

COVID-19 e terapia anticoagulante

Update della letteratura

Laura Garzillo
Giuseppe Paciocco
Paola Faverio
Fabrizio Luppi

La pandemia causata da SARS-CoV-2 rappresenta un problema urgente in ogni Paese. Numerosi studi mostrano come molti dei pazienti che presentano una severità di malattia maggiore sviluppano una coagulopatia simile alla coagulazione intravascolare disseminata (CID). La presentazione clinica della coagulopatia associata a COVID-19 è principalmente la disfunzione d'organo, mentre gli eventi emorragici sono meno frequenti. I cambiamenti nei biomarcatori emostatici, rappresentati dall'aumento del D-dimero e dai prodotti di degradazione della fibrina/fibrinogeno, indicano che l'essenza della coagulopatia è la massiccia formazione di fibrina^{1,2}. Tuttavia, i meccanismi della coagulopatia non sono completamente chiariti: si ipotizza siano coinvolte le risposte immunitarie disregolate orchestrate da citochine infiammatorie, morte delle cellule linfocitarie, ipossia e danno endoteliale³. La tendenza al sanguinamento è rara, ma l'incidenza della

trombosi nel COVID-19 e l'efficacia della profilassi tromboembolica standard sono ancora oggetto di studio^{4,5}.

Ad agosto 2021, sul *New England Journal of Medicine* (NEJM) sono stati pubblicati i risultati di due studi multicentrici internazionali che avevano come obiettivo valutare se la terapia anticoagulante nei pazienti con COVID-19 moderato e severo fosse più efficace rispetto alla sola tromboprofilassi in termini di giorni di degenza, mortalità ed eventi avversi^{6,7}.

Oltre duemila pazienti con malattia moderata e oltre mille pazienti con malattia severa, necessitante quindi ricovero in Terapia Intensiva, sono stati stratificati in base ai valori di D-dimero (basso, alto, sconosciuto). La dose anticoagulante è stata somministrata secondo i protocolli locali dei vari Paesi, mentre la tromboprofilassi prevedeva una singola dose di eparina a basso peso molecolare o una dose intermedia.

La maggior parte dei pazienti arruolati aveva un'età media di 60 anni, più del 70% era di sesso maschile e le principali comorbilità presentate erano ipertensione arteriosa,



obesità, diabete mellito, malattie respiratorie e cardiovascolari croniche. Quasi la totalità dei pazienti era in terapia steroidea sistemica, mentre una percentuale minore in terapia antivirale con remdesivir e solo il 2% aveva assunto tocilizumab.

L'*outcome* primario è stato valutare i giorni liberi da supporto d'organo: per quanto riguarda la malattia COVID-19 severa, la mediana dei giorni liberi senza ricevere supporto d'organo respiratorio e/o cardiovascolare nei pazienti anticoagulati era 1; tra i pazienti in tromboprofilassi la mediana era 4. L'*adjusted odd ratio* era 0,83 (95% CI 0,67-1,03). Il 62,7% dei pazienti trattati con la dose terapeutica e il 64,5% dei pazienti in tromboprofilassi è sopravvissuto sino alla dimissione ospedaliera. La medesima analisi è stata eseguita nei pazienti con malattia COVID-19 moderata: la mediana dei giorni liberi da supporto d'organo era 22 in entrambi i gruppi. La probabilità che la dose anticoagulante di eparina abbia incrementato i giorni liberi da supporto d'organo in confronto alla dose profilattica era del 98,6% (*adjusted odds ratio* 1,27; 95% CI 1,03-1,58). Mentre per

quanto riguarda la sopravvivenza fino alla dimissione, nel gruppo di pazienti in tromboprofilassi, essa è del 76,4% e dell'80,2% nel gruppo in trattamento anticoagulante.

Tra gli *outcome* secondari sono stati considerati gli eventi avversi come sanguinamenti, eventi trombotici maggiori e mortalità. Sebbene un minor numero di pazienti abbia avuto trombosi maggiori nel gruppo assegnato alla dose anticoagulante rispetto ai pazienti in tromboprofilassi (6,4% vs 10,4%), l'incidenza di eventi trombotici maggiori e/o morte è stata simile nei due gruppi (40,1% vs 41,1%). Per quanto riguarda episodi di sanguinamento, questi si sono verificati nel 3,8% dei pazienti trattati con dose terapeutica e nel 2,3% dei pazienti in tromboprofilassi. Nei pazienti con malattia COVID-19 moderata, un evento trombotico maggiore si è verificato rispettivamente nell'8% e nel 9,9% dei pazienti in tromboprofilassi e in terapia anticoagulante. Anche i sanguinamenti sono stati maggiori nei pazienti anticoagulati (1,9% rispetto a 0,9%).

