

## Uso delle eparine nei pazienti adulti con COVID-19

Ultima versione: 24/11/2020

(Precedenti versioni: 11/04/2020)

Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.	
<b>Per quali pazienti sono raccomandabili?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Uso a dosaggio profilattico</b>            L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi tromboembolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG in assenza di controindicazioni. Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia a pazienti ricoverati, sia a pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA.         </li> <li> <b>Uso a dosi intermedie/alte</b>            L'uso a dosi intermedie/terapeutiche nei casi gravi di COVID-19, classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, può essere considerato valutando il rapporto fra i benefici e i rischi nel singolo paziente. In particolare, livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC <math>\geq 4</math>, ferritina elevata (<math>&gt; 1000</math> mcg/L) o un BMI elevato (<math>&gt;30</math>) sembrano indicare condizioni nella quali l'utilizzo di dosi intermedie/elevate di EBPM o delle eparine non frazionate correla con il beneficio clinico anche se non esistono prove da RCT.         </li> </ul>
<b>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</b>	Nell'ambito delle indicazioni registrate, la dose consigliata (profilattica o terapeutica) dipenderà dal farmaco scelto e dalle caratteristiche del paziente come indicato nella scheda tecnica del farmaco.
<b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</b>	Le EBPM <b>non</b> sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati, possono quindi essere prescritte a carico del SSN dal MMG o da qualsiasi specialista del SSN e possono essere distribuite sul territorio secondo le modalità stabilite a livello regionale
<b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b>	<b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica) Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione. Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.
<b>Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?</b>	<b>Principali interazioni</b> (da Liverpool drug Interaction group): <ul style="list-style-type: none"> <li>non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19.</li> <li>non ne è raccomandato l'uso in concomitanza con altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela in associazione con farmaci antiaggreganti.</li> </ul> Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>

## ***Inquadramento***

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina; esiste in commercio anche un'eparina di sintesi: il fondaparinux. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nella terapia della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.

I farmaci con l'indicazione registrata per l'uso profilattico nei pazienti non chirurgici sono:

- Enoxaparina
- Parnaparina
- Fondaparinux

Tutte le EBPM (estrattive o sintetiche) hanno l'indicazione per il trattamento della trombosi venosa. Enoxaparina e bemiparina anche per il trattamento dell'embolia polmonare.

Per tutte le indicazioni i dosaggi sono presenti in scheda tecnica.

Infine le eparine non frazionate sono indicate per la profilassi e la terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.

## ***Razionale***

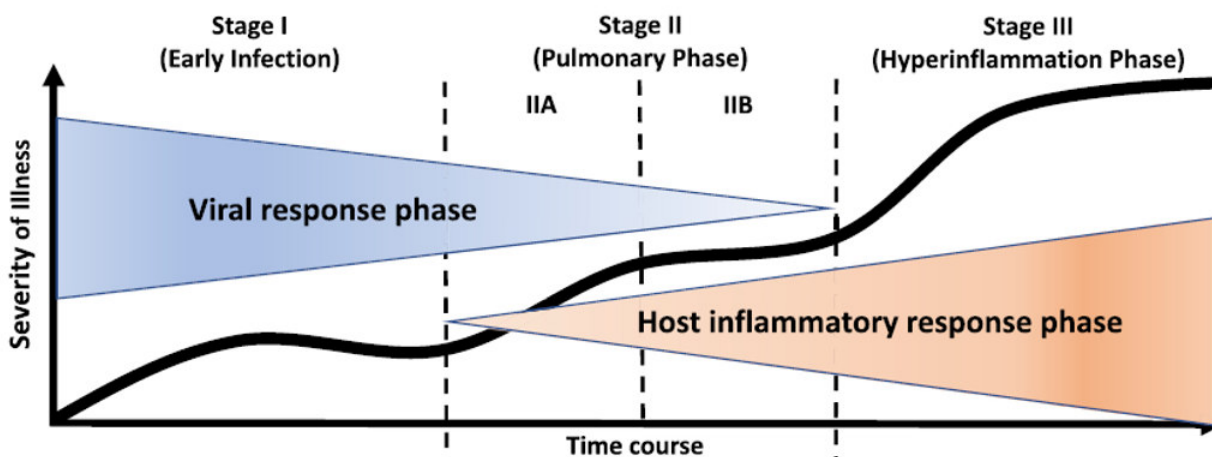
Il decorso clinico del COVID-19 si articola in 3 distinte fasi:

1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza dei classici sintomi simil influenzali (malessere generale, febbre, tosse secca, ecc.). I casi in cui l'infezione si risolve in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.
2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia (fase IIA), ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica (fase IIB).
3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che associato ad altri fattori quali l'immobilità, l'iperreattività piastrinica, e un possibile effetto trombogeno diretto del virus, possono rappresentare un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$ ) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc.

Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematochimico è simile a quello della linfocitopenia emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze. Le EBPM o le eparine non

frazionate, sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo, possono avere un ruolo nelle varie fasi della malattia.



Mod. da Siddiqi HK and Mehra MR. J Heart Lung Transplant. 2020

In particolare le EBPM si collocano:

- nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dosi profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso secondo le indicazioni registrate;
- nella fase più avanzata (iperinfiammazione), in pazienti ricoverati per trattare fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate;
- nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica è stata ipotizzata l'utilità di dosi più elevate di EBPM anche se ad oggi non sono stati definiti i dosaggi di EBPM o eparina non frazionata ottimali da utilizzare, né le specifiche indicazioni né le modalità e i tempi di somministrazione.

Sono numerosi gli RCT in corso a livello internazionale e nazionale (vedi <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>) che si propongono di dare una risposta ai quesiti appena espressi.

### **Evidenze disponibili**

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: FR  $\geq 30$  respiri/min; SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  a riposo; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  mmHg) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o EBPM) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza. L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano un livello molto elevato di D-dimero (6 volte i valori massimi superiori) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score  $\geq 4$ ) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stata osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici.

Questo studio presenta una serie importante di limiti (è retrospettivo, presenta bias di selezione rispetto alle terapie associate ecc).

A questo studio osservazionale ne sono seguiti molti altri; di seguito vengono sintetizzati i risultati di alcuni di essi ritenuti rilevanti:

- *Nadkarni GN et al.* : Uno studio retrospettivo condotto al Mount Sinai di New York ha confrontato gli outcome di mortalità, intubazione o sanguinamenti maggiori in una corte di soggetti stratificati per tipologia di anticoagulante (nessun anticoagulante -AC; anticoagulanti a dosaggio terapeutico e anticoagulanti a dosaggio basso). L'analisi è stata condotta su un totale di 4.389 pazienti: rispetto a nessuna terapia AC (n=1.530; 34,9%), l'utilizzo di AC a dosaggio terapeutico (n=900; 20,5%) e AC a dosaggio profilattico (n=1.959; 44,6%) erano associati a una inferiore mortalità ospedaliera (aHR: 0,53; 95%CI 0,45- 0,62 e aHR: 0,50; 95%CI 0,45-0,57, rispettivamente), e ad un tasso più basso di intubazione (aHR: 0,69; 95% CI 0,51-0,94 e aHR: 0,72; 95% CI 0,58-0,89, rispettivamente). Quando iniziato entro 48 h dal ricovero, non c'era differenza statisticamente significativa tra dosaggio terapeutico (n=766) e profilattico di AC (n=1.860) (aHR: 0,86; 95%IC 0,73 -1,02; p= 0,08). Complessivamente, 89 pazienti (2%) hanno riscontrato un episodio di sanguinamento maggiore: 27/900 (3,0%) nel gruppo a dosaggio terapeutico, 33/1.959 (1,7%) in quello a dosaggio profilattico e 29/1.530 (1,9%) nel gruppo non in trattamento.
- *Paolisso P et al.*: Uno studio retrospettivo, condotto in Italia (Ospedale S. Orsola di Bologna) dal 1° marzo al 10 aprile 2020, ha indagato l'effetto dell' enoxaparina su 450 pazienti ospedalizzati per COVID-19, confrontando la mortalità intraospedaliera per tutte le cause nei pazienti trattati con dosaggio standard di EBPM per la profilassi di TVP (enoxaparina 40-60 mg/die, 361 pazienti) rispetto a una dose terapeutica "intermedia" (enoxaparina 40-60 mg/bid, 89 pazienti), trattati per 7 giorni. I pazienti inclusi non mostravano differenze significative fra i due gruppi di trattamento per le principali caratteristiche demografiche al basale e per gravità della malattia [definita come SpO<sub>2</sub><93% a riposo; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg]. Il dosaggio intermedio di EBPM è stato associato ad una mortalità intraospedaliera per tutte le cause più bassa rispetto a quella osservata con la dose standard (5.8% vs. 18.8%, p = 0.02). Il vantaggio a favore del dosaggio intermedio di EBPM è rimasto statisticamente significativo dopo l'aggiustamento per i fattori di confondimento osservati fra i due gruppi (età, ipertensione, valore di emoglobina, rapporto PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, somministrazione di idrossiclorochina e tocilizumab, +11.5% e +13.7% rispettivamente per i due farmaci nel gruppo a dose intermedia) [OR= 0.260, 95% CI 0.089 - 0.758, p=0.014)].
- *Motta JK et al.*: Uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Western Connecticut su 374 pazienti ha confrontato 2 coorti trattate anticipatamente (*preemptive administration*) con dosi profilattiche (enoxaparina 30 o 40 mg sc al giorno) o con dosi terapeutiche di eparine non frazionate o di EBPM (enoxaparina 1 mg/kg sc 2 volte al giorno oppure 1.5 mg/kg sc 1 volta al giorno opportunamente aggiustate in caso di insufficienza renale oppure dosi più elevate monitorando l'attività anti fattore-X). In questo caso si è osservata una maggiore mortalità confermata dopo l'aggiustamento per fattori confondenti) che passa dal al 14,4% con le dosi profilattiche al 38,7% con le dosi terapeutiche [RR aggiustato= 2.3 95% CI 1.0-4.9 p=0,04]
- *Paranjpe S et al.*: Un studio osservazionale retrospettivo condotto presso il Mount Sinai Health System di New York su 2.773 che confronta la somministrazione di anticoagulanti (orali, SC o EV) vs la non somministrazione di anticoagulanti in pazienti ricoverati che, pur non mostrando una differenza nella mortalità intraospedaliera, mostra una riduzione del rischio di morte in chi viene sottoposto a trattamento anticoagulante per periodi prolungati [HR aggiustata 0.86/die; 95% CI: 0.82-0.89; P < .001]. Lo studio evidenzia un modesto aumento di eventi emorragici con una maggiore incidenza nei pazienti ventilati e conclude affermando che la scelta della strategia terapeutica dovrà essere fatta considerando le caratteristiche del singolo paziente.
- *Hanif A et al.*: uno studio osservazionale retrospettivo su 921 pazienti ricoverati consecutivamente in alcuni ospedali USA ha valutato 4 coorti: pazienti già in trattamento anticoagulante all'ingresso (non viene specificato con quali farmaci). pazienti che hanno iniziato l'anticoagulante a dosi terapeutiche

