

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 투여가 예방용량 투여에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 일반 병실 혹은 중환자실에 입원한 환자

Intervention: 치료용량 또는 중간용량의 항응고제

Comparators: 예방용량의 항응고제

Outcomes:

- 핵심적 결과지표: 사망, 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈 등)
- 중요한 결과지표: 중환자실 치료 진행, 기계환기 실시(또는 유지기간)
- 중요하지 않은 결과지표: 퇴원, 입원(혹은 입원기간)

Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

○ 권고문

1-1. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다(근거수준: 중등도, 권고등급: B 조건부 권고)

1-2. 일반병실에 입원한 코로나19 환자에서 중간용량의 항응고제 보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다 (근거수준: 중등도, 권고등급: B 조건부 권고)

2. 중환자실에 입원한 코로나19 환자에서 치료용량의 항응고제 보다 예방용량의 항응고제를 투여할 수 있다(근거수준: 중등도, 권고등급: B 조건부 권고)

(임상적 고려사항) 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수 있다.

○ 항응고제 관련 기본 정보

대부분 연구에 사용된 항응고제는 비분획헤파린(unfractionated heparin), 저분자량헤파린(low molecular weight heparin), 직접 경구용 항응고제(direct oral anti-coagulant, DOAC) 등이다. 치료 용량은 심부정맥혈전이 발생한 환자에서 투여 용량이고, 예방용량은 심부정맥혈전이 없는 환자에서 예방 요법으로 사용하는 용량이며, 중간용량은 치료 용량과 예방용량의 중간이다. 헤파린은 항혈전, 항염증 작용 및 항바이러스 특성이 있다고 알려져 있다(1-3).

코로나19로 입원한 환자는 대혈관 및 미세혈관 혈전증과 염증이 있는 경우가 많으며, 이 경우 예후가 나쁘다(4, 5). 코로나19 감염이 심한 경우 파종성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)와 유사한 검사 소견을 갖는 심각한 전신 염증 및 응고병증이 특징적으로 나타난다(6-7).

전신 염증 및 응고 활성화를 반영하는 D-dimer 및 C-반응성 단백질이 증가할수록 코로나19 환자의 호흡 부전, 혈전증 및 사망 위험을 높인다(8-10). 따라서 염증과 혈전증은 장기부전과 사망의 중요한 원인이다.

헤파린은 항혈전, 항염증 작용 및 항바이러스 특성이 있다고 알려져 있어서(1-3), 코로나19 환자의 정맥 혈전 예방을 위해 일반적으로 사용되는 용량보다 더 높은 용량으로 헤파린을 투여하는 경우 항응고의 효과가 증가할 것이라는 가설이 제기되었다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 13일 최초 검색완료(총 11,079건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 11,298건이 검색되었다. 이번 권고문에는 7월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 9,657건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 290편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 4편의 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trials, RCT)과 5편의 코호트 연구가 선택되었다. ATTACC 등(2021)(11) 및 대부분의 항응고제 연구에서 정의한 중증도는 미국국립보건원이나 세계보건기구의 중증도와는 달리, 입원 환자 중에서 중환자실 입원이 필요하지 않은 경우를 중등도로 분류했고, 중환자실 입원이 필요한 경우를 중증으로 분류하였다. 이러한 분류의 근거는 코로나19 환자에서 장기 부전과 항응고제 효과를 검증하기 위함으로 보인다.

ATTACC 등(2021)과 REMAP-CAP 등(2021)은 동일한 4개의 임상시험을 기반으로 실시된 연구다(11, 12).

ATTACC 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원했으나 중환자 치료를 요하지 않은 중증도 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 1,171명과 대조군 1,048명을 대상으로 포함하고 있다(11).

REMAP-CAP 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원하여 중환자 치료가 필요한 중증 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 534명과 대조군 564명을 대상으로 포함하고 있다(12).

INSPIRATION 등(2021)과 Bikdel 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 중간용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 276명과 대조군 286명을 대상으로 포함하고 있다(13, 14).

Lopes 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원한 환자이면서 D-dimer가 증가된 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 310명과 대조군 304명을 대상으로 포함하고 있다(15).

Perepu 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실 입실 또는 DIC 3 이상인 환자를 대상으로 중간용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 RCT 연구로 중재군 87명과 대조군 86명을 대상으로 포함하고 있다(16).

Helms 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실 입실 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제 비교한 코호트 연구로 중재군 71명과 대조군 108명을 대상으로 포함하고 있다(17).

Taccone 등(2020)의 연구는 코로나19로 기계환기를 시행한 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 18명과 대조군 22명을 대상으로 포함하고 있다(18).

Carallo 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원하였으며 입원 전 기관삽관을 시행하지 않은 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 21명과 대조군 21명을 대상으로 포함하고 있다(19).

