UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN
MEDICINA E CHIRURGIA
ANNO ACCADEMICO 2020 – 2021

TESI DI LAUREA

"Tromboembolismo venoso nei pazienti con malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 (malattia da coronavirus 2019 (COVID - 19)"

RELATORE

Prof. Francesco Boccardo

CANDIDATO

Bashlakova Ekaterina (Katsiaryna)

INDICE

I. INTRODUZIONE……..3
II. TROMBOEMBOLISMO VENOSO…….....4
2.1. Tromboembolismo venoso e' un problema nei pazienti ospedalisati……4
2.2. Epidemiologia, clinica, diagnosi di tromboembolismo venoso…….5
2.3. Profilassi del TEV…….....5
III. MALATTIA RESPIRATORIA ACUTA DA SARS-Cov-2
O MALATTIA DA CORONAVIRUS 2019 (COVID 19)……16
3.1. Epidemiologia……...16
3.2. Struttura virale……..18
3.3. SARS e MER……19
3.4. Trasmissione e patogenesi ……...20
3.5. Modalità di diffusione…….....21
3.6. Interazione virus-ospite……21
3.7. Presentazione clinica e diagnosi…….....22
3.8. Gestione della malattia COVID-19……..23
IV. MALATTIA RESPIRATORIA DA SARS-CoV-2 E
TROMBOEMBOLISMO VENOSO ……..25
V. PROFILASSI DELLE COMPLICANZE TROMBOEMBOLICI
NEI PAZIENTI CON LA MALATTIA COVID-19……..27
5.1. Gestione dei pazienti con COVID 19 che ricevono la terapia anticoagulante
per altre mallattie (cardiovasculari)……29
VI. CONCLUSIONE……...31
VII. BIBLIOGRAFIA…….33

I. INTRODUZIONE

Il tromboembolismo venoso (TEV), che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), si verifica in circa 1-2 individui su 1000 ogni anno [1].

E' una complicanza frequente nei pazienti ospedalizzati, una delle principali cause di aumento dei costi, della durata della degenza e di morte prevenibile in ospedale [2,3,4,5].

L'incidenza annuale complessiva di TEV è simile in Europa occidentale, Nord America, Australia e America Latina meridionale, con tassi annuali che vanno da 0,75 a 2,69 per 1000 individui [6].

I fattori di rischio per sviluppo TEV includono ospedalizzazione per malattia chirurgica o medica, cancro, traumi o immobilizzazione, farmaci, come contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva, gravidanza o postpartum, l'età avanzata, l'obesità, i precedenti casi di tromboembolismo e la storia familiare di coaguli di sangue, trombofilii [7,8,9].

Quasi tutti i pazienti ospedalizzati hanno almeno un fattore di rischio per lo sviluppo TEV e circa il 40% ha tre o più fattori di rischio [7,10,11].

TEV acquisita in ospedale, che si verifica durante il ricovero o entro i tre mesi successivi al ricovero, è alla base di oltre il 50% di tutti i casi del carico di popolazione di TEV [3,5,12,13,14].

Tra loro, circa il 60%, a seguito di un ricovero ospedaliero in corso o recente per intervento chirurgico (24%) o malattia medica – 22% [15]. I pazienti con le malattie mediche differiscono dai pazienti chirurgici per quanto riguarda la loro comorbilita', lo stato generale della salute, lo sviluppo, la progressione dei coaguli e l'impatto che le misure preventive possono avere, particolarmente i pazienti con le malattie infettive, come nel caso di malattia respiratoria acuta causata da SARS-CoV-2 (malattia da coronavirus 2019 (COVID - 19)*"* [16].

Numerosi studi randomizzati controllati (RCT) hanno dimostrato che l'uso appropriato della tromboprofilassi in pazienti ospedalizzati a rischio di TEV è sicuro, efficace ed economico [17-22].

Pero' nonostante l'alto grado di validità clinica, la presenza di protocolli e raccomandazioni, la prevenzione del TEV rimane sottoutilizzata: da 2 a 4,5 volte meno spesso di quanto richiesto oppure utilizzata in modo inappropriato. Non ci sono raccomandazioni per l'uso dell'anticoagulante preferito, tenendo conto delle peculiarità della situazione clinica e vari gruppi di pazienti, per esempio con le malattie mediche [23-31].

Per la prevenzione farmacologica della TVP e EP, vengono utilizzate i metodi farmacologiche – eparine, inibitori diretti del fattore X – fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, inibitore diretto del fattore IIA (trombina) dabigatran, antagonista della vitamina K (warfarin), ma anche trovano l'applicazione i misure fisiche, come calze a compressione graduata o dispositivi di compressione sequenziale [1,32].

Ma la vasta esperienza derivante da studi di prevenzione dei coaguli in pazienti chirurgici non sempre applicabile a pazienti non chirurgici, particolarmente nei casi delle malattie infetive [16].

II. TROMBOEMBOLISMO VENOSO

2.1. Tromboembolismo venoso e' un problema nei pazienti ospedalisati

70% di tutte le trombosi si sviluppa all'età di oltre 60 anni [33,34]. Nei bambini, l'incidenza della TVP è inferiore a 5 casi per 100 mila persone all'anno, in età avanzata e senile-500 casi per 100 mila [35,36]. All'età di 50-59 anni, EP dopo viene rilevata nel 6,8% dei casi, 60-69 anni – nel 27,1%, 70-79 anni – 36-88, 7%. Di età pari o superiore a 80 anni, questo tasso è in calo del 19% [37].

All'alta frequenza di TEV nei pazienti ospedalizzati, tra cui la maggiore parte sono le persone anziani, favoriscono:

1) flebodistrofia, diminuzione dell'elasticità e del tono della parete vascolare, dilatazione delle vene, rallentamento dell'organizzazione del tessuto connettivo del trombo venoso, che causa lo sviluppo della sindrome ipercoagulante, manifestata da un aumento dell'attività di coagulazione del sangue, diminuzione della fibrinolisi [38].

2) patologia multipla (polimorbidità) e aumento del numero di operazioni chirurgiche particolarmente con aumento dell'eta' [39], che attiva la trombosi [40].

3) ipocinesia [39]. La limitazione del movimento e il riposo a letto per 4 giorni aumenta la probabilità di VET del 65-87% [41].

4) insufficienza cronica di organi multipli a causa dello sviluppo di infiammazione e fibrosi.

Il ruolo principale nello sviluppo del TEV nei pazienti ospedalizati appartiene alla stagnazione del sangue nei vasi sanguigni e ai cambiamenti nelle proprietà del sangue – ispessimento, aumento della viscosità [41,43]. Negli alcuni casi vengono rilevate trombosi della genesi immunitaria associata alla sindrome antifosfolipidica [40].

La diagnosi di TEV è difficile, particolarmente nei pazienti con le malattie mediche e infettive [39]. Nonostante l'alta prevalenza tali segni come mancanza di respiro (59-91, 5%), tachipnea (46-74%), tachicardia (29-76%), dolore toracico (26-57%), non consentono a fare la diagnosi facilmente [43]. Il D-dimero è sensibile (100%) ma non specifico (20,1–39,1%) [44,45].

2.2 Epidemiologia, clinica, diagnosi di tromboembolismo venoso

In generale, secondo il consenso europeo sulla prevenzione della TEV, l'incidenza della TVP è di 160 casi per 100 mila abitanti all'anno, EP fatale – 60 casi per 100 mila [46]. Ogni anno vengono registrati più di 680 mila casi di TVP e più di 430 mila EP [47,48].

Nel 75-95% dei casi, la fonte di EP è il sistema della vena cava inferiore [48,49]: le vene del segmento femorale – nel 36,2% dei casi, iliaco – nel 63,8% dei

casi. La causa di EP sono coaguli di sangue, localizzati nell'atrio destro (5-25% dei casi), con una valvola tricuspide alterata e nel ventricolo destro – in 0,5-2% dei casi [50]. I casi di EP dal bacino della vena cava superiore sono aumentati, a causa dello posizionamento dei cateteri venosi. In 10-15%, la localizzazione primaria del trombo non può essere verificata e stabilita [51,52].

Nel 50-80% dei casi EP è asintomatica e non diagnosticata. Secondo gli studi patologici, il 50% dei pazienti con TVP prossimale tollera EP asintomatica, e l ' 80% dei pazienti con EP rileva una TVP asintomatica [47].

Secondo uno studio di Framingham, EP come causa di morte è del 15,6% intraospedale e del 6-25% di mortalità postoperatoria negli ospedali chirurgici. Il 60,5% dei morti durante l'autopsia ha trovato una combinazione di EP massiccia con embolia di piccoli rami. In 1/3 delle osservazioni di EP di piccoli rami è preceduto da una massiccia EP [53].

La mortalità tra i pazienti non trattati con EP diagnosticata raggiunge il 40%, mentre con la terapia non supera il 10% e con la tromboprofilattica – 2,8% [19].

Le conseguenze del TEV sono:

1) insufficienza venosa cronica degli arti inferiori [46], che si sviluppa in pochi anni nel 25% dei pazienti che hanno sofferto di trombosi venosa della tibia, nel 46% – con lesioni vascolari della tibia e dell'anca, nel 90-98% – dopo la trombosi ileofemorale [54-56];

2) ipertensione polmonare postembolica cronica di un piccolo cerchio circolatorio, che porta per 5 anni alla morte del 10-15% dei pazienti [51,57].

3) recidive di tromboembolismo venoso, mentre sono spesso fatali. Il rischio di morte per i primi 3 mesi dopo EP è del 17,5% [58].

La diagnosi di TVP comprende la valutazione clinica dei sintomi che è abbastanza ben descritto e di laboratorio gli esami strumentali: ecografia doppler delle vene degli arti inferiori (sensibilità – 90%, una specificità del 95%) [59]; flebografia (richiede attrezzature speciali, che rende difficile l'applicazione di massa di [59]; venografia risonanza magnetica (metodo costoso, è il metodo di scelta in presenza di allergia ai mezzi di contrasto a farmaci o che soffrono di

insufficienza renale; studio del D-dimero nel sangue (sensibilità 97%, specificità (54%) [52,55,60].

EP può avere una clinica non specifica [61] e in 50-80% è asintomatico [62]. Il quadro clinico può cambiare continuamente [63]. I segni di EP, rilevati su eletrocardiografia e radiografia, non sono specifici. EP in occlusione oltre il 13% del lume polmonare porta all'ipossemia, nel 20% dei casi PaO2 ha un valore normale [64]. La scintigrafia perfusionale non è sufficientemente specifica, la diagnosi di EP è possibile solo tenendo conto di altri metodi diagnostici. Angiopulmonografia (determinazione del volume della lesione embolica, la cui mortalità è circa 0,2%, tomografia computerizzata spirale con contrasto delle arterie polmonari (sensibilità-83%, specificità-96%), ecocardiografia (sensibilità-60-70% a bassa specificità) [63] non consentono di formare con fiducia la diagnosi di EP.

Pertanto, i segni clinici e i metodi di diagnostica di laboratorio e strumentali della TEV aumentano la probabilità di una diagnosi, ma non consentono di confermarla o escluderla.

I principali fattori di rischio di TEV sono gli interventi chirurgici, lesioni e immobilizzazione prolungata, nel 20% dei casi di trombosi sono dovuti a condizioni del paziente (età, concomitante patologia, assunzione di farmaci), il 30% sono «idiopatici» venosi trombosi [11].

Così, i pazienti oncologici appartengono al gruppo ad alto rischio di TEV [65-68]. EP è la causa della morte in 8-35% dei pazienti oncologici e complicanze concomitanti – nel 43% dei pazienti. TEV nei tumori dello stomaco, dell'intestino, del pancreas, dei polmoni, dei reni, della prostata e del seno, dell'ovaio, ecc. (sindrome di Trusso) può precedere le manifestazioni cliniche del tumore. L'ipercoagulazione è associata alla tromboplastina tissutale delle cellule tumorali decadenti e dei macrofagi, innescando la coagulazione [69-73], limitazione della mobilità, conduzione di radiazioni, chemioterapia e terapia ormonale, sviluppo dell'infezione [57,74,75].

Ictus sono accompagnati da TEV. TVP si verifica nel 56% dei casi in pazienti con disturbi circolatori cerebrali, la più alta probabilità – nelle prime 2 settimane dal momento che l'ictus.

