

ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U NEMOCNÝCH S COVID-19

1. ULTRAZVUKOVÝ SCREENING VTE DOLNÍCH KONČETIN A LABORATORNÍ MONITOROVÁNÍ

- a) Není doporučován rutinní screening VTE pomocí bedside ultrazvuku dolních končetin nebo jen na základě elevace D-dimerů.
- b) Dynamické zvyšování koncentrace d-dimerů, prodlužování protrombinového času, pokles počtu destiček pod $100 \times 10^9/L$, koncentrace fibrinogenu pod 2 g/L nebo známky intravaskulární hemolýzy či syndromu uvolnění cytokinů mohou být indikátorem vysokého rizika, potřeby soustředěného sledování a vodítkem pro volbu intenzivnější léčby.

2. ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U PACIENTŮ HOSPITALIZOVANÝCH NA STANDARDNÍCH LŮŽKÁCH

- a) Zavedená udržovací antikoagulační ani protideštičková léčba nemá být během hospitalizace pro COVID-19 přerušována, pokud to nevynutí průběh onemocnění. K zavedené protideštičkové léčbě má být přidána profylaktická dávka LMWH, pokud není riziko krvácení.
- b) Rutinní profylaxe pomocí UFH nebo LMWH je indikována po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Je preferován LMWH ve standardních profylaktických dávkách dle SPC jednotlivých přípravků (např. enoxaparin 40 mg, dalteparin 5000 IU, nadroparin 3800 IU jednou denně).
- c) Intermediární dávka LMWH (např. enoxaparin 40 mg nebo dalteparin 5000 IU dvakrát denně, nadroparin u osob do 70 kg tělesné hmotnosti 3800 IU, nad 70 kg 5700 IU jednou denně) má být zvažována u vysoce rizikových kriticky nemocných pacientů a může být zvažována u ostatních hospitalizovaných pacientů.

Poznámka: je třeba mít na vědomí, že neexistují spolehlivá data pro rutinní podávání intermediární nebo terapeutické dávky antikoagulancia.

- d) VTE profylaxe by měla být modifikována u nemocných s extrémní hmotností (váha pod 40 kg nebo nad 100 kg) nebo závažnou trombocytopenií (pod $50 \times 10^9/L$) nebo u nemocných se závažnou renální insuficiencí (C kreat pod 30 ml/min).

Poznámka: U pacientů s vysokým rizikem krvácení, s počtem destiček pod $30 \times 10^9/L$ nebo s renální insuficiencí s glomerulární filtrací pod 30 mL/minutu je indikována úprava profylaktického režimu: u pacientů s mírným a středně těžkým průběhem UFH nebo adjustovaná dávka LMWH (např. enoxaparin 20 mg jednou denně nebo dalteparin 2500 IU jednou denně), resp. u kriticky nemocných UFH nebo adjustovaná dávka LMWH (např. enoxaparin 40 mg jednou denně nebo dalteparin 5000 IU jednou denně).

3. ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U HOSPITALIZOVANÝCH KRITICKY NEMOCNÝCH (JIP, KARIM)

- a) Důsledná profylaxe pomocí UFH nebo LMWH ve středních dávkách je indikována po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Pacienti s obezitou (BMI ≥ 30) by měli mít o 50 % vyšší dávky profylaxe.
- b) U imobilních pacientů na UPV je doporučováno zvážení terapeutických dávek UFH nebo LMWH s adekvátním laboratorním monitorováním.
- c) Je vhodné kombinovat farmakologickou profylaxi s mechanickými metodami (například intermitentní pneumatické komprese...).
- d) U vybraných kriticky nemocných pacientů (mladí nemocní s kritickým průběhem a novými trombotickými projevy přes zavedenou profylaxi LMWH nebo UFH, nemocní se známým antifosfolipidovým syndromem s triple pozitivitou...) je na zvážení přidání protideštičkové léčby (100 mg acetylsalicylové kyseliny denně) po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik.

Poznámka: pacienti s vysokým rizikem trombóz mohou profitovat z dávky LMWH adjustované dle anti-Xa (standardní profylaxe 0,2-0,4 IU/mL versus adjustovaná dávka s anti-Xa nad 0,4 IU/mL versus antikoagulační dávka 0,6-1,0 IU/mL) – důležité u pacientů s těžkou renální insuficiencí, morbidní obezitou, u gravidních žen, s novou trombotickou příhodou vzniklou přes zavedenou profylaxi... – u pacientů s preexistujícím prodloužením APTT má být antikoagulační léčba UFH monitorována anti-Xa s cílovým rozmezím 0,3-0,7 IU/mL.

4. DÉLKA ANTITROMBOTICKÉ PROFYLAXE U HOSPITALIZOVANÝCH NEMOCNÝCH

- a) LMWH lze použít pro extendovanou profylaxi.
- b) DOAC lze použít jako alternativní volbu pro extendovanou profylaxi*
- c) Extendovaná profylaxe je zvažována u všech hospitalizovaných nemocných s COVID-19 ve vysokém riziku (skóre ≥ 4 nebo 2 nebo 3 + elevace D-dimerů – viz. tabulka).
- d) Délka tromboprofylaxe po propuštění by měla být minimálně 14 dní.

