



Terapi Antikoagulan pada COVID-19

Jane Cherub

Dept. Medical PT Kalbe Farma Tbk, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) yang disebabkan infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2) terutama bermanifestasi sebagai infeksi pernapasan, dengan salah satu komplikasi gangguan pembekuan darah yang dapat menyebabkan kesakitan hingga kematian. Dijumpai aktivasi kaskade koagulasi tidak terkontrol akibat berbagai efek sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan koagulopati konsumtif termasuk *sepsis induced coagulopathy* (SIC) dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). *Unfractionated heparin* (UFH) dan *low-molecular-weight heparin* (LMWH) secara umum digunakan sebagai terapi pasien COVID-19. Fondaparinux dapat menjadi alternatif untuk pasien COVID-19 rawat inap. Tromboprolifaksis *extended* dengan LMWH atau *direct oral anticoagulants* (DOAC) harus dipertimbangkan pada pasien COVID-19 dengan risiko perdarahan rendah.

Kata kunci: Antikoagulan, COVID-19, terapi

ABSTRACT

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) mainly manifests as a respiratory infection, with complications of blood clotting disorders in severe infection which can cause severe illness to death. Uncontrolled activation of the coagulation cascade due to various effects of proinflammatory cytokines can result in consumptive coagulopathy. Coagulation disorders can occur including sepsis-induced coagulopathy (SIC) and disseminated intravascular coagulation (DIC). Unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparin (LMWH) are widely used in the management of COVID-19 patients. Fondaparinux may be an alternative. Extended thromboprophylaxis with LMWH or direct oral anticoagulants (DOAC) with a low risk of bleeding should be considered in COVID-19 patients.

Jane Cherub. Anticoagulant Therapy in COVID-19

Keywords: Anticoagulant, COVID-19, therapy

PENDAHULUAN

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) yang disebabkan infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2) telah menyebar ke seluruh dunia dan dideklarasikan WHO sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.¹ Manifestasi klinis COVID-19 umumnya berupa infeksi pernapasan, dengan salah satu komplikasi gangguan pembekuan darah pada infeksi cukup berat yang dapat menyebabkan kesakitan berat hingga kematian.²

Gangguan Koagulasi pada COVID-19

Insidens sumbatan pembuluh vena (*venous thromboembolism/VTE*) diperkirakan sebesar 25% pada pasien COVID-19 yang dirawat inap,³ risiko VTE pada pasien kritis lebih tinggi.¹

Bukti terkini menunjukkan kondisi hiperkoagulasi, sebuah gejala sisa hiperinflamasi, menjadi mekanisme patogenik penting pada peningkatan mortalitas terkait

COVID-19.⁴ Teori ini didukung oleh laporan temuan peningkatan penanda inflamasi dan koagulasi serta korelasi antara peningkatan interleukin (IL) -6 dan kadar fibrinogen.⁴

Aktivasi kaskade koagulasi yang tidak terkontrol akibat berbagai efek sitokin proinflamasi dapat menyebabkan koagulopati konsumtif. Gangguan koagulasi termasuk *sepsis induced coagulopathy* (SIC) dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC).⁴ Hampir 71,4% pasien yang meninggal dengan COVID-19 mengalami DIC, sedangkan DIC hanya terjadi pada 0,6% pasien COVID-19 yang selamat.¹

Kelainan utama gangguan pembekuan darah (koagulopati) adalah peningkatan D-dimer yang nyata.¹ Nilai *cut off* D-dimer $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$ (rentang referensi $< 0,5 \mu\text{g/mL}$), memprediksi VTE dengan sensitivitas 85,0%, spesifisitas 88,5%, dan nilai prediksi negatif 94,7%.⁵ Nilai

D-dimer $> 2,0 \mu\text{g/mL}$ saat masuk rumah sakit atau peningkatan selama rawat inap (hingga 3-4 kali) telah dikaitkan dengan mortalitas rumah sakit yang lebih tinggi.¹ Nilai optimal *cut off* D-dimer $\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$ dalam 24 jam setelah masuk rumah sakit untuk prediksi kematian di rumah sakit dengan sensitivitas 92,3% dan spesifisitas 83,3% dan *hazard ratio* (HR) 51,5 (95% CI: 12,9–206,7).⁵ Sejalan dengan itu, faktor risiko potensial usia lanjut dan D-dimer $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ dapat membantu identifikasi pasien dengan prognosis buruk pada tahap awal.⁵