I farmaci ormonali aumentano il rischio di tromboembolismo in 3 volte. La terapia ormonale sostitutiva con una combinazione di estrogeni e progesterone sintetico aumenta il rischio di TEV di 2-4 volte [76,77]. Nelle donne che hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva, la frequenza di TEV era 2,7 volte superiore e il rischio era massimo nei primi 2 anni di terapia ormonale sostitutiva [78].

L'importanza dell'obesità e del diabete come fattore di rischio di EP non è stata decisamente dimostrata [63].

Secondo il Nurse's Health Study, la probabilità di EP nelle donne che fumavano da 24 a 34 sigarette al giorno era 1,9 volte superiore a quella dei non fumatori.

Dopo un infarto miocardico, la TVP si verifica nel 22% dei casi [79].

Tra gli altri fattori di rischio – grave disfunzione contrattile del miocardio, sconfitta valvole, stato, accompagnato da un aumento della viscosità del sangue (policitemia vera, macroglobulinemia di Waldenström), malattie mieloproliferative (eritremia, trombocitosi essenziale), vasculite, vene varicose vene varicose, trombosi venosa profonda nella anamnesi, l'installazione di un catetere venoso centrale o di un pacemaker endocardiaco, la presenza di protesi di tessuti artificiali, hyperomocisteinemia secondaria, sindrome nefrosica, infezioni, soprattutto sepsi, ecc.

Trombofilie allerta alla trombosi, in cui aumenta significativamente il rischio di complicanze tromboemboliche particolarmente nei pazienti «compromessi», per esempio con le infezioni o dopo interventi chirurgici. Le trombofili possono essere genetiche e acquisite. Tra le trombofilia più comuni:

- Mutazione del gene del fattore V (mutazione di Leiden). Quando TEV si trova in 43,7% dei casi (nel controllo – 7, 7%). La combinazione mutazione di Leiden e l'ipergomocisteinemia, il rischio di trombosi si aumenta di 10-20 volte. La

resistenza alla proteina C attivata si trova nel 78% dei pazienti con trombosi venosa, di cui la mutazione di Leida è nota nel 46% dei casi.

- Mutazione di protrombina – 20210 – il rischio di VTE aumenta di 3 volte. Nei pazienti con TEV, si trova nel 16,9% dei casi (rispetto al gruppo di controllo – in 1,3%). La frequenza delle combinazioni di mutazione del gene del fattore V e mutazione del gene della protrombina nei pazienti con complicanze tromboemboliche è del 9,3%.

- L'ipergomocisteinemia è causata da una carenza dell'enzima cistationina beta sintetasi (CBS), che porta ad una violazione della trasformazione dell'omocisteina in cistationina. Il rischio di trombosi venosa è del 2,5% [80].

- La carenza ereditaria di proteine C è osservata nel 10% dei pazienti con EP e trombosi venosa profonda. Il tasso di trombosi con carenza di proteine c è del 7% e nel periodo postoperatorio – 19%.

- La carenza ereditaria di proteine S aumenta il rischio di trombosi fino al 6%, con una carenza concomitante di proteine C – fino al 10%, e nel periodo postoperatorio – fino al 7-22% e fino al 29%, rispettivamente. Il 3-8% dei pazienti con TEV ha una carenza di antitrombina. Frequenza TEV nel periodo postoperatorio con carenza di antitrombina-18-33% difetti ereditari della fibrinolisi si trovano nel 2-3% dei pazienti con trombosi venosa profonda. I TEV si sviluppano quando l'attività del plasminogeno è inferiore al 40%.

Anomalie strutturali e funzionali del fibrinogeno – disfibrinogenemia [81-83] nel 43,4% dei casi sono combinati con displasia mesenchimale. Le cause delle disfibrinogenemie acquisite sono la sindrome antifosfolipidica, le sindromi dic, insufficienza renale ed epatica, ecc. [84].

Durante gli interventi chirurgiche della TVP degli arti inferiori si sviluppa nel 29% dei pazienti (da 14 a 59%) [85], in ginecologia – nel 14%, in traumatologia e ortopedia – nel 53%, di cui nel 51,2% dei casi si verifica non solo nell'arto interessato, ma anche in salute [61]. La clinica della trombosi appare dopo la dimissione dall'ospedale, in 80-85% dei casi di TVP è asintomatica [61]. EP

causa il 50% dei decessi dopo appendicectomia, colecistectomia, ernia, 28-36% – dopo operazioni su grandi articolazioni [53].

Gli interventi chirurgici aumentano la tensione dei processi di emocoagulazione [41,42], miorilassanti usati nell'anestesia, causano dilatazione delle vene intramuscolari e rallentamento del flusso sanguigno dagli arti inferiori, a questo proposito, la frequenza della TVP nell'anestesia epidurale è inferiore a quella dell'anestesia generale [86,87], l'immobilizzazione prolungata dopo stasi venosa con sviluppo di TEV.

Tra gli interventi chirurgici, artroplastica dei articolazioni grandi ha la maggior rischio per lo sviluppo TEV. Faforiscono a questo tanti fattori, come l'eta dei pazienti, la loro comorbilita', la presenza le malattie mediche e ecct. Secondo L'American College of Thoracic Physicians (8 ed., 2008), la frequenza della TVP distale con artroplastica senza tromboprofilattica è da 40 a 80%, prossimale – 10-20%, EP clinicamente significativo - da 4 a 10%, nel 38-50% dei casi di morte [49,88]. La frequenza dei decessi in caso di sviluppo di EP dopo le operazioni ortopediche aumenta con l'età: da 15 a 40 anni EP viene rilevato nel 9,2% dei casi, 41-50 anni – nel 14,5%, 51-60 anni – nel 18% e 60 anni – nel 46-65% [89].

Il tempo di insorgenza di EP dopo l'intervento chirurgico varia da 1 a 26 giorni, più spesso nell'intervallo 5-15-esimo giorno dopo l'intervento chirurgico. Secondo il World Orthopaedic register, il TEV dopo l'artroprotesi del ginocchio si sviluppa in 9,7 giorni, l'articolazione dell'anca – in 21,5 giorni dopo l'intervento chirurgico [50,90,91]. Secondo A. Kerst, nel 76% dei casi TEV notato dopo la dimissione dall'ospedale [88]. L'American College of Thoracic Physicians raccomanda la prevenzione della TEV dopo l'artroprotesi dell'articolazione dell'anca 35 giorni e più, che consente di ridurre la mortalità da TEV a 0,5-0,6% e il numero di EP sintomatici a 3,6% [55,63,92].

2.3 Profilassi del TEV

La prevenzione riduce la frequenza di TEV in 3-4 volte, e la mortalità postoperatoria a causa di EP – in 8 volte. Il grado di rischio di EP in ogni caso è correlato alla totalità dei fattori di rischio in un dato paziente. Dopo aver determinato la probabilità di sviluppare EP, il paziente è classificato in un gruppo a rischio (basso, medio, alto) [93,94]. Per un gruppo a basso rischio, la probabilità di EP è del 10%, media – 10-40%, alta – 40-80% [63,95], che influenza la scelta delle tattiche di prevenzione.

Ci sono numerosi Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV, tra cui piu' famosi quelli che dell'American College of Chest Physicians (Kahn 2012) e inglese del NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2015). In Italia si sono resi disponibili nel tempo diversi documenti di raccomandazione come quelli della SIAPAV (2000), della SISET (2003), del CEVEAS di Modena (2009) e di alcune ASL o regioni, come quello prodotto dalla Regione Lazio [96].

Secondo ai tutti, la prevenzione del TEV include l'attivazione precoce dei pazienti ospedalizzati (chirurgici e medici), l'uso di metodi meccanici che migliorano il deflusso venoso e riducono la stagnazione venosa, anticoagulanti. Nei pazienti ad alto rischio di TEV, i metodi non farmacologici vengono utilizzati in aggiunta agli anticoagulanti [94,97].

Per la prevenzione TEV si utilizzano eparine (eparina non frazionata (UFH) e eparine a basso peso molecolare (EBPM), inibitori diretti del fattore Xa fondaparinux, rivaroxaban, apixaban [98], inibitore diretto del fattore IIa dabigatran [98], antagonisti della vitamina K (warfarin) [88].

L'eparina non frazionata (UFH) ha una breve emivita ed è iniettata più volte al giorno, elimina rapidamente dal corpo [99]. Quando si utilizza la UFH, è possibile che si verifichi una trombocitopenia indotta da eparina, reazioni cutanee con somministrazione sottocutanea [99,100]. Le complicanze emorragiche si verificano nel 10% dei casi [63,101].

EBPM è 70% più efficace per ridurre la frequenza di TEV di UFH, senza aumentare il rischio di complicanze emorragiche. Tra i EBPM più comunemente usati sono enoxaparina, fraxiparina, nadroparina e dalteparina. Rappresentano il 70% di tutti gli anticoagulanti prescritti. Tra questi, l'enoxaparina è selezionata come “gold standard”.

Bemiparina e’ una eparina a basso peso molecolare di seconda generazione in studi clinici multicentrici randomizzati in doppio cieco hanno dimostrato una maggiore attività nella prevenzione della TEV e una minore incidenza di complicanze emorragiche rispetto all'enoxaparina.

Tutti i EBPM esistono solo sotto forma di iniezioni, il che li rende non convenienti in regime ambulatoriale [102].

Fondaparinux – inibitore selettivo del fattore Xa, privo di proprietà di antigenicità [103-105], non causa trombocitopenia indotta da eparina e osteoporosi [77,106,107], 50% più efficace riduce il rischio di TEV postoperatorio rispetto a enoxaparina [90,108,109,110]. Secondo una meta-analisi degli studi che hanno confrontato la sicurezza di fondaparinux ed enoxaparina, il sanguinamento si verifica più spesso con l'uso di fondaparinux, ma la frequenza di sanguinamento nei gruppi non differisce [111,112]. In uno studio MATISSE, rispetto a fondaparinux e antagonista della vitamina K warfarin, i farmaci erano paragonabili per prevenire la ricaduta del TEV e lo sviluppo di sanguinamento [113].

L'antagonista della vitamina K (warfarin) ha una finestra terapeutica stretta [114]. La farmacocinetica e la farmacodinamica del farmaco sono influenzate da vari farmaci e prodotti alimentari, che richiedono la titolazione della dose e un controllo di laboratorio frequente, difficile da raggiungere nella pratica reale [102,115,116]. Solo il 19% dei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici è riuscito a raggiungere i livelli target di INR entro il 4 ° giorno dopo l'intervento [117]. L'adesione dei pazienti alla terapia con antagonisti della vitamina K è del 30-50%. Inoltre, l'effetto anticoagulante anticoagulanti (warfarin) si sviluppa pochi giorni

dopo la ricezione, che richiede la somministrazione del farmaco a pazienti con alto rischio di TEV contemporaneamente con anticoagulanti diretti [48,118]. Gli anticoagulanti indiretti causano enormi emorragie nel 10-16% dei casi all'anno, che sono letali nel 9-13% dei casi [119,120]. Il rischio di recidiva TEV entro 3 mesi dopo l'intervento chirurgico è 3-5% all'anno, 6 mesi – 10% all'anno [121-124]. Per questo motivo, gli antagonisti della vitamina K non hanno trovato ampio uso nella prevenzione del tromboembolismo venoso negli Stati Uniti e nel Regno Unito [48]. Inoltre, nello studio Deitcher in pazienti con tromboembolismo venoso, il warfarin è quasi 2 volte inferiore all'enoxaparina nella prevenzione delle ricadute di trombosi [113].

Il farmaco «ideale» per la prevenzione del TEV deve essere preferibilmente orale, con un'ampia finestra terapeutica, assenza della necessità di titolazione della dose, controllo costante del laboratorio, avere un'efficacia affidabile e sicurezza, convenienza economica, contribuire ad aumentare la conformità [125].

Negli anni 2009-2012 sono registrati anticoagulanti di nuova generazione [97] che hanno dimostato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV:

Apixaban e' un inibitore orale diretto del fattore Xa che nello studio ADVANCE (1-3) per la prevenzione del tromboembolismo dopo l'artroprotesi di grandi articolazioni ad una dose di 2,5 mg 2 volte al giorno ha superato 40 mg di enoxaparina al giorno nella prevenzione di grandi eventi TEV senza aumentare il rischio di sanguinamento [126,127].