all'ingresso, pazienti che hanno iniziato dosi profilattiche all'ingresso e pazienti che non hanno iniziato una terapia anticoagulante). Lo studio mostra nei soli pazienti intubati che hanno iniziato dosi terapeutiche di un anticoagulante all'ingresso, una riduzione della mortalità rispetto a chi ha iniziato dosi profilattiche (63% vs 86.2%,  $p < 0.0001$ ). Lo studio conferma osservazioni precedenti in cui la presenza di alti livelli di D Dimero all'ingresso ed un maggior picco durante il ricovero correlano con una maggiore mortalità, una maggior probabilità di intubazione o di eventi trombotici.

- **Mattioli M et al.:** uno studio di sicurezza sull'uso di EBPM, effettuato in Italia su 105 pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 (secondo i criteri WHO), ha valutato l'effetto di diversi dosaggi di enoxaparina a 40 mg/die, 80 mg/die e 100 mg/die, selezionati sulla base della funzionalità renale e l'indice di massa corporea, su una popolazione di età media di 73 anni e con malattia grave nel 64% dei casi. Il dosaggio maggiormente utilizzato è stato quello di 40 mg/die (63% della popolazione vs 33% per la dose di 80 mg/die e 4% per la dose di 100 mg/die). Ad un follow-up di 36 gg si è osservata una mortalità complessiva del 21%, stratificando per età (<85 anni e  $\geq 85$  anni), la mortalità è stata rispettivamente del 13% e 40% ( $p=0.002$ ). A fronte di un aumento di mortalità con l'aumentare dell'età non si è registrato un aumento di rischio emorragico nelle due fasce di età (<85 aa e  $\geq 85$  anni). Complessivamente sono stati osservati un evento trombotico e 2 eventi di sanguinamenti maggiori. Non si sono registrati eventi di mortalità per emorragia.

Gli studi descritti, seppur di natura osservazionale, con possibili *bias* di confondimento rispetto alle caratteristiche basali e alle terapie concomitanti, e su casistiche non esattamente sovrapponibili, ma prevalentemente su pazienti gravi, mostrano un vantaggio, in termini di riduzione di mortalità, per le EBPM. Sembra però evidente come la scelta della dose di anticoagulante non sia da definire a priori, ma debba essere fatta considerando un bilancio fra i benefici ed i rischi nel singolo paziente.