Peranan Antikoagulan untuk Koagulopati pada COVID-19

Selain memiliki sifat antikoagulasi dan antitrombotik, UFH dan LMWH menghasilkan efek farmakologis lain termasuk antivirus, efek anti-inflamasi, dan sitoprotektif.⁶ UFH parenteral pada dosis terapeutik telah digunakan untuk antikoagulan dalam

Alamat Korespondensi email: jane.cherub@kalbe.co.id



penanganan pasien COVID-19.⁶ LMWH seperti enoxaparin pada dosis 40 mg atau lebih tinggi banyak digunakan pada pasien COVID-19 dan tidak membutuhkan pemantauan.⁶ Potensi induksi perdarahan dan trombositopenia LMWH juga lebih rendah dibandingkan UFH.⁶

Pengobatan antikoagulan dini dengan LMWH telah terbukti mengurangi angka kematian sebesar 48% pada 7 hari dan 37% pada 28 hari dan mencapai peningkatan signifikan tekanan oksigen arteri/fraksi inspirasi O₂ (PaO₂/FiO₂) dengan mengurangi pembentukan mikrotrombi dan terkait koagulopati paru.¹

Rekomendasi Terapi Antikoagulan pada COVID-19

Tromboprofilaksis farmakologis (obat pencegah sumbatan pembuluh darah akibat pembekuan darah) harus dipertimbangkan pada semua pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit yang tidak bisa bergerak (imobilisasi) atau sakit parah, kecuali ada kontraindikasi (seperti perdarahan aktif atau trombositopenia berat).¹

Salah satu *guideline* internasional, yaitu CHEST,⁷ merekomendasikan tromboprofilaksis antikoagulan dengan LMWH atau fondaparinux di atas UFH pada pasien COVID-19 akut rawat inap; selain itu, tromboprofilaksis antikoagulan dengan LMWH, fondaparinux atau UFH lebih direkomendasikan dibandingkan dengan antikoagulan oral langsung (DOAC).⁷

Antikoagulan parenteral direkomendasikan pada pasien sakit kritis karena dapat dihentikan sementara dan tidak berinteraksi dengan obat-obat untuk pengobatan COVID-19.¹ Penggunaan LMWH lebih disukai dibandingkan UFH pada pasien sakit kritis mengingat risiko paparan tenaga kesehatan yang lebih besar pada penggunaan UFH.^{1,7} Jika LMWH tidak tersedia, UFH dapat dipertimbangkan.¹

Berikut rangkuman rekomendasi beberapa *guideline* pemberian antikoagulan pada kasus COVID-19 (Tabel)

Fondaparinux, penghambat faktor Xa indirek selektif, telah terbukti memiliki manfaat klinis lebih baik daripada LMWH dalam pencegahan VTE.¹ Selain itu, penggunaannya semakin meningkat dalam praktik klinis karena skema dosis yang lebih mudah diterapkan

dibandingkan LMWH.¹¹ Penggunaannya pada kasus COVID-19 juga dapat dipertimbangkan, tetapi tidak ada bukti bahwa molekul ini memiliki sifat antiinflamasi yang sama seperti heparin.¹