Dabigatran etexilato è un inibitore selettivo diretto del fattore di coagulazione IIa. Negli studi multicentrici randomizzati in doppio cieco, RE-NOVATE e RE–NOVATE-2, se somministrati a dosi di 150 E 220 mg 1 Una volta al giorno, è stato dimostrato che il farmaco ha la stessa efficacia dell'enoxaparina nella prevenzione di TEV e letalità da qualsiasi causa [109,113,128]. Scadenze uso di dabigatran fino a 35 giorni dopo la protesi con conseguente riduzione della frequenza di TVP stinco al 50% senza aumentare la frequenza di effetti collaterali [109]. Lo studio del trattamento acuto di TEV (studio RE–COVER), ha dimostrato

pari efficacia di dabigatran e warfarin con lo stesso profilo di sanguinamento entro 6 mesi [123,129].

Rivaroxaban è un inibitore selettivo orale del fattore ha [130]. Secondo la ricerca RECORD 1-4 e ODIXa, la tromboprofilassi con uso di rivaroxaban significativamente superiore all'enoxaparina in termini di efficacia [131,132]. Alla dose di 10 mg/giorno, rivaroxaban su 70-78% riduce la frequenza di TVP, EP non fatale e morte rispetto all'enoxaparina, senza differire nella frequenza di sanguinamento [109,131,133]. Gli studi di EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-re hanno mostrato un'efficacia non trascurabile di rivaroxaban rispetto all'enoxaparina / warfarin con un profilo di sicurezza comparabile in pazienti con TVP acuta degli arti inferiori e EP [134-138].

Riguardo l'uso di apixaban, sono stati testati nella profilassi del TEV nel paziente medico, rispettivamente negli studi ADOPT e MAGELLAN (Goldhaber 2011, Cohen 2013). Entrambi gli studi hanno dimostrato che, a fronte di una riduzione significativa del rischio di TEV nei confronti del placebo, questo nuovo anticoagulante orale aumenta il rischio emorragico, con un beneficio clinico netto sfavorevole. Pertanto ad oggi non e' indicato per l'utilizzo diffuso negli pazienti medici. Neppure lo studio APEX (Cohen 2016), condotto sempre nell'ambito della profilassi del TEV nel paziente medico con betrixaban, ha permesso di stabilire un vantaggio dei NAO in questa indicazione (Cohen, 2016). È ancora in corso uno studio in, questo setting di pazienti con rivaroxaban (studio MARINER), i cui risultati sono attesi nei prossimi anni (Granziera 2015) [96].

Nonostante questo attualmente anticoagulanti orali diretti (DOACs)—dabigatran, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban sono registrati e indicati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (NVAF) e per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso [139].

DOACs sono somministrati a dose fissa senza indicazioni per l'aggiustamento della dose sulla base di test di laboratorio [139,140] anche se è stata dimostrata un'elevata variabilità interindividuale nei livelli ematici del

farmaco e è stata osservata un'associazione tra i livelli plasmatici di DOACs e le complicanze trombotiche e emorragiche [141-148].

Gli antiaggreganti non sono inclusi nei mezzi di prevenzione [94] (Linee guide dell'American College of Chest Physicians (Kahn 2012), 2012). Tuttavia, i risultati di una meta-analisi di 80 studi hanno dimostrato che la prescrizione di aspirina per 2 settimane dopo l'intervento chirurgico, rispetto al controllo, riduce la frequenza della TVP dal 34 al 25%. Destrani, flebotonici e rimedi locali non sono inclusi nei mezzi di prevenzione VTE (Falck Ytter, 2012).

III. MALATTIA RESPIRATORIA ACUTA DA SARS-Cov-2 o MALATTIA DA CORONAVIRUS 2019 (COVID 19)

3.1. Epidemiologia

Coronavirus (CoV) deriva dalla parola latina "corona" [149]. Provoca una serie di infezioni del tratto respiratorio umano che variano da un lieve raffreddore a una grave sindrome da distress respiratorio [150].

L'attuale nuova malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 o malattia da coronavirus 2019 (COVID – 19) è una malattia infettiva, principalmente respiratoria causata da un virus chiamato SARS-CoV-2 ed è la causa della pandemia mondiale in corso nel 2020 [151].

Uno dei motivi che spiega la diffusione rapida e non controllata del virus è dovuto al periodo di incubazione relativamente lungo, in cui i soggetti infetti in

genere non mostrano sintomi lievi o non respiratori e la cui durata può variare tra 2 e 14 giorni durante i quali l'ospite può essere contagioso [152].

L'epidemia di COVID-19 è iniziata dalla città cinese di Wuhan [153-154]. ed è stata seguita da un'ampia diffusione virale in tutto il mondo, tra cui Spagna, Italia, Stati Uniti, Emirati Arabi Uniti e Regno Unito. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (L'OMS) ha dichiarato l'epidemia di COVID-19 come pandemia [155]. A partire dal 6 maggio 2020, epidemie e sporadiche infezioni umane hanno provocato 3 732 046 casi confermati e 261 517 decessi [156].

CoV è stato scoperto durante gli anni 60. The Coronavirus Study Group under the International Committee on Taxonomy of Viruses ha utilizzato il principio della genomica comparativa per valutare ulteriormente e partizionare le proteine replicative in frame di lettura aperti per identificare i fattori che differenziano CoV at diversi gruppi di cluster [157,158].

CoV è associato a malattie di varia intensità. Il tipo più grave che ha provocato pandemie su larga scala in passato sono la SARS (nel 2002-2003) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) (nel 2012) [159,160].

CoV sono virus a RNA della sottofamiglia Coronavirinae. Appartengono alla famiglia Coronaviridae e all'ordine Nidovirales. L'ordine Nidovirales è composto dalle famiglie Coronaviridae, Arteriviridae, Mesoviridiidae e Roniviridae [161]. Le caratteristiche dei Nidovirales sono le seguenti: contengono genomi molto grandi per i virus a RNA, sono altamente replicativi a causa dell'organizzazione genomica conservata, presentano diverse attività enzimatiche uniche e hanno un frameshifting ribosomiale estensivo dovuto all'espressione di numerosi geni non strutturali. La famiglia Coronaviridae ha due sottofamiglie: Coronavirinae e Torovirinae. La sottofamiglia Coronavirinae è composta da alfa CoV, beta COV, gamma COV e delta CoV basati sulla struttura genomica [162].

Sulla base di numerosi studi pubblicati, l'età mediana era di 56 anni (intervallo 55-65 anni) e i maschi erano prevalentemente colpiti a causa di alte concentrazioni di ACE2 in essi. L ' insorgenza mediana della malattia è stata di 8 giorni (intervallo 5-13 giorni) [163,164]. A causa della limitata disponibilità di dati sulle comorbidità, è importante correlare con fattori sensibili precedentemente dimostrati all'infezione da SARS e MERS-CoV, che includono fumo, ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari e/o malattie croniche [165,166].

Sulla base dell'analisi dell'Istituto Sanitario Nazionale in Italia, l'età media di mortalità per i pazienti affetti da COVID-19 era di 81 anni [164,167]. In Cina, il tasso di mortalità dei casi è aumentato con l'età e ha mostrato del 18% per i pazienti sopra gli 80 anni [168].

Questo obiettivo sorprendente per la popolazione anziana è attribuito a disturbi cronici sottostanti e alla funzione immunitaria diminuita. La funzione immunitaria diminuita è stata collegata alla sindrome da tempesta di citochine (citochine infiammate circolanti elevate) e alla sindrome da iperinfiammazione. Essi le sindromi sono innescate da infezioni virali e sono anche predittori di fatalità nei pazienti con COVID-19. I bambini sono meno colpiti a causa di anticorpi più alti, minore esposizione precedente al virus e livelli relativamente bassi di citochine infiammatorie nei loro sistemi [169,170].

3.2. Struttura virale

I CoV sono avvolti virus a RNA a singolo filamento positivo con i più grandi genomi noti di RNA virale di 8,4-12 kDa in termini di dimensioni [171]. I genomi virali sono composti da 5 e 3 terminali. Il 5 terminal terminale costituisce una parte importante del genoma e contiene fotogrammi di lettura aperti, che codificano le proteine responsabili della replicazione virale. Il terminale 3 contains contiene le cinque proteine strutturali, vale a dire la proteina spike (S), la proteina

di membrana (M), la proteina nucleocapside (N), proteina dell'involucro (E) e proteina emoagglutinina-esterasi (HE) [172,173].

La proteina S media un attaccamento e una fusione tra il virus e la membrana cellulare ospite e anche tra le cellule infette e adiacenti non infette. Sono i principali induttori per la neutralizzazione degli anticorpi in un vaccino. La proteina N forma complessi di RNA che aiutano nella trascrizione e nell'assemblaggio del virus. La proteina M è la proteina strutturale più abbondante e definisce anche la forma dell'involucro virale. La proteina E è la più enigmatica e la più piccola delle principali proteine strutturali, che è altamente espressa all'interno della cellula infetta durante il ciclo di replicazione virale. La proteina HE è responsabile del legame del recettore e della specificità dell'ospite [174].

3.3. SARS e MER

La SARS è stata riconosciuta per la prima volta nella provincia del Guangdong, in Cina, nel novembre 2002. E ' avanzato tra 30 paesi, infettando 79 000 persone entro il 2003 con una mortalità del 9,5%. La SARS-CoV è stata tracciata e isolata dagli zibetti delle palme dell'Himalaya trovati in un mercato del bestiame nel Guangdong, in Cina [175]. L'origine zoonotica della SARS è stata scoperta anche nei cani racoon, nei tassi furetti e negli esseri umani che lavorano nello stesso mercato. Questi animali di mercato erano quindi ospiti intermedi che aumentavano la trasmissione del virus all'uomo [175].

Al riguardo, nel 2012, Jeddah, Arabia Saudita, un paziente presentato con malattia respiratoria coerente con la polmonite insieme con le caratteristiche di insufficienza renale [166]. L'analisi dell'espettorato del paziente è stata effettuata mediante transciptasi inversa (RT-PCR) utilizzando primer pan-CoV che rivelano l'RNA virale come MERS-CoV [176]. A luglio 2013, 91 pazienti sono stati infettati da MERS-CoV e hanno avuto un alto tasso di mortalità del 34%. Pipistrelli e cammelli dromedari arabi sono stati identificati come potenziali ospiti

per MERS-CoV. Le specie intermedie del bacino ospite sono state osservate anche in capre, pecore e mucche [157,177].

Classificazione tassonomica, SARS-CoV-2 (COVID-19) è uno tra molti altri virus nella specie, CoV correlato alla SARS. Tuttavia, SARS-CoV e SARS-CoV-2 variano in termini di spettro della malattia, modalità di trasmissione e anche metodi diagnostici [157]. Il recente rapporto su un cluster di casi di malattia respiratoria a Wuhan, nella Cina centrale, è stato seguito da una diffusione globale della malattia in un brevissimo periodo di tempo. I campioni (tamponi orali e anali, sangue e lavaggio fluido bronco-alveolare) da pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva dell'ospedale di Wuhan Jinyintan sono stati inviati all'Istituto di Virologia di Wuhan. Sono stati utilizzati primer PCR Pan-CoV e questi campioni sono risultati positivi per CoV [178]. Questo è stato seguito da analisi metagenomica e studio di sequenziamento genomico. I risultati hanno rivelato che questo virus era identico (79.6%) alla sequenza genetica di SARS - CoVBJ01 che porta l'OMS a chiamarlo novel CoV-2019 (2019 - nCoV) [179,180].

3.4. Trasmissione e patogenesi

CoV sono diffusi tra gli uccelli e mammiferi con cementi pipistrelli che formano il principale serbatoio evolutivo e driver ecologici della diversità CoV [181]. CoV provoca una grande varietà di malattie nei suini, mucche, polli, cani e gatti. Le principali malattie causate da COV negli animali sono il virus della gastroenterite trasmissibile, il virus della diarrea epidemica suina, il virus dell'encefalomielite emoagglutinante suina e il virus dell'epatite murina. Negli esseri umani, alfa e beta CoV hanno causato una varietà di malattie che vanno da infezioni respiratorie lievi autolimitanti (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) a sindrome da distress respiratorio acuto grave (ARDS) [182-184].

