

Istruzione Operativa

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA COVID-19

INDICE

1	SCOPO.....	2
2	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
3	TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	2
4	RESPONSABILITÀ	2
5	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	3
5.1	Razionale.....	3
5.2	Linee di condotta pratica.....	4
6	RIFERIMENTI.....	5
7	Allegati.....	7

Stato delle revisioni

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica conformità alla Norma UNI EN ISO 9001:2015 e di congruenza al SQ Aziendale	Approvazione
01	08-07-2020 Entrata in vigore in data: _____	Conferma dei contenuti redatti e diffusi in corso di emergenza COVID-19 alla data del 08/4/2020. Allineamento del documento ai requisiti previsti dalla PG1MQ4	Dir. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale A. Falanga	RQA S. Buoro	Dir. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale A. Falanga Dir. DPSS, S. Cesa Dir. DM, E, Cacciabue DS, F. Pezzoli
02	16/03/2022 Entrata in vigore in data: <u>23/03/2022</u>	Aggiornamento sulla base di nuove evidenze scientifiche e linee guida	Dir. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale A. Falanga * <i>A. Falanga</i>	RQA G. Pagani <i>G. Pagani</i>	Dir. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale A. Falanga <i>A. Falanga</i> Dir. DPSS S. Cesa <i>S. Cesa</i> Dir. DM A. Piccichè <i>Antonio Piccichè</i> DS F. Pezzoli <i>F. Pezzoli</i>

* per il gruppo di lavoro: Dott. Luca Barcella (SIMT), Dott.ssa Chiara Ambaglio (SIMT), Dott.ssa Marina Marchetti (SIMT).

UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

IO08COVID-19 titolo "Profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti con infezione da COVID-19"

Data 16/03/2022

rev. 02

Pag. 1 di 7

ASST Papa Giovanni XXIII - Piazza OMS, 1 - 24127 Bergamo - Tel. 035.267111 - www.asst-pg23.it

1 SCOPO

Evidenziare il rischio di tromboembolismo venoso nel paziente affetto da COVID-19 e fornire indirizzi per la profilassi antitrombotica in questi pazienti.

L'aumento delle conoscenze sulla malattia da SARS-CoV-2 e delle sue varianti, insieme alla maturazione e pubblicazione dei risultati di trial clinici controllati di efficacia e sicurezza della profilassi del tromboembolismo venoso in questi pazienti, rende necessario un aggiornamento di questa Istruzione Operativa.

2 CAMPO DI APPLICAZIONE

Si applica in tutte le Unità **Operative** dell'ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo nei pazienti affetti dall'infezione da COVID-19.

3 TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ASST PG23: Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII di Bergamo

Dir DM: Direttore Direzione Medica

Dir DPSS: Direttore Direzione Professioni Sanitarie e Sociali

Dir.: Direttore

DS: Direttore Sanitario

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

FCSA: Federazione dei Centri per la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche

EBPM: Eparina basso peso molecolare

I.O.: Istruzione Operativa

mL: millilitri

ng: nanogrammi

RCT: trial clinico randomizzato

RQA: Responsabile Qualità Aziendale

TEV: tromboembolismo venoso

SIMT: Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

UI: Unità Internazionali

4 RESPONSABILITÀ

Si fa riferimento alle responsabilità già descritte all'interno delle seguenti procedure a valenza aziendale:

- PG19MQ7 "Gestione del materiale farmaceutico sanitario".
- PSp03PG19MQ7 "Gestione dell'attività di farmacovigilanza".

5 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 Razionale

1. I pazienti ricoverati con infezione respiratoria grave da COVID-19 (SARS-CoV-2) presentano un elevato rischio per TEV (embolia polmonare/trombosi venosa profonda) in relazione alla malattia infettiva ed infiammatoria acuta ed alla degenza prolungata con immobilità. Tale condizione impone l'applicazione di misure di profilassi antitrombotica con farmaci ad uso parenterale (EBPM, fondaparinux, eparina calcica non frazionata) [1, 2, 3].
2. In letteratura sono presenti numerose segnalazioni relative alla possibile presenza di una coagulopatia nei pazienti con infezione da COVID-19 [4-9]. In particolare, è stato segnalato un allungamento del PT ed un aumento del D-dimero (>1.000 ng/mL) in circa il 6% e 36-42% rispettivamente dei casi [11, 12]. Tali dati supportano l'idea che, almeno in alcuni pazienti di particolare gravità, sia presente una forma di coagulazione intravasale disseminata. È stato inoltre segnalato come i pazienti che presentano coagulopatia, in particolare con D-dimero molto elevato, abbiano una prognosi più infausta [10,11, 13-17].
3. L'utilizzo intraospedaliero di eparina nei pazienti più gravi e in quelli con una maggiore attivazione della cascata emocoagulativa o un più importante stato di ipercoagulabilità è risultato associato a una mortalità più bassa rispetto a quella dei pazienti non trattati [18, 19].

