.* May 8, 2020]. *Fam Med Community Health.* 2020. doi:10.1136/fmch-2020-000406.
- Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med.* 2015;66:211-25. doi:10.1146/annurev-med-061813-013241.
- Harzallah I, Deblieux A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19 [published online ahead of print, Apr 23, 2020]. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14867.
- Tang N. Response to "Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19" [published online ahead of print, May 7, 2020]. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14890.
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014.
- Bowles L, Platon S, Yartey N, *et al.* Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with COVID-19 [published online ahead of print, May 5, 2020]. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMc2013656.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575.
- Pavoni V, Ganesello L, Pazzi M, *et al.* Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia [published online ahead of print, May 11, 2020]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. doi:10.1007/s11239-020-02130-7.
- Raval JS, Burnett AE, Rollins-Raval MA, *et al.* Viscoelastic testing in COVID-19: a possible screening tool for severe disease? [published online ahead of print, May 6, 2020]. *Transfusion.* 2020. doi:10.1111/trf.15847.
- Tang N, Bai H, Chen X, *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
- Barnes GD, Burnett A, Allen A, *et al.* Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum [published online ahead of print, May 21, 2020]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. doi:10.1007/s11239-020-02138-z.
- Song JC, Wang G, Zhang W, *et al.* Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7(1):19.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, *et al.* Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. [published online ahead of print, May 27, 2020]. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14929.
- Liu X, Zhang X, Xiao Y, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/2020.04.23.20076851.
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360-92. doi:10.1182/bloodadvances.2018024489.