I casi iniziali riportati a Wuhan, in Cina, sono considerati un'infezione acquisita da una fonte zoonotica del mercato ittico all'ingrosso di Huanan che vendeva pollame, serpenti, pipistrelli e altri animali da fattoria [185,186]. Per

isolare il possibile serbatoio del virus, è stata effettuata un'analisi completa della sequenza genetica tra diverse specie animali. I risultati hanno suggerito che 2019-nCov è un virus ricombinante tra il bat CoV e un COV di origine sconosciuta. Uno studio ha rivelato, basato sull'utilizzo relativo di codoni sinonimi (RSCU) su varietà di specie animali ha dimostrato che i pipistrelli sono il serbatoio di fauna selvatica più probabile di 2019-nCov. Questa ricombinazione omologa si è dimostrata in precedenza nel virus della peste suina classica, nel virus dell'epatite B, nel virus dell'epatite C, nell'HIV e nel virus della dengue [187].

3.5. Modalità di diffusione

La trasmissione da uomo a uomo avviene attraverso vie comuni come la trasmissione diretta, la trasmissione a contatto e le trasmissioni aeree attraverso aerosol e durante le procedure mediche. Tosse, starnuto, inalazione di gocce, contatto con le mucose orali, nasali e oculari sono le modalità comuni di diffusione. Spargimento virale si verifica dal tratto respiratorio, saliva, feci e urine con conseguente altre fonti di diffusione del virus [187-190].

La carica virale è più alta e di durata più lunga nei pazienti con COVID-19 grave. La diffusione di COVID-19 dai pazienti agli operatori sanitari e ai partecipanti al volo che erano in stretto contatto con i pazienti infetti è anche riportata [191].

3.6. Interazione virus-ospite

Ampie analisi strutturali hanno rivelato interazioni a livello atomico tra il CoV e l'ospite. Cross-specie e la trasmissione da uomo a uomo di COVID-19 dipende principalmente dal dominio di legame del recettore della proteina spike e dal suo recettore ospite ACE2 [192]. L'alta espressione di ACE2 è stata identificata in polmone (cellule alveolari di tipo II), esofago, ileo, colon, rene (tubuli contorti prossimali), miocardio, vescica (cellule uroteliali) e anche recentemente la mucosa

orale. I recettori ACE2 forniscono l'ingresso del virus nelle cellule ospiti e anche la successiva replicazione virale. I principali fattori coinvolti nella patogenesi virale di 2019-nCov sono la proteina subunità spike 1, l'innesco da parte della proteasi transmembrana serina-2 (essenziale per l'ingresso e la replicazione virale), l'interazione del recettore ACE2–2019-nCov e la regolazione della proteina ACE2. Questi fattori contribuiscono all'atrofia, alla fibrosi, all'infiammazione e alla vasocostrizione con conseguente lesione del tessuto ospite [192-194].

3.7. Presentazione clinica e diagnosi

Le caratteristiche cliniche variavano da malattia lieve a malattia grave o fatale. I sintomi più comuni di COVID-19 sono aspecifici e comprendevano principalmente febbre, tosse e mialgia. Altri sintomi minori sono mal di gola, mal di testa, brividi, nausea o vomito, diarrea, ageusia e congestione congiuntivale. La COVID-19 è stata classificata clinicamente in malattia da lieve a moderata (non polmonite e polmonite), malattia grave (dispnea, frequenza respiratoria superiore a 30/min, saturazione di ossigeno inferiore al 93%, rapporto PaO2/FiO2 meno di 300 e/o infiltrati polmonari oltre il 50% del campo polmonare entro 24-48 ore) e critici (insufficienza respiratoria, shock settico e/o disfunzione/insufficienza multiorgano). Molti dei pazienti anziani affetti da malattia grave presentavano evidenza di patologie croniche di base quali malattie cardiovascolari, polmonari, renali o tumori maligni [195,196].

I risultati di laboratorio più coerenti con COVID-19 sono stati lymfocitopenia, elevata proteina C reattiva ed elevata velocità di sedimentazione eritrocitaria. La linfocitopenia è dovuta alla necrosi o all'apoptosi dei linfociti. La gravità della linfocitopenia riflette la gravità della COVID-19 [197-199]. La procalcitonina era complessivamente elevata ed era associata a coinfezione nella maggior parte dei casi pediatrici segnalati [200-201].

La presenza di COVID-19 si basa sul rilevamento virologico mediante RT-PCR utilizzando tamponi (rinofaringe, orofaringe), espettorato e feci, radiografia del torace e monitoraggio dinamico dei mediatori dell'infiammazione (ad esempio, citochine) [202-204]. Specie fecali rilevate per l'acido nucleico COVID-19 sono ugualmente accurate come campioni di tampone faringeo [203]. Pazienti con COVID-19 mostrano alti livelli ematici di citochine come interleuchina IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, fattore stimolante le colonie granulociti, fattore stimolante le colonie granulociti-macrofagi, fattore di necrosi tumorale alfa e VEGFA [204-206].

Un passo chiave nel processo diagnostico dei pazienti affetti da COVID-19 è l'uso della tomografia computerizzata del torace (TC). Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) senza l'uso del contrasto consente rapidamente la diagnosi radiografica della polmonite interstiziale e fornisce utili informazioni prognostiche [207-209].

La maggior parte dei modelli standard osservati sul torace TC erano opacità vetro smerigliato, margini mal definiti, ispessimento del setto interlobulare liscia o irregolare, broncogramma aria, modello crazy-pavimentazione e ispessimento della pleura adiacente. La TC toracica è considerata uno strumento di imaging di routine sensibile per COVID-19 [210-212].

La radiografia del torace si è anche dimostrata utile nell'impostazione di emergenza come metodo quantitativo dell'entità della polmonite SARS-CoV-2, correlata ad un aumentato rischio di ammissione all'unità di terapia intensiva [213].

3.8. Gestione della malattia COVID-19

Alla presentazione iniziale dell'infezione da cluster, molti casi sono stati trattati con terapia antivirale, terapia antibatterica e glucocorticoidi. L'osservazione costituisce il pilastro per coloro che hanno una malattia lieve. I pazienti moderatamente malati con malattia cronica di base, condizioni immunocompromesse e gravidanza richiedono il ricovero in ospedale [214,215].

I farmaci antimalarici, idrossiclorochina e clorochina, hanno mostrato risultati promettenti nei primi studi in vitro. Tuttavia, lo studio più robusto e recente in pazienti con COVID-19 non ha mostrato evidenza inequivocabile di benefici per il trattamento con idrossiclorochina o clorochina [216-218]. Infatti, la più grande analisi data di rischi e benefici del trattamento COVID-19 pazienti trattati con questi medicinali contro la malaria era in grado di confermare il beneficio di idrossiclorochina o clorochina, quando usato da solo o con un macrolide, in ospedale i risultati per COVID-19. Inoltre, uno studio con la partecipazione di 96 000 pazienti ospedalizzati, in sei continenti, ha trovato che coloro che chi ha ricevuto i farmaci avevano un rischio significativamente più elevato di morte e un aumento della frequenza di aritmie ventricolari rispetto a coloro che non lo uso [216].

Tale modo il trattamento dell'infezione da COVID-19 è attualmente basato su farmaci antivirali e immunosoppressivi [219-224].

L'ossigenazione extracorporea della membrana è una scelta eccellente per i pazienti con acute respiratory distress syndrome (ARDS) che progredisce ad insufficienza respiratoria. Altre modalità di trattamento includono ossigeno nasale ad alto flusso e intubazione endotracheale. I pazienti che avvertono l'ipossiemia refrattaria persistente hanno bisogno del posizionamento incline seguito dal blocco neuromuscolare, dall'ossido nitrico inalato (a 5–20ppm) ed inoltre forniscono la pressione fine-espiratoria ottimale inserendo il pallone esofageo [225,226].

In presenza di shock con insufficienza renale acuta, il bilancio idrico negativo deve essere raggiunto mediante dialisi. Gli antimicrobici sono utilizzati per la profilassi preesposizione e postesposizione. Ciò impedisce la malattia da SARS-CoV-2 e riduce anche il rischio di contrarre un'infezione secondaria. La gestione dei fluidi è importante per ridurre l'edema polmonare [214,215,227].

I glucocorticoidi sono meglio evitati a causa dei suoi effetti dannosi nella polmonite virale e nell'ARDS [228].

La terapia di salvataggio mediante somministrazione di infusione endovenosa di vitamina C è stata suggerita per attenuare la lesione vascolare e l'infiammazione sistemica nella sepsi e nell'ARDS [229].

IV. MALATTIA RESPIRATORIA DA SARS-CoV-2 E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La malattia da coronavirus grave è comunemente complicata da coagulopatia e la coagulazione intravascolare disseminata (DIC) portando nella maggior parte dei casi ai decessi [230-232]. Uno stato di ipercoagulabilita' e come seguenza la trombosi venosa profonda (TVP) si osservano nei 25,5% dei pazienti ospedalizzati [233].

Ci sono diverse ragioni per cui un paziente affetto da COVID-19 può essere predisposto alla concomitante malattia trombotica e tromboembolica. Si osserva uno stato ipercoagulabile con diverse (e in parte concomitanti) anomalie emostatiche documentate, come alto livello di D-dimero e altri prodotti di degradazione del fibrina, alto fibrinogeno, tempo prolungato di thromboplastina parziale attivata, positività per anticoagulante lupus e altre anomalie, suggerendo alcune forme di coagulopatia indeterminata [234-236].

La disfunzione delle cellule endoteliali indotta dall'infezione provoca un eccesso di generazione di trombina e arresto della fibrinolisi, che ha indicato uno stato ipercoagulabile in pazienti con infezione come COVID-19 [237]. Inoltre, l'ipossia trovata in COVID-19 grave può stimolare la trombosi non solo aumentando la viscosità del sangue, ma anche una via di segnalazione dipendente dal fattore di trascrizione inducibile dall'ipossia [238].

Come evidenza, occlusione e formazione di microtrombosi in piccoli vasi polmonari di pazienti critici con COVID-19 è stata riportata da una recente dissezione di organi polmonari [239].

Non è noto se questi cambiamenti emostatici siano direttamente causati da SARS-CoV-2 o piuttosto una conseguenza della tempesta di citochine in seguito alla sindrome da risposta sistemica in ammatoria, come osservato in altre malattie virali [169,240-242].

A causa dell'evidenza di infezione da virus e disfunzione respiratoria, molti pazienti con COVID-19 grave soddisfano le definizioni di Terzo consenso internazionale per la sepsi (the Third International Consensus Definitions for Sepsis) (Sepsi-3) [243].

Tale modo, i pazienti ospedalizzati per malattie mediche acute, come polmonite, insufficienza respiratoria congestizia, infezione acuta, disturbi reumatici, artrite acuta o malattia infiammatoria intestinale, mostrano un aumento del rischio di tromboembolismo venoso. Inoltre, l'immobilizzazione prolungata, l'associazione di altri fattori di rischio acquisiti o individuali, come l'età > 75 anni, il cancro, il precedente tromboembolismo venoso, l'obesità e il probabile trattamento ormonale, aumentano ulteriormente i rischi tromboembolici in COVID-19 grave [13,244-249]. Per questi motivi, l'applicazione attiva di anticoagulanti per i pazienti con COVID-19 grave si sembre essere logica e razionale [250].

La diagnozi dei eventi tromboembolici secondo le raccomandazioni della Society of Radiologists Ultrasound per trombosi venosa profonda degli arti inferiori [251] si basa sui segni clinici o sintomi di TVP o di eventi tromboembolici in generale, l'esecuzione di ecografia duplex a causa di questo alto indice di sospetto clinico [252-256].

La seconda constatazione è che il grado di infiammazione, in questo caso la proteina C-reattiva sierica è la variabile principale (e unica indipendente) associata alla presenza della TVP, dove tutte le altre variabili cliniche o di laboratorio, come, per esempio D-dimero, non sono invece independentemente associate alla TVP nel questo caso [233]. D'accordo dai dati di una ricerca, ai pazienti con proteina C – reattiva normale al momento del ricovero (il range di normalità è 0,5–5 mg/l) non si osservavano i casi di svillupo di TVP nonostante un D-dimero frequentemente alto (>500 ng/ml). Invece, i pazienti con una proteina C-reattiva >150 mg/l prezentano TVP clinicamente indicativa nei 61% dei casi [233].