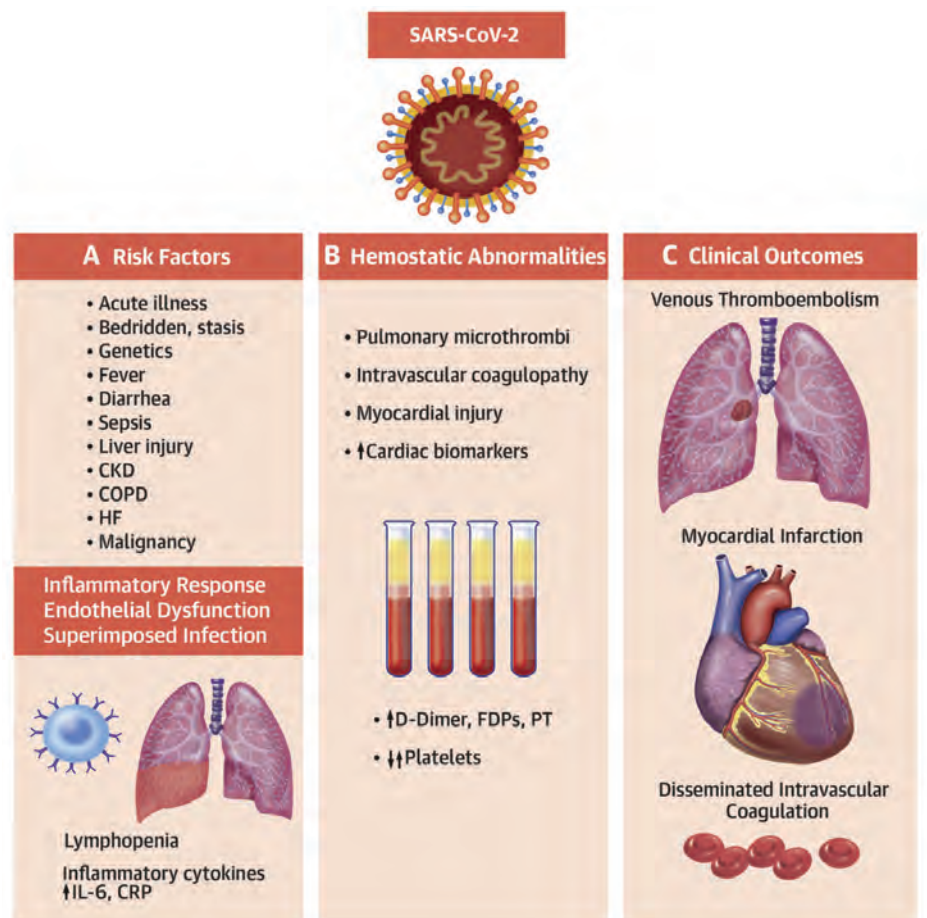
Tromboprofilaksis *extended* pada pasien COVID-19 dengan risiko perdarahan rendah harus dipertimbangkan, jika data risiko VTE dan perdarahan pasca-rawat menunjukkan manfaat.⁷

Setelah perawatan rumah sakit, profilaksis LMWH atau *direct oral anticoagulants* (DOAC) yang diperpanjang dapat mengurangi risiko perdarahan, termasuk perdarahan mayor.

Meskipun tidak ada data khusus untuk COVID-19, dapat digunakan stratifikasi risiko individual untuk risiko trombotik dan hemoragik, diikuti dengan pertimbangan profilaksis yang diperpanjang (hingga 45 hari) untuk pasien dengan peningkatan risiko VTE (misalnya, mobilitas berkurang, komorbiditas seperti kanker aktif, dan [menurut beberapa penulis] D-dimer tinggi > 2 kali batas atas normal) yang memiliki risiko perdarahan rendah.⁹

SIMPULAN

Secara umum direkomendasikan penggunaan antikoagulan parenteral (injeksi) LMWH atau heparin pada pasien COVID-19 rawat inap (terutama pasien sakit kritis)



Gambar. Ilustrasi mekanisme koagulopati dan patogenesis trombotik pada COVID-19.

(A) SARS-CoV-2 mengaktifkan respons inflamasi, yang menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Aktivasi endotel dan hemostatik terjadi, dengan peningkatan faktor von Willebrand dan peningkatan faktor jaringan. Respons inflamasi terhadap infeksi berat ditandai dengan limfopenia dan trombositopenia. Cedera hati dapat menyebabkan penurunan koagulasi dan pembentukan antitrombin. (B) COVID-19 dapat dikaitkan dengan gangguan hemostatik dan peningkatan kadar troponin. (C) Peningkatan keadaan protrombotik mengakibatkan tromboemboli vena, infark miokard, atau dalam kasus gangguan hemostatik lebih lanjut, DIC.

CKD = chronic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRP = C-reactive protein; FDP = fibrin degradation product; HF = heart failure; IL = interleukin; LDH = lactate dehydrogenase; PT = prothrombin time.