Tali studi, ad oggi unici elementi conoscitivi disponibili, gettano le basi per studi clinici randomizzati. Ci si aspetta che i numerosi RCT in corso a livello internazionale e nazionale diano una risposta a breve termine ai quesiti sospesi che riguardano in particolare i dosaggi (profilattici e terapeutici) da utilizzare nei vari scenari clinici e la durata dei trattamenti anticoagulanti.

### **Linee guida di raccomandazioni internazionali e nazionali**

Le principali linee-guida di trattamento raccomandano l'utilizzo della profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati. Di seguito si riportano le principali raccomandazioni:

- **National Institutes of Health (NIH):** Per i pazienti non ospedalizzati con COVID-19, la terapia anticoagulante non deve essere iniziata per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) o della trombosi arteriosa a meno che non vi siano altre indicazioni (AIII).  
Gli adulti ospedalizzati con COVID-19 dovrebbero ricevere la profilassi TEV secondo lo standard di cura per gli altri adulti ospedalizzati (AIII). Non è raccomandata la continuazione della profilassi del tromboembolismo venoso dopo la dimissione ospedaliera (AIII).
- **American Society of Hematology:** il panel suggerisce di utilizzare anticoagulanti a dosaggio profilattico a in tutti i pazienti con malattia acuta correlata a COVID-19 che non hanno TEV sospetta o confermata (raccomandazione condizionale basata su una certezza molto bassa nell'evidenza sugli effetti).
- **American College of Chest Physicians (CHEST) (Moore LK et al. CHEST Journal 2020):** in assenza di controindicazioni tutti i soggetti adulti con patologia acuta in atto dovrebbero ricevere una tromboprofilassi anticoagulante, preferendo l'utilizzo di EBPM o fondaparinux rispetto all'utilizzo dell'eparina non frazionata.
- **International Society on Thrombosis and Haemostasis (Spyropoulos AC et al. J Thromb Haemost. 2020):** Nei soggetti non ospedalizzati viene raccomandata una strategia universale di tromboprofilassi di routine preferibilmente con EBPM a dose standard (rispetto a UFH) dopo

un'attenta valutazione del rischio di sanguinamento. Nei soggetti ospedalizzati la profilassi con EBPM deve sempre essere avviata prevedendo il ricorso a dosaggi intermedi in caso di fattori di rischio (es. obesità).

- **Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET)** (*Marietta M et al. Blood Transfus 2020*): L'uso di EBPM, UFH o fondaparinux alle dosi indicate per la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) è fortemente consigliato in tutti i pazienti ospedalizzati COVID-19. La tromboprofilassi deve essere somministrata per l'intera durata della degenza ospedaliera e dovrebbe essere mantenuta anche a casa per 7-14 giorni dopo la dimissione dall'ospedale o nella fase preospedaliera, in caso di fattori di rischio di TEV preesistenti o persistenti (es. mobilità ridotta, indice di massa corporea (BMI) > 30, precedente TEV, cancro attivo, ecc.). L'uso di EBPM a dose intermedia (cioè, enoxaparina 4.000 UI per via sottocutanea ogni 12 ore) può essere preso in considerazione su base individuale in pazienti con molteplici fattori di rischio per TEV (cioè, BMI > 30, precedente TEV, cancro attivo, ecc.).

### **Riferimenti bibliografici**

- Enoxaparina RCP: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_029111\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3)
- Hanif A, Khan S, Mantri N, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Ann Hematol.* 2020 Oct;99(10):2323-2328. doi: 10.1007/s00277-020-04216-x. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32808105; PMCID: PMC7430929. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04216-x>
- Iba T, et Al. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf>
- [Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies](#)
- Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020 May;18(3):167-169.
- Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Aug 13:1–7. doi: 10.1007/s11239-020-02243-z. Epub ahead of print. PMID: 32794132; PMCID: PMC7426007.
- McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926>
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. 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.
- Motta JK et al. Clinical Outcomes With the Use of Prophylactic Versus Therapeutic Anticoagulation in COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20147769v1.full.pdf>
- Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 20;76(16):1815-1826. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32860872; PMCID: PMC7449655..
- Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, et al. Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Front Pharmacol.* 2020 Aug 6;11:1124. doi: 10.3389/fphar.2020.01124. PMID: 32848743; PMCID: PMC7424043. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01124/full>
- Paranje I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 7;76(1):122-124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. Epub 2020 May 6. PMID: 32387623; PMCID: PMC7202841. <https://www.onlinejacc.org/content/accj/76/1/122.full.pdf>
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)

- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al; 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.
- 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. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768>
- 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 Mar 27. doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817).