

NACIONALNA PRIPOROČILA ZA FARMAKOLOŠKO ANTIKOAGULANTNO TROMBOPROFILAKSO OTROK IN MLADOSTNIKOV Z OKUŽBO SARS-CoV-2

Pripravili: Barbara Faganel Kotnik¹, Alenka Trampuš Bakija², Lidija Kitanovski¹

¹Pediatrična klinika, KO za otroško hematologijo in onkologijo, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, ²Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

Tekom okužbe s SARS-CoV-2 se lahko kot del vnetnega odziva gostitelja za zamejitev virusne okužbe aktivirajo koagulacijske poti. Tako lahko okužbo s SARS-CoV-2 spremljajo:

- hiperkoagulabilno stanje s tromboemboličnimi dogodki (TED)
- z okužbo SARS-CoV-2 povezana koagulopatija ter
- diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK).

Glede na pomanjkanje mednarodnih smernic za antikoagulantno (AK) tromboprofilakso smo pripravili sledeča nacionalna priporočila za obravnavo **otrok in mladostnikov, ki potrebujejo hospitalizacijo zaradi COVID-19**.

Pričakujemo, da se bodo napisana priporočila (z dne 18.11.2020) posodabljala.

OBRAVNAVA COVID-19 ASIMPTOMATSKIH OTROK (Tabela 1)

AK tromboprofilakse **ne predpisujemo rutinsko pri hospitaliziranih otrocih, ki imajo asimptomatski potek COVID-19, če:**

- nimajo nameščenega stalnega centralnega venskega katetra
- nimajo kliničnih dejavnikov tveganja za TED (Tabela 3).

Tabela 1: Obravnava otrok, hospitaliziranih zaradi asimptomatske okužbe s SARS-CoV-2

	Dejavniki tveganja za TED, nepovezanih z okužbo s SARS-CoV-2 (Tabela 3)	Antikoagulantna tromboprofilaksa
Hospitalizirani zaradi asimptomatske okužbe s SARS-CoV-2	≥ 4	DA
	< 4	NE

OBRAVNAVA COVID-19 SIMPTOMATSKIH OTROK, HOSPITALIZIRANIH NA OBIČAJNEM ODDELKU (Tabela 2)

Ob sprejemu ter nato vsakodnevno naj se:

- **oceni tveganje za TED in DIK** klinično in laboratorijsko[#] (*Tabele 2,3,4*)
[#]hemogram, APTČ, PČ, TČ, fibrinogen, AT, D-dimer*
**Povišan D-dimer je pomemben kazalec tveganja za zaplete!*
- **razmisli o uvedbi AK trombotprofilakse**, v kolikor ni kontraindikacij.

V primeru, da ima otrok **pridružene kronične bolezni**, se konzultira specialista ustrezne stroke.

Tabela 2: Obnova otrok, hospitaliziranih zaradi simptomatske okužbe s SARS-CoV-2

	D-dimer > 5 x ↑	Dejavniki tveganja za TED, nepovezanih s COVID-19 (Tabela 3)	Ankoagulantna trombotprofilaksa
Hospitalizirani zaradi simptomatske okužbe s SARS-CoV-2	DA	N/A*	DA
	NE	DA	DA
		NE	NE

*N/A

Tabela 3: Dejavniki tveganja za trombozo in kontraindikacije za AK trombotprofilakso in/ali zdravljenje

Dejavniki tveganja za trombozo:	Kontraindikacije za AK trombotprofilakso/zdravljenje:
<ul style="list-style-type: none"> - starost > 12 let - osebna anamneza za trombofilijo ali TED - sorodnik v prvem kolenu z TED - prisotnost centralnih venskih katetrov z /brez prehodnih tromboz - zmanjšana pomicnost od pričetka bolezni - opekline - aktivna onkološka bolezen - sum na vensko stazo ali stanje nizkega srčnega pretoka - zdravljenje z estrogeni - aktivna sistemska okužba - nefrotski sindrom - zagon cistične fibroze - zagon sistemske vnetne bolezni - prekomerna prehranjenost (BMI na 95.P) - huda dehidracija - nedavna operacija ali poškodba 	<p>Absolutne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktivna krvavitev - z zdravili povzročena trombocitopenija - lumbalna punkcija/ oftalmološki/ nevrokirurški poseg znotraj 24 -72 ur <p>Relativne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nekontrolirana arterijska hipertenzija - motnja strjevanja krvi - anamneza o ulkusu želodca - diabetična retinopatija - ledvična disfunkcija (nevarnost akumulacije heparina-potrebne prilagoditve terapije) - (ev. prisotnost umetne zaklopke, ker bolniki prejemajo učinkovitejšo AK terapijo z višjimi tarčnimi vrednostmi PČ-INR)

Tabela 4: DIK točkovačnik (jasen DIK ob številu točk 5 ali več)

Št.trombocitov (x 10 ⁹ /L)	Št. točk	D-dimer	Št. točk	Podaljšanje PČ (sek)#	Št. točk	Fibrinogen (g/L)	Št. točk
≥100	0	Blago povišan	0	<3	0	≥1.0	0
50 do <100	1	Srednje povišan	2	3 do <6	1	<1.0	1
<50	2	Zelo povišan	3	≥6	2		

#PČ – laboratorij poda rezultat PČ po dogovoru tudi v sekundah (napisati pod opombo ob naročilu)

Pred uvedbo AK tromboprolifakse/zdravljenja (Tabela 4) so potrebne laboratorijske preiskave: hemogram, APTČ, PČ, TČ, fibrinogen, AT, D-dimer, urea in kreatinin.