Lavinio 등(2021)의 연구는 코로나19로 중환자실에 입실한 중증 환자를 대상으로 치료용량의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 274명과 대조군 436명을 대상으로 포함하고 있다(20).

Jonmarker 등(2020)의 연구는 코로나19로 중환자실에 입실한 중증 환자자를 대상으로 치료용량(고용량 또는 중간용량)의 항응고제와 표준예방용량의 항응고제를 비교한 코호트 연구로 중재군 85명과 대조군 67명

을 대상으로 포함하고 있다(21).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

30일 사망은 RCT 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(RR 1.03; 95% CI 0.92-1.15), 코호트 연구에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(RR 0.63; 95% CI 0.42-0.95).

혈전색전 발생은 RCT 연구에서 대조군 대비 중재군에서 낮았고 통계적으로 유의했으며(RR 0.69; 95% CI 0.53-0.89), 코호트 연구에서도 동일하였다(RR 0.58; 95% CI 0.38-0.88).

출혈은 RCT 연구(major bleeding)에서 대조군 대비 중재군에서 발생 위험이 높았고 통계적으로 유의했으나(RR 1.78; 95% CI 1.16-2.74), 코호트 연구(severe bleeding)에서는 대조군 대비 중재군에서 발생위험이 낮았고 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.72; 95% CI 0.39-1.34).

중환자실 치료 실시(organ support)는 RCT 연구에서 대조군 대비 중재군에서 낮았고 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.57; 95% CI 0.10-3.16).

침습적 기계환기 실시는 RCT 연구에서 대조군 대비 중재군에서 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았으며 (RR 0.16; 95% CI 0.02-1.35), 코호트 연구에서도 두 군간에 차이가 없었다(RR 1.00; 95% CI 0.98-1.02).

침습적 기계환기 유지일수 RCT 연구에서 대조군과 중재군 간 차이가 없었다(MD -0.3; 95% CI -1.12-0.52).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Thromboprophylaxis	Risk with Therapeutic anticoagulation			
• All-cause mortality at 30 days					
RCT	194 per 1,000	200 per 1,000 (179 to 223)	RR 1.03 (0.92 to 1.15)	4673 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	263 per 1,000	166 per 1,000 (110 to 250)	RR 0.63 (0.42 to 0.95)	331 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{b,c}
• Total thrombotic events					

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Thromboprophylaxis	Risk with Therapeutic anticoagulation			
RCT	65 per 1,000	45 per 1,000 (34 to 58)	RR 0.69 (0.53 to 0.89)	4102 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	309 per 1,000	179 per 1,000 (117 to 272)	RR 0.58 (0.38 to 0.88)	331 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{b,d}
• Bleeding					
RCT	14 per 1,000	25 per 1,000 (16 to 38)	RR 1.78 (1.16 to 2.74)	4667 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	51 per 1,000	37 per 1,000 (20 to 68)	RR 0.72 (0.39 to 1.34)	992 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{b,c}
• Organ support					
RCT	594 per 1,000	339 per 1,000 (59 to 1,000)	RR 0.57 (0.10 to 3.16)	2839 (2 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{e,f}
• Invasive mechanical ventilation					
RCT	20 per 1,000	3 per 1,000 (0 to 27)	RR 0.16 (0.02 to 1.35)	614 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^g
Cohort	1,000 per 1,000	1000 per 1,000 (980 to 1,000)	RR 1.00 (0.98 to 1.02)	179 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{b,g}
• Duration of invasive mechanical ventilation					
RCT	The mean IMV duration was 0	MD 0.3 lower (1.12 lower to 0.52 higher)	-	606 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^h

Explanations

- 1개 연구의 중재군과 대조군의 항응고제 용량에서 이질성이 있음
- 포함된 모든 연구에서 '대상군 선정'영역에서 비뿔림 위험이 '높음'이었음
- 전체 대상자수가 optimal information size를 충족하지 못함
- 두 군의 event의 합이 300을 넘지 않음
- 결과의 설명되지 않는 이질성. 두 연구는 모두 중등도 환자를 대상으로 항응고제의 치료용량 대비 예방용량을 비교한

RCT연구임. 시점이 21일 30일로 차이가 나는데 이러한 차이로 인해 이질성이 발생했다고 단정짓기 어려워 1수준 낮춤

f. OIS는 만족한 것으로 보이나 신뢰구간이 넓음

g. 1개 연구만 포함되어 있음.

h. 95% CI가 -1.12~0.52로서 상한과 하한이 0.5의 범위를 넘어섬

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

핵심적인 결과지표인 사망, 혈전색전 발생, 중대한 이상반응(출혈)을 보고한 RCT 연구 중 REMAP-CAP 등(2021)의 중재군과 대조군의 항응고제 용량이 이질적인 것으로 판단하였다(12). 이에 따라 '비일관성' 항목에서 등급을 낮추어 각 '낮음'으로 평가하여 본 임상질문에 대한 종합 근거수준을 '중등도'로 평가하였다.