Questo porta a ipotizzare che il grado di sistemico nell'ammazione possa essere il determinante chiave che facilita la TVP nella COVID-19 e la proteina C-reattiva, come un fattore principale insieme con l'eta del paziente (non D-dimero o altre variabili cliniche) è associata indipendentemente alla TVP e della mortalità ospedaliera [257-260].

V. PROFILASSI DELLE COMPLICANZE TROMBOEMBOLICI NEI PAZIENTI CON LA MALATTIA COVID-19

La TEV rappresenta una complicanza frequente e potenzialmente fatale nei pazienti ospedalizzati. La tromboprofilassi farmacologica ha dimostrato di ridurre significativamente gli eventi di TEV, sia in pazienti chirurgici che medici, con un rischio relativamente basso di eventi avversi [261-263].

Le linee guida basate sull'evidenza raccomandano l'uso di anticoagulanti parenterali a basse dosi in pazienti malati ad alto rischio di tromboembolia per 6-14 giorni; mentre, una tromboprofilassi estesa potrebbe essere vantaggiosa nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi e persistenti [248,249,264].

La tromboprofilassi standardizzata nei pazienti malati acuti comprende basse dosi di farmaci parenterali come eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare o fondaparinux [248,249,261-263,265,266].

L'incidenza di TEV nei pazienti medicalmente malati trattati con dosaggi convalidati di eparini di basso peso moleculare è quasi del 4,4% [261]. ma l'ottimizzazione della tromboprofilassi è stata sottolineata in contesti speciali come la sepsi e nei pazienti obesi [267-270].

Attualmente, una eparina di basso peso moleculare enoxaparina 40 mg al giorno rappresenta lo standard di cura per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti malati acuti, includendo le malattie infetive, come Covid-19 [266].

Inoltre, nei ultimi tempi si osserva un numero crescente di pazienti trattati con anticoagulanti orali diretti (DOACs) — dabigatran, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban — ospedalizzati con grave infezione da COVID-19 [271].

Pero' sebbene il potenziale degli agenti antivirali di aumentare la concentrazione plasmatica di DOACs, così come il loro rischio di sanguinamento, sia ben noto, non vi è alcun accordo sulla gestione clinica più appropriata in queste circostanze. Di conseguenza, alcuni medici continuano il trattamento DOACs mentre altri non lo fanno [271].

Un'opzione alternativa potrebbe essere la regolazione del dosaggio (se disponibile) in base ai valori plasmatici, come spesso avviene in situazioni come sanguinamento e complicanze tromboemboliche, necessità di un intervento chirurgico o procedura invasiva [272].

Tuttavia, in condizioni critiche, come la sindrome respiratoria grave SARS-CoV-2, la regolazione del livello DOACs sia impraticabile e improbabile che offra la protezione desiderabile contro le complicanze tromboemboliche ed emorragiche. Per questo per prevenire le complicanze emorragiche dovrebbe essere preso in considerazione la sospensione dei DOAC dai pazienti con grave infezione da

SARS-CoV-2 e la loro sostituzione con strategie antitrombotiche parenterali alternative per tutto il tempo in cui gli agenti antivirali sono ritenuti necessari e fino alla dimissione [271].

L'eparina non frazionata (UFH) e l'eparine a basso peso molecolare (LMWH) sono l'anticoagulanti più comunemente usati per prevenire DIC e VTE nei pazienti, anche a causa del suo effetto antinfiammatorio [273].

Poiché la disfunzione dell'organo pricipalmente è limitata in polmone ed il virus è l'agente patogeno principale, la caratteristica di coagulazione di COVID-19 severo potrebbe non essere identica con sepsi in generale. Per l'aumento reattivo della trombopoietina dopo l'infiammazione polmonare,la conta piastrinica potrebbe non essere un marker sensibile per la coagulopatia di COVID-19. Ssolo il 21,6% dei pazienti con COVID-19 grave ha soddisfatto i criteri SIC, che suggerivano pazienti limitati che necessitano di trattamento anticoagulante. Tuttavia, come marcatore indiretto dell'attivazione della coagulazione, il D-dimero marcatamente elevato (>6 ULN) suggerisce un beneficio dal trattamento con eparina, in un gruppo più ampio di pazienti gravi - in 35,9% dei casi [274].

5.1. Gestione dei pazienti con COVID 19 che ricevono la terapia anticoagulante per altre mallattie (cardiovasculari)

Secondo della Federazione Italiana delle Cliniche Anticoagulanti (FCSA) i pazienti asintomatici o paucisintomatici con COVID-19 possono essere trattati e scaricati a casa. Per questi pazienti, deve essere raccomandata la continuazione della dose di trattamento abituale, a condizione che il paziente sia in grado di mantenere un'adeguata idratazione e non abbia bisogno di usare farmaci interferenti. Il trattamento con antagonisti di vitamina K deve essere continuato nei pazienti con valvole cardiache meccaniche quando è possibile ottenere un attento controllo dell'INR [275,276].

La situazione si complica nella presenza i pazienti sintomatici trattati con DOACs e con malattia moderata e grave per alcuni motivi. Innanzitutto loro

devono ricevere un trattamento farmacologico multiplo durante l'ospedalizzazione per la sindrome respiratoria COVID-19 grave che può includere terapie antivirali (lopinavir/ritonavir, darunavir), tocilizumab (anticorpo monoclonale umanizzato contro il recettore dell'interleuchina-6), antibiotici, steroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, broncodilatatori e farmaci immunosoppressori [219,220,277,278].

Le terapie antivirali interagiscono fortemente con i DOAC, poiché entrambi sono substrati delle vie metaboliche basate sulla glicoproteina P e/o sul citocromo P450 [223,224]. Pertanto la somministrazione concomitante di DOAC e farmaci antivirali ha il potenziale per aumentare drasticamente il livello plasmatico anticoagulante DOAC, aumentando così il rischio emorragico [279,280].

Oltre alle molteplici interazioni farmaco-farmaco, anche le alterazioni metaboliche indotte dalla malattia acuta possono causare effetti anticoagulanti DOAC imprevedibili e instabili, esponendo i pazienti al rischio di sanguinamento incontrollato o complicanze trombotiche [223,224,281,282]. Una grave coagulopatia è stata ampiamente descritta nei seguenti gruppi dei pazienti [283,284]. Il tempo di protrombina prolungato è riportato frequentemente, rendendo difficile il monitoraggio dell'anticoagulazione con PT-INR. Inoltre, un'adeguata assunzione orale di cibo può essere impossibile in questi pazienti con effetti imprevedibili sull'assorbimento dei farmaci. Nei questi casi si raccomanda di sospendere l'anticoagulazione orale con DOACs o VKAs e di iniziare il trattamento antitrombotico alla dose terapeutica con eparina a basso peso molecolare. Nei pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (velocità di filtrazione glomerulare stimata 15-30 mL/min), si consiglia di misurare l'attività anti-Xa per mantenere il range terapeutico (aXa = 0,5–1,2 UI/mL). In caso di clearens creatinina < 15 mL/min, si consiglia di passare a eparina non frazionata (UFH) con un rapporto APTT target di 1,5–2,0 o attività *aXa 0,3–0,7 UI/mL* [285].

VI. CONCLUSIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità 11 marzo 2020 ha dichiarato la nuova infezione da coronavirus COVID-19 e una pandemia globale [286,287].

L'Italia è stata notificata come il primo paese europeo in cui si stava diffondendo la sindrome respiratoria acuta grave dovuta a COVID-19 (SARS-CoV-2) [266,287].

L'associazione tra malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) con il polmonite ed i disturbi trombotici venosi rimane non è ancora bene chiara [266].

Pero' le caratteristiche peculiari di infezione virale Covid 19 può causare prolungata immobilizzazione, possibile la disidratazione, una massiccia risposta infiammatoria dell'organismo che, nei casi più gravi può evolvere verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi, grave coagulopatia e insufficienza multi-organo, nell'associazione con altri fattori di rischio acquisiti o individuali, come l'età > 75 anni, il cancro, il precedente tromboembolismo venoso, l'obesità e il probabile trattamento ormonale, tale modo le tutte condizioni che aumentano le complicanze tromboemboliche, aumentando dei tassi di mortalità, enorme onere economico globale e mobilitazione diffusa di risorse mediche in tutto il mondo [244-249,288].

La diagnosi di TEP e EP nei pazienti è difficile a causa aspecifiche e atipici manifestazioni di questa patologia, quindi esistenti gli algoritmi diagnostici riducono la loro importanza quando si applica negli pazienti gravi ospedalizzati con la malattia Covid -19.

La base di un'adeguata prevenzione del tromboembolismo venoso è l'uso di anticoagulanti [250].

La scelta dei farmaci per la prevenzione della TEV è attualmente ampia: eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare, anticoagulanti indiretti, anticoagulanti diretti paranterali e orali. La farmacocinetica degli anticoagulanti negli pazienti con Covid 19 non differisce da quella dei pazienti opedalizzati per

altri motivi che chirurgici che medici. Tuttavia, i pazienti con Covid 19 hanno maggiori probabilità di avere complicazioni emorragiche a causa della maggiore sensibilità ai farmaci, prendendo in considerazione l'eta delle pazienti (la magiore parte sono anziani) e uso anche, per esempio, degli agenti antivirali che aumentano la concentrazione plasmatica di anticoagulanti. La nomina degli anticoagulanti considerano controindicazioni (malattie renali, del fegato, la presenza di acuto cerebrovascolare), e anche polimorbilita' negli pazienti ospedalizzati con Covid-19 (interazione con altri farmaci amplificato l'effetto degli anticoagulanti). Nei alcuni casi c'e la necessita' di intervenire con i dosi più elevate di tromboprofilassi, aumentando le carenze antitrombiniche acquisite, causando così resistenza all'eparina creando i nuovi problemi nel trattamento dei pazienti di questa categoria [288].

Attualmente, enoxaparina 40 mg al giorno rappresenta lo standard di cura per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti malati acuti, includendo le malattie infetive, come Covid-19 [266].

Tuttavia, insieme ad esso si osserva un numero crescente di pazienti ospedalizzati con grave infezione da COVID-19 trattati con anticoagulanti orali diretti (DOACs) come dabigatran, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban ospedalizzati con grave infezione da COVID-19 [271].

La scelta di un particolare anticoagulante per la prevenzione della TEV sempre dipende dalla situazione clinica specifica.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. *Thomas L. Ortel, Ignacio Neumann, Walter Ageno, Rebecca Beyth, Nathan P. Clark, Adam Cuker, Barbara A. Hutten, Michael R. Jaff, Veena Manja, Sam Schulman, Caitlin Thurston, Suresh Vedantham, Peter Verhamme, Daniel M. Witt, Ivan D. Florez, Ariel Izcovich, Robby Nieuwlaat, Stephanie Ross, Holger J.*

Schünemann, Wojtek Wiercioch, Yuan Zhang, e Yuqing Zhang . Linee guida dell'American Society of Hematology 2020 per la gestione del tromboembolismo venoso: trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare // Blood Adv.13 ottobre 2020; 4 (19): 4693–4738).

2. *Fernandez MM, Hogue S, Preblick R, Kwong WJ. Review of the cost of venous thromboembolism. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015;7:451-62;*

3. *Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2016;41(1):3-14. The Lancet Haematology. Thromboembolism: an under appreciated cause of death. Lancet Haematology 2015;2(10):e393.*

4. *Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circulation Research 2016;118(9):1340-7. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Ddungu H, Hunt BJ, et al. Venous thromboembolism: a call for risk assessment in all hospitalised patients. Thrombosis and Haemostasis 2016;116(5):777-9.*).

5. *Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Ddungu H, Hunt BJ, et al. Venous thromboembolism: a call for risk assessment in all hospitalised patients. Thrombosis and Haemostasis 2016;116(5):777-9.*).

6. *Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Büller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Seminars in Thrombosis and Hemostasis2014;40(7):724-35*).

7. *Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation2003;107(23):I9-16.*

8. *Barbar S, Prandoni P. Scoring systems for estimating risk of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2017;43(5):460-8.*

9. *Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. Blood 2012;120(8):1562-9*.).