Tabela 4: Priporočeni odmerki AK tromboprolifakse in terapije z enoxaparinom (Clexane®):

	Starost pod 2 mesecema	Starost nad 2 mesecema	
	Odmerjanje na 12 h	Odmerjanje na 12 h	Odmerjanje na 24 h*
Profilaksa	0.75 mg/kg odmerek na 12 h s.c.	0.5 mg/kg odmerek na 12 h s.c. (max. odmerek 30 mg)	1 mg/kg 24 h s.c. (max odmerek 40 mg)
Terapija	1.5 mg/kg odmerek na 12 h s.c.	1 mg/kg odmerek na 12 h s.c.	1.5 mg/kg 24 h s.c.

*odmerjanje na 24 h le po dogovoru s hematologom

Laboratorijsko spremljanje AK tromboprolifakse/zdravljenja z določanjem anti Xa (Tabela 5):

- 3-4 ure po 2. ali 3. odmerku enoxaparina (pri odmerjanju na 12h)
- 4-6 ur po 4. odmerku enoxaparina (pri odmerjanju na 24h).

Tabela 5: Zelena raven anti Xa za AK tromboprolifakso in zdravljenje

	anti Xa (odmerjanje na 12 h)	anti Xa (odmerjanje na 24 h)
Antikoagulantna tromboprolifaksa	0.1 - 0.3 IU/ml	–
Antikoagulantno zdravljenje	0.5 - 1.0 IU/ml	1.0 - 2.0 IU/ml

Svetujemo posvet s hematologom v primeru:

- **odstopanj sledečih laboratorijskih preiskav:**
 - št. trombocitov $<50 \times 10^9/L$,
 - fibrinogen $<1.0 \text{ g/L}$,
 - podaljšane vrednosti APTČ (zaradi ev. prisotnosti antifosfolipidnega sindroma)
- **krvavitve**
- **sočasnega prejetanja Aspirina® v odmerkih $> 5 \text{ mg/kg/dan}$.**

Bolniki z multisistemskim vnetnim odzivom (angl. MIS-C)

Domneva se, da v odsotnosti drugih dejavnikov tveganja za krvavitve pri bolnikih z MIS-C, ki prejemajo Aspirin® v odmerkih $\leq 5 \text{ mg/kg/dan}$ zaradi prisotnosti srčnih nepravilnosti ali značilnosti Kawasakijske podobne bolezni, uporaba nizkih odmerkov AK trombotične profilakse verjetno ne predstavlja povečanega tveganja za klinično pomembno krvavitev.

Nadaljevanje antikoagulantne trombotične profilakse po odpustu v domačo oskrbo je indicirano v primeru še vedno povišanih vrednosti D-dimera ($\geq 2 \times$ nad praznimi vrednostmi) ob odpustu ter v drugih primerih po individualni presoji po posvetu s hematologom v trajanju še 7, 14 oz. do 30 dni.

Terapevtske odmerke AK zdravil naj prejemajo otroci, ki so tovrstno terapijo prejeli že pred hospitalizacijo zaradi drugih indikacij ter otroci z utemeljenim sumom ali dokazanim TED.

Radiološke preiskave:

- ob sumu na TED ali pljučno embolijo (PE) pred pričetkom AK zdravljenja niso nujno potrebne, se pa izvedejo takoj, ko je mogoče;
- so indicirane tudi v odsotnosti kliničnih znakov za trombozo ob naraščajočih vrednostih D-dimera po posvetu s hematologom (iskanje klinično tihih TED; ob potrditvi antikoagulantno zdravljenje intenziviramo).

Za konzultacije smo dosegljivi od ponedeljka do petka v rednem delovnem času na tel: 01 522 7154, izven tega časa pa v sklopu stalne pripravljenosti na tel: 031 690 578.

Viri:

G. MacLaren et al. Consensus-Based Clinical Recommendations and Research Priorities for Anticoagulant Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19-Related Illness

Michele Loi et al. COVID-19 anticoagulation recommendation in children. *Pediatric Blood and Cancer*. 2020;1-3.

M. Marietta et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISIT) *Blood Transfus* 2020; In press.

Taylor et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2017;86(11):1327-1330.

Mahejerin A et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica*. 2015;100:1-6.