2. 이득과 위해

코로나19로 일반병실에 입원한 중등도 환자에서 항응고제를 치료용량으로 사용한 군과 예방용량으로 사용한 군에 대한 RCT 연구(11, 15)의 메타분석에서는 사망률에 유의한 차이가 없었다. 혈전 발생은 치료용량의 항응고제 사용군에서 유의하게 낮았으나, 위의 두 연구에서 주요 출혈의 빈도는 치료용량군에서 예방용량군에 비해 유의하게 높았다. 치료용량군(1,490명)에서 예방용량군(1,350명)에 비해 혈전의 빈도는 19명이 적었으나 주요 출혈도 19명이 많았다. 항응고 치료는 출혈을 동반할 수 있어서 임상에서의 이득을 평가할 때 혈전과 출혈의 빈도를 모두 고려하여야 하는데, 현재까지의 연구를 종합하면 혈전 예방 효과가 출혈로 상쇄되었다. 따라서 코로나19로 일반병실에 입원한 중등도 환자에서 치료용량의 항응고 치료의 임상적 이득은 없는 것으로 보인다. 여기에 추가해서 장기부전의 진행과 관련해서도 항응고제 용량별로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 항응고제를 치료 용량으로 사용한 군과 예방 용량으로 사용한 군에 대한 RCT 연구에서는 사망률에 유의한 차이가 없었다. 두 RCT(12, 16)의 메타분석에서 치료용량군(617명)과 예방용량군(645명) 간의 혈전 발생은 치료용량군에서 21명이 적었으나 주요 출혈은 치료용량군에서 7명이 더 많았다. 메타분석에서 혈전과 출혈 모두 두 군 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 중환자에서 치료용량의 항응고치료는 이득이 뚜렷하지 않은 것으로 보인다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 중간 용량의 항응고제 효과를 평가한 RCT 연구(13)의 결과는

다음과 같다. 중간용량의 항응고제를 사용한 군(276명)과 예방 용량을 사용한 군(286명) 사이에 사망자는 중간용량군에서 2명이 더 많았고, 주요출혈은 중간용량군에서 3명이 많았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 중환자에서 중간용량의 항응고치료는 이득이 없는 것으로 보인다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 항응고제를 치료용량으로 사용한 군과 예방용량으로 사용한 군에 대한 코호트연구의 메타분석에서 사망률을 37%, 혈전 발생을 52% 정도 유의하게 줄였고, 유의하지는 않았으나 주요출혈의 빈도도 28% 감소하였다. 이 결과를 바탕으로 출혈의 위험성을 평가해서 출혈의 위험성이 적은 코로나19 환자군에서는 항응고 예방요법으로 치료용량의 항응고 치료를 선택적으로 적용할 수도 있어 보인다.

3. 가치와 선호도

코로나19로 입원한 환자의 혈전예방요법에서 하지에 착용하는 기계적 방법(압박스타킹 또는 간헐적공기압박장치)보다는 항염증효과와 항바이러스효과까지 기대할 수 있는 헤파린이 선호되고 있다. 저용량의 비분획헤파린을 하루 2회 또는 3회 투여하는 것에 대한 혈전 예방 효과의 차이는 없는 것으로 알려져 있다(22). 저분자량헤파린의 경우 하루 한번 투여한다는 이점도 있지만 예방용량의 비분획헤파린과 비교해서 혈전예방효과는 거의 같지만 출혈의 위험성이 낮아서, 예방요법의 경우 저분자량헤파린을 선호한다(23-25).

내과 질환으로 입원한 환자들의 혈전예방 요법에는 직접 경구용 항응고제를 저용량으로 사용해 볼 수 있는데, 예방용량의 저분자량헤파린에 비해서 출혈의 빈도가 높았던 연구도 있었고(26), D-dimer가 높았던 환자에서 예방용량의 저분자량헤파린에 비해서 출혈의 빈도를 높이지 않으면서 혈전 예방효과가 유사했던 연구도 있다(27). 예방용량의 저분자량헤파린에 비해 경구용 Factor Xa 요법이 출혈의 빈도가 높아서 선호되지 않지만, 저분자량헤파린을 사용할 수 없는 경우에는 고려해 볼 수 있겠다.

출혈의 위험성을 고려해서(28) 출혈의 위험성이 낮다고 판단되면 치료용량의 헤파린을 선택할 수도 있어 보여서, 항응고제 용량 결정할 때 출혈 위험성 평가를 하는 것이 도움이 될 수 있겠다.