10. *Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. Thrombosis and Haemostasis 2005;93(3):494-8.*

11. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery (last updated: June 2015). www.nice.org.uk/guidance/CG92 (accessed 19 July 2017):1-60*.).

12. *Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. American Journal of Hematology 2007;82(9):777-82.*

13. *Heit JA, Melton LJ 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clinic Proceedings 2001;76(11):1102-10.*

14. *Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Archives of Internal Medicine 2007;167(14):1471-5*.

15. *Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Archives of Internal Medicine 2002;162(11):1245-8.*).

16. *Alikhan R, Forster R, Cohen AT Heparin to prevent deep vein thrombosis or pulmonary embolism in acutely ill medical patients (excluding those with stroke or myocardial infarction) Cochrane Database of sistematic riviews, 2014; Issue 5. https://www.cochrane.org/CD003747/PVD_heparin-prevent-deep-vein-thrombosis-or-pulmonary-embolism-acutely-ill-medical-patients-excluding*).

17. *Bozarth AL, Bajaj N, Abdeljalil A. A review of venous thromboembolism prophylaxis for hospitalized medical patients. Hospital Practice (1995) 2013;41(3):60-9.*

18. *Bozzato S, Galli L, Ageno W. Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2012;33(2):163-75.*

19. *Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6):381S-453S.*

20. *Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The prevention of venous thromboembolism in surgical patients. Advances in Experimental Medicine and Biology 2017;906:1-8.*

21. *Shirvanian S, Tapson VF. Venous thromboembolism: identifying patients at risk and establishing prophylaxis. Current Medical Research and Opinion 2015;31(12):2297-311.*

22. *Streiff MB, Lau BD. Thromboprophylaxis in non surgical patients. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2012;2012(1):631-7.*).

23. *Adamali H, Suliman AM, Zaid H, O'Donoghue E, Burke A, Suliman AW, et al. A national house-staff audit of medical prophylaxis in medical patients for the prevention of venous thromboembolism (PREVENT-VTE). Irish Medical Journal 2013;106(10):302-5.*

24. *Akinbobuyi O, Shalders L, Nokes T. Ensuring timely thromboprophylaxis on a medical assessment unit. British Medical Journal Quality Improvement Reports2016;5(1):u212414.w4934.*

25. *Al-Hameed F, Al-Dorzi HM, Aboelnazer E. The effect of a continuing medical education program on venous thromboembolism prophylaxis utilization and mortality in a tertiary-care hospital. Thrombosis Journal 2014;12:9*

26. *Farfan M, Bautista M, Bonilla G, Rojas J, Llinás A, Navas J. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. Thrombosis Research 2016;141:163-70.*

27. *Geahchan N, Basile M, Tohmeh M, DIONYS registry. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal and pelvic cancer surgery: adherence and compliance to ACCP guidelines in DIONYS registry. Springerplus 2016;5(1):1541.*

28. *Golian M, Moussa M, White C, Aletta G, Koley L, Seifer C. Venous thromboembolism prophylaxis on a cardiology in-patient unit: a surprising result?. Canadian Journal of Cardiology 2016;32(2):256-8.*

29. *Hibbert PD, Hannaford NA, Hooper TD, Hindmarsh DM, Braithwaite J, Ramanathan SA, et al. Assessing the appropriateness of prevention and management of venous thromboembolism in Australia: a cross-sectional study. BMJ Open 2016;6(3):e008618.*

30. *Kim PS, Gasparis AP, ProbeckK, Elitharp D, Tassiopoulos A, Labropoulos N. Accuracy of venous thromboembolism assessment and compliance to prophylaxis in a tertiary care center. Phlebology 2016;31(8):541-5.*

31. *Randelli F, Cimminiello C, Capozzi M, Bosco M, Cerulli G, GIOTTO Investigators. Real life thromboprophylaxis in orthopedic surgery in Italy. Results of the GIOTTO study. Thrombosis Research 2016;137:103-7*).

32. *Susan R Kahn , David R. Morrison , Gisèle Diendéré , Alexandre Piché , Kristian B Filion , Adi J Klil - Drori , James D Douketis , Jessica Emed , André Roussin , Vicky Tagalakis , Martin Morris , William Geerts , e Cochrane Vascular Group Interventi per l'attuazione della tromboprofilassi in pazienti ospedalizzati a rischio di tromboembolia venosa Cochrane Database Syst Rev.2018 aprile; 2018 (4): Doi: 10.1002 / 14651858.CD008201.pub3 // https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008201.pub3/full ; ASSR. 8 ed., 2012;*

33. *Postma M.J., Kappelhoff B.S., van Hulst M., Brouwers J.R. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the primary prevention of venoustromboembolic events*

following major orthopedic surgery in the Netherlands // J Med Econ. 2012;15(5):878-86.

34. *Khorana A.A. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients // Cancer, 2007 Nov 15;110(10):2339-46. doi: 10.1002/cncr.23062.*
35. *Harenberg J., Marx S., Diener H.C., Lip G.Y., Marder V.J., Wehling M., Weiss C. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and enoxaparin in patients after total hip or knee replacement with using network meta-analysis. Int Angiol. 2012 Aug;31(4):330-9.*
36. *Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar; 28(3) : 370 – 2.*
37. *Walenga J.M., Prechel Jeske W.P. et al. Rivaroxaban – an oral direct factor Xa inhibition- has potential for management of patients withheparin – induced thrombocytopenia. Br. J. Haematol. 2008: 143 : 92 – 99.*
38. *http://www.trialresultscenter. Org*
39. *Marshall J.C. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Can. J. Surg. 2011; 34: 6 : 551 – 554.*
40. *Collignon F., A. Fridman et al. Thromb. Haemost., 2005, 73(4): 630—640.*
41. *Laura McCullagh, Lesley Tilson, Cathal Walsh and Michael Barry. A Cost-Effectiveness Model Comparing Rivaroxaban and Dabigatran Etexilate with Enoxaparin Sodium as Thromboprophylaxis after Total Hip and Total Knee Replacement in the Irish Healthcare Setting. Pharmacoeconomics 2009; 27 (10): 829-846.*
42. *Langer F. et al. Engl J Med 2007;196.*
43. *Masotti L., Ceccarelli E., Cappelli R., Guerrini M., Forconi S. Pulmonary embolism in the elderly: clinical, instrumental and laboratory aspects // Gerontology. 2000 Jul-Aug; 46(4):205-11.*
44. *Grady D., Wenger N.K., Herrington D. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy Increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart*

and Estrogen/Progestin replacement Study // Ann Intern Med. – 2000; 132(9): 689 – 696.

45. *Semrad T. J. et al. BMJ. 2007;239.*
46. *Harenberg J., Marx S., Diener H.C., Lip G.Y., Marder V.J., Wehling M., Weiss C. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and enoxaparin in patients after total hip or knee replacement with using network meta-analysis. Int Angiol. 2012 Aug;31(4):330-9.*
47. *Punukollu H., Khan I.A., Punukollu G., Gowda R.M., Mendoza C., Sacchi T.J. Acute pulmonary embolism in elderly: clinical characteristics and outcome // Int J Cardiol. 2005 Mar 18;99 (2):213-6.*
48. *http://www.dissers.ru/1/14466-1-ministerstvo-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federacii-rossiyskiy-gosudarstvenniy-medicinskiy-universitet-d.ph.*
49. *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008 Sep; 29(18):2276 – 315.*
50. *http://www. medvestnik.ru / Профилактика и лечение венозных тромбозов в клинике внутренних болезней.*
51. *Patel S., Kazerooni E.A., Helical C.T. For the evaluation of acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol. 2005 Jul; 185(1) : 135 – 49.*
52. *Richard H. White. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Circulation. 2003; 107 : I 4 – I8.*
53. *De Thomasson E., Strauss C., Girard P. et al. Detection of asymptomatic venous thrombosis after lower limb prosthetic surgery. Retrospective evaluation of a systematic approach using Doppler ultrasonography: 400cases. Presse Med. 2000; 26: 7: 351 – 356.*
54. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun; 133(6 Suppl) : 381S – 453S.*

55. *Haas S. Novel factor Xa inhibitor for prevention and treatment of thromboembolic diseases. Expert Opin Investing Drugs 2006;15:843 – 55.*

56. *Mosesson M.W. Dysfibrinogenemia and thrombosis // Sem. Thromb. Hemost. – 2009. – Vol. 3. – P. 311–319.*

57. *Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 3.*

58. *Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. Heart. 2001 Feb; 85(2) : 229 – 40.*

59. *Mogig J. The role of lumbar epidural anaesthesia as antithrombotic prophylaxis in total hip replacement. Acta. Chir. Scand. 2005; 151 : 589.*

60. *Otten H.M. et al. Pag. Weg. 2006 ;86.*

61. *De Candia M., Lopopolo G., AltomareC. Novel factor Xa inhibitors: patent review. Expert Opin Ther Patient 2009:19:1535 – 1580.*

62. *MacDougall D.A., Feliu A.L., Boccuzzi S.J. et al. Economic burden of deep – vein thrombosis, pulmonary embolism and post–thrombotic syndrome. Am J Health Syst Pharm 2006; 63 : S5 – 15.*

63. *Granziera S., Rechichi A., De Rui M., De Carlo P., Bertozzo G., Marigo L., Nante G., Manzato E. A new D-dimer cutoff in bedridden hospitalized elderly patients // Blood Coagul Fibrinolysis. 2013 Mar;24(2):109-12.*

64. *Kirkwood T.B. Calibration of reference thromboplastins and standartisation of the prothrombin time ration. Thromb Haemost 2003; 49: 238 – 244.*

65. *Cieslinski K. Pulmonary embolism. Chest 2012; 141 (suppl 2) 227S – 277S.*

66. Riedel M., Stanec V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-ap of patient with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest. 2012; 151 – 158.

67. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009 Dec 10;361:2342 – 52.

68. Strangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008; 47 : 285 – 295.

69. Cariou R.G., Lensing A.A., Egberts J.M. Fondaparinux vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS) // J Thromb Haemost. 2003; l(suppl 1): P 20 – 46.

70. Kubitza D., Haas S. Novel factor Xa inhibitor for prevention and treatment of thromboembolic diseases. Expert Opin Investing Drugs 2006; 15: 843 – 55.

71. Mega J.l., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. rivaroxaban versus placebo in the long – term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism: the Einstein – Extension study (abstr.). Blood 2009; 114 : 96.

72. National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC., Auslnfo. 2009. – 214 S.

73. Rodriguez A.O. et al. Blood 2007; 98:112.

74. Bergquist D., Fredin H. Fatal pulmonary embolism and mortality in patients with fractured hip – a prospective consecutive series during routine thrombophylaxis. Eur. J. Surg. 2009; 157: 571.

75. Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. Thid generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis // BMJ. - 2001; 323(7305) : 131 – 134.

76. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest. 2002 Oct; 122(4) : 1440 - 56.

77. Dismuke S.E., Wagner E.H. Pulmonary embolism as a cause of death the changing mortality in hospitalized patient. JAMA. 2006; 255: 15: 2036 – 2042.

78. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. J Bone Joint Surg Br. 2012 Feb;94(2):257-64 [PubMed].

79. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis // Thromb Res. – 2006. – Vol. 83, № 1. – P. 1 – 75.

80. Fulvio Pomero; Matteo Nicoletto, Pietro Salomone. OMOCISTEINA E RISCHIO TROMBOTICO // https://www.fadoi.org/wp-content/uploads/2019/10/Omocisteina-e-rischio-trombotico.pdf

81. Bloom J.W. Venous thromboembolism // Lancet. – 2005. – P. 534 – 546.

82. Douketis J.D., Ginsberg J.S., Holbrook A. et al. A reevaluotion of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy // Arch Intern Med. - 2007;157(14) :1522 – 1530.

83. Moll S. A clinical perspective of venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar; 28 (3) : 373 – 9.

84. http://www.pomc. ru /endoprotez

85. Bauer M.D, Kenneth, Gregory Y.H., Lip M.D. "Evaluation of the patient with established venous thrombosis". UpToDate 1 May 2009. N. Pag. Web. 16 Sep. 2009.