Le recenti linee guida emesse dal National Institutes of Health (NIH) sul trattamento della malattia COVID-19, sulla base dei risultati degli RCT pubblicati, raccomandano differenti intensità di anticoagulazione a seconda della gravità di malattia, distinguendo pazienti con necessità di supporto intensivo (ICU) dai pazienti con malattia di grado moderato (non-ICU) ovvero che non necessitano di supporto ventilatorio ad eccezione di bassi flussi di ossigeno o terapia cardioattiva con amine [27].

Per i pazienti non-ICU:

- Una collaborazione di trial multiplatforma che ha considerato 2219 pazienti indica che l'uso di eparina a dosi terapeutiche si associa a minore probabilità di accesso alla terapia intensiva a 21 giorni di follow-up senza tuttavia alcun vantaggio in termini di mortalità. Va segnalato che tra i pazienti trattati con eparina a dose terapeutica si è registrato un maggior numero di emorragie maggiori rispetto ai pazienti trattati a dose di profilassi (1,9% versus 0,9%) [20].
- Lo studio RAPID (465 pazienti arruolati) ha documentato un vantaggio dell'eparina a dose terapeutica rispetto all'eparina a dose di profilassi sulla mortalità a 28 giorni. Il tasso di sanguinamento maggiore è stato basso in entrambi i bracci dello studio, 2 pazienti (0,9%) assegnati all'eparina a dose terapeutica e 4 pazienti (1,7%) assegnati all'eparina a dose di profilassi [21].
- Lo studio HEP-COVID (257 pazienti arruolati) ha documentato un vantaggio dell'eparina a dose terapeutica versus l'eparina a dose di profilassi sull'outcome composito trombosi e morte. Gli eventi emorragici sono stati più numerosi con l'uso di eparina a dose terapeutica rispetto all'uso di eparina a dose di profilassi (4,7% vs 1,6%) ma la differenza non è risultata statisticamente significativa [22].

Per i pazienti ICU:

- I trial utilizzati in multiplatforma hanno dimostrato che il dosaggio terapeutico di EBPM non ha migliorato l'outcome primario (numero di giorni senza supporto intensivo) ed è associato a più emorragie maggiori rispetto al dosaggio profilattico (3.8% vs 2.3%) [23].
- Il trial INSPIRATION, nel quale si è confrontato l'uso di EBPM a dose intermedia e a dose profilattica in 562 pazienti ICU, non ha evidenziato differenze in termini di outcome primario (outcome composito di TEV acuto, trombosi arteriosa, necessità di ECMO o morte) ma più emorragie nel gruppo di pazienti trattati con dosi intermedie [24].
- Lo studio HEP-COVID non ha documentato un vantaggio in termini di outcome composito (trombosi e morte) nell'uso di eparina a dosaggio terapeutico vs profilattico nei pazienti ICU [23].

Alla luce dei punti precedenti, si rammenta l'importanza di considerare un'adeguata profilassi antitrombotica in tutti i pazienti che vengono ricoverati per infezione da COVID-19 [25, 26, 27].

5.2 Linee di condotta pratica

- 1 Al fine di avere informazioni circa la presenza di coagulopatia, si suggerisce che tutti i pazienti COVID-19 ricoverati vengano sottoposti ad un prelievo per PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina e D-dimero all'ingresso e che questi test vengano monitorati nel tempo, ad esempio ogni 3-4 giorni, compatibilmente con la periodicità dei prelievi di laboratorio necessari, per non gravare ulteriormente le attività di assistenza al paziente.
- 2 Tutti i pazienti COVID-19 ricoverati devono ricevere una profilassi antitrombotica farmacologica con EBPM, fondaparinux o eparina calcica, fino almeno alla 14^a giornata post-dimissione.
- 3 **Intensità anticoagulante:** in considerazione delle evidenze disponibili, l'intensità anticoagulante consigliata è quella di PROFILASSI per tutte le tipologie di pazienti (non-ICU e ICU). Pazienti selezionati, a elevato rischio tromboembolico e concomitante basso rischio emorragico, potranno essere discussi con l'Esperto in Emostasi e Trombosi per valutare l'eventuale utilizzo di un'intensità anticoagulante intermedia o alta (superiore a quella di profilassi).

I recapiti dell'Ambulatorio Emostasi e Trombosi sono i seguenti:

- da lunedì a venerdì dalle ore 8.00-16.00: tel. 3578.
- nei restanti giorni/fasce orarie: tel. 4783-8193.
- richiesta di consulenza tramite Galileo: AMB-IMMUNOEMATOLOGIA "Prima visita Ematologica".

La EBPM più comunemente utilizzata è l'enoxaparina: per questa eparina la dose terapeutica è pari a 100 UI/Kg peso corporeo ogni 12 ore sc; la dose intermedia è pari al 50-70% circa della dose terapeutica; la dose di PROFILASSI è pari a 4.000 UI sc ogni 24 ore.