** Alternativní podávání DOAC v profylaxi VTE je aktuálně mimo schválené indikace v SPC jednotlivých přípravků v České republice a není hrazeno ZP. V mimořádných případech (např. hypersenzitivita na LMWH) lze použít DOAC – off label indikace. Pacient musí s formou úhrady (samoplátce) a s postupem souhlasit.*

Pro výpočet rizika ve vztahu k prolongované profylaxi lze použít tabulku – viz. níže

Tabulka: Prolongovaná profylaxe – interní nemocní: IMPROVE VTE risk score

Rizikový faktor VTE	VTE rizikové skóre
Předchozí VTE	3
Známá trombofilie	2
Současná paréza nebo paralýza dolní končetiny	2
Malignita	2
Pobyt na jednotce intenzivní nebo kardiologické péče	1
Kompletní imobilizace déle než 1 den	1
Věk nad 60 let	1

5. ANTITROMBOTICKÁ PROFYLAXE U RIZIKOVÝCH NEMOCNÝCH LÉČENÝCH DOMA S VÝRAZNĚ OMEZENOU HYBNOSTÍ

Neexistují randomizovaná data o prevenci VTE v domácím prostředí.

- a) Domníváme se, že by symptomatictí COVID-19 pozitivní pacienti s vysokým rizikem VTE (anamnéza proximální hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie bez antitrombotické medikace, jedinci se závažnou trombofilii: homozygot FVL, homozygot PT20210A, kombinovaný heterozygot PT20210A/FVL, deficit antitrombinu, proteinu S, proteinu C a antifosfolipidový syndrom s triple pozitivitou, taktéž bez antitrombotické medikace) a s omezenou hybností mohli profitovat z profylaktických dávek LMWH po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik. Riziko VTE jistě bude vyšší, pokud bude mít nemocný další rizika pro VTE (obezita, závažné městnavé srdeční selhávání, závažné plicní onemocnění, aktivní malignitu a věk nad 75 let).
- b) Domníváme se, že by symptomatictí COVID-19 pozitivní pacienti s nakupením rizikových faktorů (více než 1 rizikový faktor: obezita, kouření, dyslipidémie, cukrovka, vyšší věk...) mohli profitovat z protidestičkové léčby (100 mg acetylsalicylové kyseliny denně) po pečlivém zhodnocení krvácivých rizik.

Poznámka: Omezená hybnost (imobilizace) je definována jako neschopnost samostatné chůze více než 30 minut denně. Pozor na riziko hemoragických komplikací acetylsalicylové kyseliny při současném užívání ibuprofenu při horečkách.

6. PŘERUŠENÍ FARMAKOLOGICKÉ PROFYLAXE / LÉČBY A ŘEŠENÍ HEMORAGICKÝCH KOMPLIKACÍ

Přerušení farmakologické profylaxe je doporučeno u pacientů s trombocytopenií pod $25 \times 10^9/L$ nebo koncentrací fibrinogenu pod 0,5 g/L a přerušení antikoagulační léčby při trombocytopenii pod $30-50 \times 10^9/L$ nebo koncentraci fibrinogenu pod 1,0 g/L.

U dlouhodobě antikoagulovaných pacientů s COVID-19, kteří vyvinuli DIC (možnou nebo potvrzenou) s krvácením je třeba přehodnotit indikaci dosavadní antikoagulace, rizika úpravy dávky nebo typu antitrombotika nebo přerušeni antikoagulace.

Při aktivním krvácení je doporučeno podání transfuze destičkových přípravků s cílem udržet počet destiček nad $50 \times 10^9/L$, podání plazmy (15-25 mL/kg) je-li PT-R nebo APTT-R nad 1,5 nebo fibrinogen pod 1,5 g/L, resp. podání koncentráту fibrinogenu u pacientů s perzistující těžkou hypofibrinogenemií pod 1,5 g/L. Podání koncentráту faktorů protrombinového komplexu je na zvážení v případě těžké koagulopatie a potřeby redukovat riziko oběhového přetížení nebo když nelze použít plazmu.

V případě vysokého rizika krvácení je na zvážení transfuze destičkových přípravků s cílem udržet počet destiček nad $20 \times 10^9/L$. Tranexamové kyselina nemá být u DIC v rámci COVID-19 asociované koagulopatie rutinně podávána.

Abecední seznam zkratk:

APTT – Activated Partial Tromboplastine Time
APTT-R – Activated Partial Tromboplastine Time Ratio
BMI – Body Mass Index
C kreat – clearance kreatininu
COVID-19 – CORonaVirus Disease 2019
DIC – Disseminated Intravascular Coagulation
DOAC – Direct Oral AntiCoagulants
FVL – Factor V Leiden

IU – International Unit
LMWH – Low Molecular Weight Heparin
PT-R – Prothrombin Time Ratio
PT20210A – prothrombin 20210A
SPC – Summary of Product Characteristics
UFH – Unfractionated heparin
VTE – venózní tromboembolismus
ZP – zdravotní pojišťovna

Literatura:

American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Accessed 25 June 2020).

Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2020, 50(1), 72-81.

Bianconi V, Violi F et al. Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs* 2020, 80(14), 1383-1496

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73.

Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. *Semin Hematol.* 2001 Apr;38(2 Suppl 5):31-8.

Chow JH, Khana AK, Kethireddy S et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesthesia and analgesia*, doi:10.1213/ane.0000000000005292.

Li Y, Xu Y, Shi P et al. Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis event. in patients with severe COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Altmore)* 2020, 99(32), e21380.

McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine*, 220, 61, 103026.

Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020 Sep;158(3):1143-1163.

National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Accessed 25 May 2020).

Pavon i V, Gianesello L, Pazzi M et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action, *Thrombosis research* 2020, 196, 313-317.

Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865.

Spyropoulos CA, et al. *TH Open* 2020;4:e59–e6.

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.