Questo studio multiplatforma randomizzato che coinvolge oltre duemila

pazienti dimostra come, nei pazienti con malattia COVID-19 severa, la dose anticoagulante di eparina non ha aumentato la probabilità di sopravvivenza ospedaliera né il numero di giorni liberi da supporto d'organo respiratorio e/o cardiovascolare. Vi è un 89% di probabilità che l'anticoagulazione abbia portato a una minore probabilità di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera rispetto alla tromboprofilassi, anche se le complicanze emorragiche erano rare. Probabilmente l'effetto terapeutico dell'eparina anticoagulante dipende anche dal *timing* di inizio della terapia stessa e dalla gravità della malattia, che può variare rispetto all'esordio soprattutto in base allo stato infiammatorio sistemico⁸⁻¹⁰.

Al contrario, nei pazienti COVID-19 con malattia moderata l'utilizzo dell'eparina a dose anticoagulante ha aumentato la sopravvivenza alla dimissione e i giorni liberi da supporto d'organo rispetto all'usuale tromboprofilassi. L'anticoagulazione, tipicamente con eparina a basso peso molecolare, è risultata vantaggiosa a prescindere dai livelli basali di D-dimero, nonostante valori maggiori siano stati riscontrati in pazienti più anziani con diverse comorbilità.

Diversi studi di coorte hanno dimostrato un'associazione favorevole tra l'utilizzo di anticoagulanti e la sopravvivenza da COVID-19^{11,12}. Poiché l'infezione da SARS-CoV-2 incita una risposta infiammatoria disregolata che può portare all'attivazione della cascata della coagulazione e potenzialmente contribuire all'insufficienza d'organo, le eparine possono ridurre l'uso dei supporti d'organo attraverso meccanismi anti-trombotici, antinfiammatori e potenzialmente antivirali^{13,14}. Tuttavia, l'evidenza scientifica oggi a disposizione ancora non permette di trarre conclusioni definitive.

Bibliografia

- 1) KLOK FA, KRUIP MJHA, VAN DER MEER NJM, ET AL. *Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis.* *Thromb Res* 2020;191:148-50.
- 2) MIDDELDORP S, COPPENS M, VAN HAAPS TF, ET AL. *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.* *J Thromb Haemost* 2020;18:1995-2002.
- 3) SMILOWITZ NR, KUNICHOFF D, GARSHICK M, ET AL. *C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19.* *Eur Heart J* 2021;42:2270-9.
- 4) IBA T, LEVY JH, LEVI M, THACHIL J. *Coagulopathy in COVID-19.* *J Thromb Haemost* 2020;18:2103-9.
- 5) NOPP S, MOIK F, JILMA B, ET AL. *Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:1178-91.
- 6) The ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; LAWLER PR, GOLIGHER EC, BERGER JS, ET AL. *Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19.* *N Engl J Med* 2021;385:790-802.
- 7) The REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigator; GOLIGHER EC, BRADBURY CA, McVERRY BJ, ET AL. *Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19.* *N Engl J Med* 2021;385:777-89.
- 8) RECOVERY Collaborative Group; HORBY P, LIM WS, EMBERSON JR, ET AL. *Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19.* *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
- 9) SALAMA C, HAN J, YAU L, ET AL. *Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia.* *N Engl J Med* 2021;384:20-30.
- 10) LIBSTER R, PÉREZ MARC G, WAPPNER D, ET AL. *Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults.* *N Engl J Med* 2021;384:610-8.
- 11) NADKARNI GN, LALA A, BAGIELLA E, ET AL. *Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study.* *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1815-26.
- 12) FRÖHLICH GM, JESCHKE E, EICHLER U, ET AL. *Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany.* *Clin Res Cardiol* 2021;110:1041-50.
- 13) MYCROFT-WEST CJ, SU D, PAGANI I, 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;120:1700-15.
- 14) CLAUSEN TM, SANDOVAL DR, SPLIID CB, ET AL. *SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2.* *Cell* 2020;183:1043-57.