4. 자원(비용 포함)

비분획헤파린 또는 저분자량헤파린의 가격 차이는 크지 않고 접근성이 좋아서 자원이용에는 큰 어려움이

없을 것으로 판단된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

국제혈전지혈학회(International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH)에서는 중환자실이 아닌 일반병동에 입원한 코로나19 환자에게 표준 용량 비분획헤파린 또는 저분자량헤파린을 사용한 일상적인 혈전 예방의 보편적인 전략으로서 출혈 위험에 대해 주의 깊게 평가한 후에 사용해야 하며 저분자량헤파린을 우선적으로 추천한다. 소수의견으로 중간 용량 저분자량헤파린도 고려할 수 있다(29).

ISTH에서는 중환자실에 입원한 코로나19 환자에게 출혈 위험을 주의 깊게 평가한 후에 예방 용량의 비분획헤파린 또는 저분자량헤파린을 권고한다. 혈전발생의 고위험군에서는 중간용량 저분자량헤파린 사용을 고려할 수 있다. 무작위 대조 시험의 결과가 나올 때까지 치료용량의 헤파린을 항응고 예방요법으로 고려해서는 안된다. 또한 약물 요법에 추가해서 기계적 방법(즉, 간헐적 공기 압박 장치)을 사용한 혈전 예방도 고려해야 한다(29).

미국혈액학회의 가이드라인은 혈전이 없는 코로나19 환자에서 치료용량 또는 중간용량의 항응고요법 사용과 관련하여 조건부 권고(conditional recommendation)를 하고 있으나 근거수준은 낮다(30). 중요 RCT 결과가 나오기 전의 권고문으로 향후 개정될 여지가 있다.

미국국립보건원(National Institute of Health)에서는 코로나19 환자의 예방적 항응고요법에서 항응고제 용량에 대한 권고를 하지 않았다(31). 중요 RCT 결과가 나오기 전의 권고문으로 향후 개정될 여지가 있다.

6. 기타 고려사항

코로나19로 일반병실에 입원한 중등도 환자에게 혈중 D-dimer 상승 정도에 따라서 치료용량의 항응고제 사용 효과를 분석했을 때, 효과의 차이가 입증되지 않았던 만큼 D-dimer를 근거로 항응고제 용량을 조절하는 것은 적절치 않을 것으로 보인다(11). 그러나 이 연구가 원래 D-dimer에 따른 효과차이를 검증하기 위한 연구가 아니므로 해석에 주의를 요한다.

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 치료 용량의 항응고제 사용군은 예방용량의 항응고제 사용군에 비해 중환자실 재원 일수를 하루 줄였으나(15). 코호트 연구에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(17).

코로나19로 중환자실에 입원한 환자에서 치료 용량의 항응고제는 기계환기로의 진행이나 퇴원에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(11, 12, 15).

참고문헌

1. Clausen TM, Sandoval DR, Spleid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020;183(4):1043-57.e15.
2. Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59:102969.
3. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Gandhi NS, et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1700-15.
4. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801.
5. Godoy LC, Goligher EC, Lawler PR, Slutsky AS, Zarychanski R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. *CMAJ*. 2020;192(40):E1156-E61.
6. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149..
7. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
8. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective

cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.

10. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
11. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al.. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):790-802.
12. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789.
13. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630.
14. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost*. 2021 Apr 17.
15. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263.
16. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2225-2234.

17. Helms J, Severac F, Merdji H, Schenck M, Clere-Jehl R, Baldacini M, et al. *Ann Intensive Care*. 2021 Jan 25;11(1):14.
18. Taccone FS, Gevenois PA, Peluso L, Pletchette Z, Lheureux O, Brasseur A, et al. Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e1087-e1090.
19. Carallo C, Pugliese F, Vettorato E, Tripolino C, Delle Donne L, Guarrera G, et al. Higher heparin dosages reduce thromboembolic complications in patients with COVID-19 pneumonia. *J Investig Med*. 2021 Mar 23;jim-2020-001628.
20. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*.2021;25:155.
21. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O, Litorell J, Everhov ÅH, et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Nov 23;24(1):653.
22. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest*. 2011;140(2):374-81.
23. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost*. 1996;76(4):529-34.
24. Forette B, Wolmark Y. [Calcium nadroparin in the prevention of thromboembolic disease in elderly subjects. Study of tolerance]. *Presse Med*. 1995;24(12):567-71.
25. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or

- severe respiratory disease. *Am Heart J.* 2003;145(4):614-21.
26. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Committee MS. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1945-6..
 27. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med.* 2016;375(6):534-44.
 28. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69-79.
 29. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-65.
 30. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-738.
 31. NIH: Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19 2021. Updated 2021 Feb 11 [Internet]. Maryland: National Institutes of Health [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>.