Tabel. Rekomendasi beberapa *guideline* pemberian antikoagulan pada kasus COVID-19

	Sakit akut; Tanpa risiko perdarahan	Sakit kritis; Tanpa risiko perdarahan	Sakit akut/ kritis dengan CrCl<30 ml/menit	Eskalasi dari dosis profilaktik ke terapeutik atau <i>intermediate</i>	Profilaksis <i>extended</i> pasca dipulangkan dari RS (kriteria, agen)
ASH-FAQ ⁸	LMWH atau fondaparinux lebih disukai daripada UFH untuk mengurangi kontak kecuali risiko perdarahan dinilai melebihi risiko trombotik.	Sama dengan "sakit akut" dan direkomendasikan partisipasi dalam uji klinis dan/atau studi epidemiologi berdesain baik jika tersedia.	UFH (dua hingga tiga kali per hari).	Tidak diketahui pada penyakit kritis. Dapat dipertimbangkan pada pasien yang mengalami pembekuan berulang pada perangkat akses. Direkomendasikan partisipasi dalam uji klinis dan / atau studi epidemiologi berdesain baik jika tersedia.	Pertimbangkan berdasarkan kriteria inklusi uji sebelumnya. Pertimbangkan DOAC atau ASA.
ACC ⁹	LMWH mungkin lebih menguntungkan daripada UFH untuk mengurangi paparan.	LMWH mungkin lebih menguntungkan daripada UFH untuk mengurangi paparan.	UFH (dua hingga tiga kali per hari).	Data tidak cukup, mayoritas merekomendasikan menentang eskalasi. 32% menganjurkan dosis <i>intermediate</i> dan 5% terapeutik.	Pertimbangkan hingga 45 hari jika risiko VTE meningkat tanpa risiko tinggi perdarahan. Pertimbangan panelis untuk obat pilihan: 51% DOAC, 24% LMWH.
ISTH-SSC ¹⁰	UFH atau LMWH dosis standar harus digunakan setelah penilaian cermat risiko perdarahan dengan LMWH sebagai agen pilihan. LMWH dosis <i>intermediate</i> juga dapat dipertimbangkan.	Dosis profilaksis UFH atau LMWH. LMWH dosis <i>intermediate</i> juga dapat dipertimbangkan pada pasien risiko tinggi. Trombofilaksis multi modal metode mekanis dapat dipertimbangkan.	Rekomendasi profilaksis VTE harus dimodifikasi berdasarkan fungsi ginjal yang memburuk.	Pada pasien obesitas menurut berat badan aktual atau BMI harus dipertimbangkan peningkatan dosis trombofilaksis sebesar 50%. Heparin tidak boleh dipertimbangkan untuk pencegahan primer sampai hasil RCT tersedia.	Pertimbangkan untuk semua pasien rawat inap yang memenuhi kriteria risiko VTE tinggi. LMWH atau DOAC dapat diberikan selama setidaknya 14 hari, dan hingga 30 hari.

LMWH: *low-molecular-weight heparin*; UFH: *unfractionated heparin*; DOAC: *direct oral anticoagulant*; ASA: *aspirin*; BMI: *body mass index*; RCT: *randomized controlled trial*

dengan pertimbangan dapat ditangguhkan sementara, minim interaksi dengan obat-obat lain yang biasa digunakan dalam penanganan COVID-19, dan manfaat non-

antikoagulannya. Fondaparinux dapat menjadi alternatif *direct oral anticoagulants* (DOAC) pada pasien COVID-19 rawat jalan dengan *deep vein thrombosis* (DVT) atau *pulmonary*

embolism (PE) proksimal dan tidak memiliki interaksi dengan obat lain, serta sebagai terapi trombofilaksis *extended* setelah pasien dipulangkan dari rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 2020;4(5):744-51.
- Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice* [Internet]. 2020. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>
- Zhang C, Shen L, Le KJ, Pan MM, Kong LC, Gu ZC, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:151.
- Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: An update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-62.
- Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-associated coagulopathy and inflammatory response: What do we know already and what are the knowledge gaps? *Anesthesia & Analgesia*. 2020;131(5):1324-33.
- Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:107602962093677.
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019. *Chest*. 2020;158(3):1143-63.
- COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently asked questions. American Society of Hematology [Internet]. 2020. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.
- Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, Cavalli A, Fontanella A, et al. Fondaparinux use in patients with COVID-19: A preliminary multicenter real-world experience. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(4):369-71.