86. McDonald H., Diamantopoulos A., Wells P., Lees M., Folkerts K., Forster F., Ananthapavan J. Cost-effectiveness of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism: A Canadiananalysis using the Ontario Ministry of Health Perspective // J Med Econ. 2012;15(5):817–28

87. Miller G.J. et al. Blood 2004; 87 : 29/

88. Jaffer M.D., Amir Daniel., Brotman M.D., Franklin Michota M.D. "Current and emerging options in the management of venous thromboembolism". Cleveland Clinic Journal of Medicine Apr. 2005: S 14 – S 23.

89. Hylek E.M. Threrapeutic potential of oral factor Xa inhibitor. New Engl. J. Med. 2010 : 363 : 2559 – 2551.

90. Turpie A.G., Bauer K.A., Eriksson B.L. et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic sugery: a meta – analysis of 4 randomized double – blind studies. Arch Intern Med 2002; 162 : 1833 – 40.

91. Vorobyev P. et.al. Model sensitivity analysis of thromboembolism prevention

after total hip replacement. https://ispor.confex.com/ispor/euro 15/research/papers

92. Ruf W. et al. Heart. 2006 Mar; 77 (4) : 55.

93. Chew H.K. et al. Anticoagulants for prevention of venous thromboembolism. Heart. 2008, 88(7): 89 – 94.

94. Eriksson B.I., Friedman R. Dabigatran Etexilate: Pivotal Trials for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2009. Jul 31.

95. Warwick D., Friedman R.J., Agnelli G. et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: finding from Global Orthopaedic Registry. J Bone Joint Surg Br. 2007; 89 : 6 : 799 – 807.

96. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso, 2011, 2017,2020 // https://www.regione.toscana.it/documents/10180/14893375/Linee%20guida%20per%20la%20profilassi%20del%20tromboembolismo%20venoso/ed11e0ec-8451-4613-96ed-c4069db6608c)

97. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher V. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double – blind, non – inferior trial. Lancet 2007; 370 : 949 – 956.

98. Cieslinski K. et al. Prophylaxis of venous thromboembolism. Blood 2011; 98 : 61.

99. Heit J.A., Siiverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based cohort study // Arch intern Med. – 2009 : 159(5). 445 – 453.

100. Arch Internet Med 2007;167:1414 – 9.

101. Cohen A.T. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care (ENDORSE stude): multinational cross – sectional study // Lancet. – 2008. – N 371. – P. 387–394.

102. Kim D.Y., Kobayashi L., Barmparas G., Fortlage D., Curry T., Coimbra R. Venous thromboembolism in the elderly: the result of comorbid conditions or a consequence of injury? // J Trauma Acute Care Surg. 2012 May;72(5):1286-91.

103. Asnis P.D., Gardner M.J., Ranawat A. et al. The effectiveness of wartarin dosing from a nomogram compared with house starf dosing. J Arthroplasty 2007; 22:213 – 218.

104. Linkins L.A., Julian J.A., Rischke J. et al. In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation. Thromb Res 2002; 107: 241 – 244.

105. Sorensen H.T., 2006.

106. Han D., Lee K.S., Franquet T., Müller N.L., Kim T.S., Kim H., Kwon O.J., Byun H.S. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. Radiographics. 2003 Nov-Dec; 23(6) : 1521 – 1539.

107. Masotti L., Ray P., Righini M., Le Gal G., Antonelli F., Landini G., Cappelli R., Prisco D., Rottoli P. Pulmonary embolism in the elderly: a review on clinical, instrumental and laboratory presentation // Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3):629-36.

108. Egeberg O. Inherited fibrinogen abnormality causing thrombophilia // Thromb. Diath Haemorrh. – 1999. – N 3. – P. 311–319.

109. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Bandel T.J. Rivaroxaban vesus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J MMed 2008;358:2765 – 75.

110. Le Gal G., Righini M., Roy P.M., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H., Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. 2001; 55: 4: 231 – 236.

111. Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008 Sep; 29(18): 2276 – 315.

112. Tan K.T., Lip G.Y. Fondaparinux. Curr Pharm Des 2005; 11 : 415 – 419.

113. http://www.gematologiya.ru /Приобретенные аномалии фибриногена.

114. Andrews E.J., Fleischer A.C. Sonography for deep venous thrombosis: current and future applications // Ultrasound Q. 2005 Dec; 21(4): P. 213–225.

115. Turpie A.G., Bauer K.A., Lassen M.R. et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin prevention of venous thromboembolism after elective hip – replacement surfery: a randomized double – blind trial. Lancet 2002; 359 : 1721 – 6.

116. Weill-Engerer S., Meaume S., Lahlou A., Piette F., Saint-Jean O., Sachet A., Beinis J.Y., Gallinari C., Grancher A.S., Vincent J.P., Naga H., Belmin J., Salvatore R., Kazes M., Pautas E., Boiffin A., Piera J.B., Duviquet M., Knafo D., Piau A., Miric D., Jean A., Bellamy V., Tissandier O., Le Blanche A.F. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study // J Am Geriatr Soc. 2004 Aug;52(8):1299-304.

117. Arepally G.M., Ortel T.L. Clinical practice. Heparin – induced thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 809 – 819.

118. Print P.A., Landaw M.D, Stephen, Kenneth Bauer M.D. "Approach to the diagnosis and therapy of deep vein thrombosis". UpToDate 1 May 2009. N. Pag. Web. 15 Sep. 2009.

119. Ansell J., Hirsh J., Poller L., et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008; 126: 204S–233S.

120. Antman E.M. The search for replacements for unfractionated heparin. Circulation 2011; 103: 2310 – 2314.

121. Bauer K.A. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. Best Pract Res Clin Haematol 2004; 17: 89 – 104.

122. http.://www.rsmu.ru

123. Presti B., Berthrong M., Sherwin R. M. Chronic thrombosis of major pulmonary arteries. Human pathol. 2009; 21: 601 – 606.

124. Turpie A.G., Levine M.N., Hirsh J. et al. A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery // NEJM. – 2006; 315 : 925 – 929.

125. Cao Y.B., Zhang J.D., Shen H., Jiang Y.Y. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of

randomized controlled trials. Thromb Haemost. 2010 Mar;103(3):572-85. [PubMed].

126. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low – molecular – weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S – 203S.

127. Lankeit M. et al. Clinics in chest medicine, 2010.

128. Schouten H.J., Koek H.L., Oudega R., Geersing G.J., Janssen K.J., van Delden J.J., Moons K.G. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis // BMJ. 2012 Jun 6;344:e2985.

129. Samama Ch. M., Michael R. Lassen M.R., Colwell C.W. et al. Evidence – Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians (8 – th ed.). Chest 2008; 133 : 381 – 453.

130. Kubitza D., Becka M., Mueck W. et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of rivaroxaban – oral direct factor Xa inhibition – are not affected by aspirin. J. Clin Pharmacol. 2006; 46 : 981 – 990.

131. Daly E., Vessey M.P., Hawkins M.M. et al. Risk of venous thromboembolism In users of hormone replacement therapy // Lancet. - 2006; (348; 9033). 977 – 980.

132. Eriksson B.I., Bauer K.A., Lassen M.R. et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip – fracture surfery. N Engl. J. Med. 2001; 345: 1298 – 304.

133. Hylec E. Oral factor Xa – warfarin auld lang syne ? N Eng Jorn Med 2010 Dec 23: 363-2559.

134. Bounameaux H., de Moerloose P., Perrier A., Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview // Thromb Haemost 2004; 71: P. 1 — 6.

135. Buller H.R. Once – daily oral rivaroxaban versus placebo in the long – term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism: the Einstein – Extension study(abstr.). Blood. 2009; 114 : 96.

136. Matziolis G., Perka C., Disch A., Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. Calcif Tissue Int 2003; 73: 370- 379.

137. Nisio M. D. et al., Blood 2005; 294 :299.

138. Vorobyev P. et al. Cost–effectiveness analysis of rivaroxaban versus dabigatran and enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. Value in health 14 (2011):A1 – A214.

139. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e44S-88S.

140. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.

141. Testa S, Tripodi A, Legnani C, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. Thromb Res. 2016;137:178-183.

142. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):321-328.

143. (EMA) EMA. Pradaxa - summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.

144. (EMA) EMA. Xarelto - Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.

145. (EMA) EMA. Eliquis - Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.

146. (EMA) EMA. Lixiana - summary of product characteristics. European Medicines Agency. Lixiana - summary of product characteristics. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf.

147. Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Palareti G; Coordinator of START2-Register. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2019;17(7):1064-1072.

148. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2018;16(5):842-848.)

149. Weiss SR, Navas-Martin S Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev 2005;69:635–64.

150. Heymann DL, Shindo N, WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? Lancet 2020;395:542–5.

151. Fisher D, Heymann D. Q&A: the novel coronavirus outbreak causing COVID-19. BMC Med 2020;18:57..

152. Anna Maria Ierardi end alt. Deep vein thrombosis in COVID-19 patients in general wards: prevalence and association with clinical and laboratory variables //La radiologia medica (2021) 126:722–728.

153.WuF,ZhaoS,YuB,etal.Anewcoronavirusassociatedwithhumanrespiratorydiseas e in China. Nature 2020;579:265–9.

154. El Zowalaty ME, Jarhult JD. From SARS to COVID-19: a previously unknown SARS-related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans - call for a one health approach. One Health 2020;9:100124 ., SahuP.Closureofuniversitiesduetocoronavirusdisease2019(COVID-19):impacton education and mental health of students and academic staff. Cureus 2020;12:4 e7541).

155. WHO.Coronavirusdisease(COVID-2019)situationreports.Situationreport 51.2020. (Available https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-report/20200311-sitrep-51-covid 19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10).

156. Umakanthan S, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Postgrad Med J 2020;96:753–758. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234.

157. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5:536–44.

158. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 2005;79:884–95.

159.ChengVC,LauSK,WooPC,etal.Severeacuterespiratorysyndromecoronavirusas an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev 2007;20:660–94.

160. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet. 2003;361:1319–25.).

161. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019;17:181–92.

162. Cong Y, Verlhac P, Reggiori F. The interaction between nidovirales and autophagy components. Viruses 2017;9:182.

163. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20.

164. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.).

165. Van Doremalen N, Miazgowicz KL, Milne-Price S, et al. Host species restriction of middle east respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. J Virol 2014;88:9220–32.

166. ZakiAM,vanBoheemanS,BestebroerTM,etal.Isolationofanovelcoronavirusfrom a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367:1814–20.).

167. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, et al. Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/ SARS-COV-2 in Italy and China. J Infect Dev Ctries 2020;14:125–8.

168. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, et al. Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. Emerg Infect Dis 2020;26.

169. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395:1033-1034.

170. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. Front Immunol 2019;10:55.

171. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med 2004;10:368–73.

172. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, et al. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. Nat Struct Mol Biol 2006;13:751–2.

173. Delmas B, Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. J Virol 1990;64:5367–75.

174. (Armstrong J, Niemann H, Smeekens S, et al. Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. Nature 1984;308:751–2.

175. Van Doremalen N, Miazgowicz KL, Milne-Price S, et al. Host species restriction of middle east respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. J Virol 2014;88:9220–32.

176. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. J Virol 2013;87:7790–2.

177. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev 2015;28:465–522.

178. MeoSA,AlhowikanAM,Al-KhlaiwiT,etal.Novelcoronavirus2019-nCoV:prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24:2012–9.

179. Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. Vet Q 2020;40:68–76.

180. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395:565–74.

181. Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. Science 2005;310:676–9.

182. Godet M, L'Haridon R, Vautherot JF, et al. TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions. Virology 1992;188:666–75.

183. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1967;58:2268–73.

184. Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, et al. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: insights into the structure of the coronavirion. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:582–7.

185. MMalta M, Rimoin AW, Strathdee SA. The coronavirus 2019-nCoV epidemic: is hind- sight 20/20? EClinicalMedicine 2020;20:100289.

186. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med 2020;382:1199–207.).

187. Jia L, Hu F, Li H, et al. Characterization of small genomic regions of the hepatitis B virus should be performed with more caution. Virol J 2018;15:188.

188. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507–13.

189. Tang B, Bragazzi NL, Li Q, et al. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV). Infect Dis Model 2020;5:248–55.

190. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; S1473–3099:30232–2.).

191. Haines A, de Barros EF, Berlin A, et al. National UK programme of community health workers for COVID-19 response. Lancet 2020;395:1173-5.

192. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020;12:8.

193. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol 2020;94: e00127–20.

194. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020;11:995-998.).