- 4 Per i pazienti già in trattamento con un anticoagulante orale diretto (DOAC; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) o con un antagonista della vitamina K (AVK; warfarin, acenocumarolo) andrà considerato il passaggio a un anticoagulante parenterale (EBPM, fondaparinux o eparina calcica) se si dovesse presentare la necessità di introdurre farmaci potenzialmente interferenti o in caso di impossibilità a proseguire con assunzione della terapia

per os (per esempio, in caso di ventilazione invasiva); viceversa, proseguire con la terapia anticoagulante orale.

- 5 Il medico che prende in carico il paziente al momento del ricovero ha il compito di valutare il livello di rischio di trombotico e livello di rischio emorragico del singolo paziente. A tal fine si raccomanda di fare riferimento al documento aziendale LGSIMT01 “Linee di indirizzo per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente ricoverato in ospedale” disponibile nell’Intranet aziendale Oracolo (l’algoritmo valutazione del rischio di TEV nel paziente internistico è riportato nell’allegato All01IO08COVID-19).
- 6 In caso di controindicazione assoluta alla tromboprofilassi farmacologica (per es., sanguinamento in atto, conta piastrinica < 20.000/mm³) si raccomanda l’uso della compressione pneumatica intermittente, previa esclusione di trombosi venosa profonda in atto a carico degli arti inferiori mediante ecodoppler venoso.
- 7 Molti pazienti presentano alterazioni del PT o dell’aPTT. In assenza di manifestazioni emorragiche in atto, questo rilievo di laboratorio non rappresenta di per sé una controindicazione alla tromboprofilassi farmacologica.

- 8 In pazienti selezionati (per es. insufficienza renale severa, peso corporeo < 40 Kg o > 130 Kg) può essere consigliabile effettuare un monitoraggio dell’intensità anticoagulante, anche in caso di utilizzo di anticoagulanti parenterali a dose di profilassi. In particolare, presso il Laboratorio Specialistico di Emostasi e Trombosi dell’UOC SIMT è disponibile il dosaggio dell’attività anti-fattore X attivato (anti-FXa); il test può essere effettuato, previo accordo con i medici dell’Ambulatorio Emostasi e Trombosi (tel. 3578), dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 16.00.

La clearance renale rappresenta la principale via d’escrezione di molti farmaci anticoagulanti, incluse le EPBM e il fondaparinux. In presenza di una ridotta funzionalità renale si può determinare un accumulo di questi farmaci con conseguente aumento del rischio emorragico.

Pertanto, si raccomanda di:

- valutare sempre la funzionalità renale prima di iniziare la tromboprofilassi farmacologica, in particolare nei pazienti anziani, nei diabetici e in quelli ad alto rischio di sanguinamento.
- adeguare la dose di terapia, ed effettuare un attento monitoraggio clinico e - quando possibile - di laboratorio, del farmaco (attività anti-Xa).
- nei pazienti con eGFR < 30 ml/min si suggerisce l’uso di eparina non frazionata e.v. piuttosto che di EPBM.
- porre particolare cautela nel caso si utilizzi fondaparinux, che è controindicato in caso di insufficienza renale severa, e la cui dose di profilassi va ridotta a 1,5 mg al giorno in caso di insufficienza renale moderata (eGFR < 50 ml/min).

6 RIFERIMENTI

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res. 2020 Jul;191:145- 147.
2. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P.

- COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost* 2020 Jun;120(6):998-1000.
3. Miesbach W, Makris M, COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149.
 4. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360.
 5. Connors JM, Levy. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *JH.Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.
 6. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67.
 7. Pierini S, Incampo E, Bokor D, Dadone V, Ornaghi M, Zanini F, Gentile F, Mancarella S.G Coagulopathy in COVID-19: pathophysiology. *Ital Cardiol (Rome)*. 2020 Jul;21(7):483-488.
 8. Marchandot B, Sattler L, Jesel L, Matsushita K, Schini-Kerth V, Grunebaum L, Morel O COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? *J Clin Med*. 2020 May 31;9(6):1651.
 9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Jul 9;383(2):120-128.
 10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
 11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Ja, Yu T, Zhang X, Zhang L (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
 12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847
 13. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y, Zhong N-s (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
 14. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL (2020) Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. *Clin Chem Lab Med* 2020 Jun 25;58(7):1116-1120.
 15. Zou H, Xiong WF (2020) Advances in the relationship between coronavirus infection and coagulation function. *Chinese medical journal*. 2020 Jun 20;133(12):1489-1490.
 16. Lin L, Lu L, Cao W, Li T (2020) Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging microbes & infections*. 2020 Dec;9(1):727-732.
 17. Li T, Lu H, Zhang W (2020) Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections* 2020 Dec;9(1):687-690.
 18. 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*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May;18(5):1094-1099.

19. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost* 2021;121:1054–1065.
20. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802.
21. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. 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: n2400.
22. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. 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. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-1620.
23. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-789.
24. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. 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 INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1620-30.
25. <http://www.fcsa.it/assets/files/FCSA%20COVID19%203.pdf>. [Accessed 05/03/2022].
26. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May;18(5):1023-1026.
27. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights. [Accessed 05/03/2022].

7 ALLEGATI

All01I008COVID-19 “Algoritmo valutazione del rischio di TEV nel paziente internistico”.