195. Singhal TA Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr 2020;87:281-6.).

196. Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet. 2020;395:e52..

197. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020;41:139-144.

198. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020;34:101623.

199. Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. J Infect Dis 2016;213:904–14).

200. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. Pediatr Pulmonol 2020;55:1169-74.

201. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020; e20200702.

202. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA 2020;e202783.

203. Zhang J, Wang S, Xue Y Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. J Med Virol 2020.

204. ShiH,HanX,JiangN,etal.Radiologicalfindingsfrom81patientswithCOVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2020;S1473–3099:30086–4.).

205. ContiP,RonconiG,CaraffaA,etal.Inductionofpro-inflammatorycytokines(IL-1and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies [published online ahead of print, 2020]. J Biol Regul Homeost Agents 2020;34:1.

206. McNicholl JM, Smith DK, Qari SH, et al. Host genes and HIV: the role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele [published correction appears in emerg infect dis 1997(4):584]. Emerg Infect Dis 1997;3:261–71).

207. Carotti M, Sala F, Sarzi-Puttini P et al (2020) Chest CT fea- tures of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. Radiol Med 125(7):636–646. https://doi. org/10.1007/s11547-020-01237-4.

208 Gaia C, Maria Chiara C, Silvia L et al (2020) Chest CT for early detection and management of coronavirus disease (COVID-19): a report of 314 patients admitted to Emergency Department with suspected pneumonia. Radiol Med. https://doi.org/10.1007/s1154 7-020-01256-1 (Published online ahead of print, 2020 Jul 29).

209. Ierardi AM, Wood BJ, Arrichiello A et al (2020) Preparation of a radiology department in an Italian hospital dedicated to COVID- 19 patients. Radiol Med 125(9):894–901. https://doi.org/10.1007/ s11547-020-01248-1).

210. *Wang YXJ, Liu WH, Yang M, et al. The role of CT for COVID-19 patient's management remains poorly defined. Ann Transl Med 2020;8:145.*

211. *Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Radiology 2020;295:202–7.*

212. *Lin C, Ding Y, Xie B, et al. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: the value of CT images in the course of the disease. Clin Imaging 2020;63:7–9.).*

213. *Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E et al (2020) Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: ndings and correlation with clinical outcome. Radiol Med 125(8):730–737. https://doi.org/10.1007/s11547-020-01232-9 (Epub 2020 Jun 9.).*

214. *Xu K, Cai H, Shen Y et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020;49.*

215. *Mitja O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. Lancet Glob Health 2020;8:e639-e640.*).

216. *Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020.*

217. *Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med. 2020.*

218. *Mahevas M, Tran V, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxy- chloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv. 2020.*

219. *Li G*, *De Clercq E*. *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. *Nat Rev Drug Discov*. *2020*;*19*(*3*):*149-150*.

220. *Cao B*, *Wang Y*, *Wen D*, et al. *A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19*. *N Engl J Med*. *2020*. *https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282*[Epub ahead of print].

221. *Devaux CA*, *Rolain JM*, *Colson P*, *Raoult D*. *New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents*. *2020*;*12*:105938.

222. *Lai CC*, *Shih TP*, *Ko WC*, *Tang HJ*, *Hsueh PR*. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. *Int J Antimicrob Agents*. *2020*;*55*(*3*):105924.

223. *Foerster KI*, *Hermann S*, *Mikus G*, et al. *Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants*. *Clin Pharmacokinet*. *2020*. *https://doi.org/10.1007/s40262-020-00879-x* [Epub ahead of print].

224. *Steffel J*, *Verhamme P*, *Potpara TS*, et al. *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. *Eur Heart J*. *2018*;*39*(*16*):*1330-1393*).

225. *Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. Lancet Respir Med 2020;8:433-4*

226. *Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from COVID-19 infection. Ann Acad Med Singapore 2020;49:1–9.*).

227. *Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkiełowicz A, et al. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? Anaesthesiol Intensive Ther 2020;52:34–41*.

228. *Arabi YM, Mandourah Y, Hameed FA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:757–67.*

229. (*Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. JAMA 2019;322:1261–70.*

230. *Chen N*, *Zhou M*, *Dong X*, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. *Lancet*. *2020*;*395*(*10223*):*507-513*.

231. *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*.

232. *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://doi.org/10.1111/jth.14768*).

233. *Anna Maria Ierardi end alt. Deep vein thrombosis in COVID-19 patients in general wards: prevalence and association with clinical and laboratory variables // La radiologia medica (2021) 126:722–728.*

234. *Helms J, Tacquard C, Severac F et al (2020) High risk of throm- bosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi- center prospective cohort study. Intensive Care Med. https://doi. org/10.1007/s00134-020-06062-x (Epub ahead of print).*

235. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020a) Inci- dence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. https://doi.org/10.1016/j.throm res.2020.04.013 (Epub ahead of print).*

236. *Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al (2020a) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID- 19 patients. J Thromb Haemost. https://doi.org/10.1111/jth.14869 (Epub ahead of print)*).

237. *Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. Thromb Res. 2017;149:38-44., Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J,* et al. *Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. Ann Intensive Care. 2019;9(1):19.*

238. (*Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019;181:77-83.*).

239. *Luo W, Yu H, Gou J, et al.Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020, 2020020407.*).

240. *Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN et al (2014) (2014) Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. PLoS One. 9(3):e90978. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090978 (eCollection).*

241. *Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR et al (2019) Zika and chi- kungunya virus and risk for venous thromboembolism. Clin Appl Thromb Hemost. https://doi.org/10.1177/1076029618821184.*

242. *Smither SJ, O'Brien LM, Eastaugh L et al (2019) Haemostatic changes in five patients infected with Ebola virus. Viruses. 11(7):E647. https://doi.org/10.3390/v11070647*).

243. *Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.*

244. *Bahl V et al (2010) A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg 251:344–350.*

245. *Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, Spyropoulos AC, Tapson VF, Turpie AG (2005) Assessment of venous*

thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 94(4):750–759.

246. *Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG, MEDENOX Study (2004) Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med 164(9):963–968.*

247. *Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA (2007) Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 146(4):278–288.*

248. *Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141(2 Suppl):e195S–e226S.*

249. *Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. Blood Adv 2(22):3198–3225*).

250. *Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / /J Thromb Haemost. 2020;18:1094–1099*).

251. *Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Meissner MH, Streiff MB (2018) Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. Circulation 137(14):1505–1515*).

252. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020b) Inci- dence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. https://doi.org/10.1016/j.throm res.2020.04.013 (Epub ahead of print).*

253. *Marone EM, Rinaldi LF (2020) Upsurge of deep vein thrombosis in patients a ected by COVID-19: preliminary data and possible explanations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. https://doi. org/10.1016/j.jvsv.2020.04.004 (Epub ahead of print).*

254. *Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan. Italy. Thromb Res. 191:9–14. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024 (Epub ahead of print).*

255. *Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF (2020) Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID- 19. J Thromb Haemost. https://doi.org/10.1111/jth.14888 (Epub ahead of print.*

256. *Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al (2020b) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID- 19 patients. J Thromb Haemost. https://doi.org/10.1111/jth.14869 (Epub ahead of print)*).

257. *Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ et al (2020) Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: system- atic review and critical appraisal. BMJ 7(369):m1328. https://doi. org/10.1136/bmj.m1328.*

258. *Lu J, Hu S, Fan R et al (2020) ACP risk grade: a simple mortal- ity indexfor patients with con rmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. medRxiv. https://doi. org/10.1101/2020.02.20.20025510 (Preprint).*

259. *Xie J, Hungerford D, Chen H et al (2020) Development and exter- nal validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized*

patients with COVID-19. medRxiv. https://doi. org/10.1101/2020.03.28.20045997 (Preprint).

260. *Yan L, Zhang H-T, Xiao Y et al (2020) Prediction of criti- cality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognos- tic model with clinical data in Wuhan. MedRxiv. https://doi. org/10.1101/2020.02.27.20028027 (Preprint)*).

261. *Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 341(11):793–800.*

262. *Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group (2004) Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 110(7):874–879.*

263. *Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW, Investigators ARTEMIS (2006) Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. BMJ 332(7537):325–329*).

264. *Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnston S (2012) Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. J Hosp Med 7(3):231–238.*

265. *Mahan CE, Pini M, Spyropoulos AC (2010) Venous thromboembolism prophylaxis with unfractionated heparin in the hospitalized medical patient: the case for thrice daily over twice daily dosing. Intern Emerg Med 5:299–306.*

266. *Matteo Giorgi-Pierfranceschi end al. Prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia: a cross-*

sectional study // Internal and Emergency Medicine volume 15, pages 1425–1433 (2020).

267. *Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT (2016) Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. J Thromb Thrombolysis 41(3):475–481.*

268. *Boonyawat K, Crowther MA (2015) Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. Semin Thromb Hemost 41(1):68–74.*

269. *Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, Cartier JC, Ferretti G, Schwebel C, Timsit JF (2015) Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. Crit Care 19:287.*

270. *Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, Weyrich AS, Grissom CK, Zimmerman GA, Rondina MT (2015) VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. Chest 148(5):1224–1230*).

271. *Sophie Testa et alt. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience // Journal of thrombosis and haemostasis / https://doi.org/10.1111/jth.14871)*.

272. *Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, et al. Position paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A consensus document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. Blood Transfus. 2018;16(5):462-470.*

273. *Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? Thromb Haemost. 2017;117(3):437-444.*).

274. *Menter DG, Kopetz S, Hawk E, et al. Platelet "first responders" in wound response, cancer, and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2017;36(2):199-213.,*

Ning Tang end alt. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // J. Thromb Haemost. 2020;18:1094-1099).

275. *Daniela Poli, Alberto Tosetto, Gulatiero Palareti, Doris Barcellona, Antonio Ciampa, Elvira Grandone, Cesare Manotti, Marco Moia, Alessandro Squizzato, Vincenzo Toschi, Sophie Testa & Per conto della Federazione Italiana delle Cliniche Anticoagulanti (FCSA). Managing anticoagulation in the COVID-19 era between lockdown and reopening phases // Internal and Emergency Medicine volume 15, pages 783–786 (2020).*

276. *Prisco D, Ageno W, Becattini C, D'Angelo A, Davì G, De Cristofaro R, Dentali F, Di Minno G, Falanga A, Gussoni G, Masotti L, Palareti G, Pignatelli P, Santi RM, Santilli F, Silingardi M, Tufano A, Violi F, SIMI (Italian Society of Internal Medicine), FADOI (Federation of Associations of Hospital Doctors on Internal Medicine), SISET (Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis) (2017) Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine. Intern Emerg Med 12(3):387–406*).

277. *Rolain JM*, *Colson P*, *Raoult D*. *New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents*. *2020*;*12*:105938.

278. *Lai CC*, *Shih TP*, *Ko WC*, *Tang HJ*, *Hsueh PR*. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. *Int J Antimicrob Agents*. *2020*;*55*(*3*):105924).

279. *Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh*

SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH (2020) cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. JACC. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031.

280. *Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, Giorgi-Pierfranceschi M, Betti M, Danzi GB, Pan A, Palareti G (2020) Direct oralanticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. J ThrombHaemost. https://doi.org/10.1111/jth.14871*).

281. *Mueck W*, *Kubitza D*, *Becka M*. *Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects*. *Br J Clin Pharmacol*. *2013*;*76*(*3*):*455-466*.

282. *Gong IY*, *Kim RB*. *Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban*. *Can J Cardiol*. *2013*;*29*(*7 Suppl*):*S24-S33*).

283. *Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z (2020) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Heamost. 18(5):1094–1099. https://doi.org/10.1111/jth.14817.*

284. *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. CCLM/FESCC. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188*).

285. *Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A (2020) Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Intern Emerg Med. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1*).

286. *Phelan AL, Katz R, Gostin LO (2020) The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. JAMA. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097.*

287. *World Health Organization (WHO) (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51, 2020*).

288. *Anderson JA, Saenko EL (2002) Heparin resistance. Br J Anaesth 88(4):467–469.*

289. *Girolami A, Cosi E, Ferrari S, Girolami B (2018) Heparin, coumarin, protein C, antithrombin, fibrinolysis and other clotting related resistances: old and new concepts in blood coagulation. J Thromb Thrombolysis 45(1):135–141*).

290. *Heit JA, Melton LJ, Lohse CM et al (2001) Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. Mayo Clin Proc 76(11):1102–1110.*