TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE CON EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO AFFETTO DA COVID-19

Ed. 01 Rev.	00	
Data	24 Aprile 2020	
Redazione	Dirigente Centro Emofilia Emostasi Trombosi Dr. Gianluca Sottilotta	
	Dirigente Centro Emofilia Emostasi Trombosi Dr. Vincenzo Oriana	
	Dirigente Infettivologo – Responsabile Area COVID-19 Dr. Carmelo Mangano	
	Direttore U.O.C. Malattie Infettive Dr. Giuseppe Foti	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE CON EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO AFFETTO DA COVID-19

Versione 24 Aprile 2020

Gianluca Sottilotta[1], Vincenzo Oriana[1], Carmelo Mangano[2], Giuseppe Foti[2]

[1] Centro Emofilia – Servizio Emostasi e Trombosi

[2] U.O.C. Malattie Infettive

Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli" Reggio Calabria.

L'evoluzione clinica dell'infezione da COVID-19 sembra poter essere inquadrata in 3 fasi, di cui una iniziale, caratterizzata dalla replicazione intracellulare del virus, con sintomi quali malessere generale, febbre e tosse secca; una seconda fase con alterazioni della funzionalità polmonare determinate sia dall'azione patologica del virus sia dalla risposta immunitaria del soggetto affetto da COVID-19, e che è caratterizzata da un quadro di polmonite interstiziale quasi sempre bilaterale; questa,se inizialmente si manifesta senza ipossiemia, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinfiammatorio: ciò può causare a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi. Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una grave sindrome da distress respiratorio acuto e in alcuni casi a coagulazione intravascolare disseminata. Nelle fasi clinicamente più avanzate, oltre alla progressiva alterazione degli indici infiammatori, è stato evidenziato anche un peggioramento dei parametri emocoagulativi, espressione di eccessiva attivazione della coagulazione ed in alcuni casi di consumo dei fattori. Queste osservazioni erano state per la prima volta effettuate in occasione della epidemia di SARS nel 2002-2003, epoca a cui risalgono i primi reports sull'efficacia del trattamento con eparina in questa tipologia di pazienti.

Attualmente anche l'OMS, nel documento del 13 marzo 2020, ha raccomandato, nei pazienti COVID-19, l'utilizzo dell'eparina (preferibilmente quella a basso peso molecolare) per la prevenzione del tromboembolismo.

L'eparina infatti, oltre alla funzione di anticoagulante, avrebbe anche una azione antinfiammatoria attraverso diversi meccanismi quali: l'inibizione della sintesi di trombina, il legame con le citochine infiammatorie, l'inibizione della chemiotassi neutrofila e della migrazione leucocitaria e la neutralizzazione del peptide C5a.

Sembra inoltre, da studi condotti su modelli animali, che l'eparina possa avere anche un ruolo antivirale: è noto, infatti, che le sue molecole si legherebbero ai coronavirus circolanti, non consentendone così il legame ai proteoglicani eparan-solfato presenti sulla superficie delle cellule, e quindi di fatto impedendo la penetrazione del virus all'interno della cellula.

In atto, alla luce delle esperienze finora effettuate nel trattamento dei pazienti COVID-19, sembra essere chiara l'importanza della terapia anticoagulante con eparina a baso peso molecolare anche se finora non tutti sono concordi sui dosaggi ottimali da utilizzare, né i tempi di somministrazione.

Tuttavia, in base alle attuali linee guida nazionali ed internazionali ed alla letteratura scientifica finora pubblicata sul tema, mancando ovviamente la disponibilità di studi prospettici per la recente insorgenza della pandemia, si è deciso di proporre le seguenti indicazioni terapeutiche sul trattamento di prevenzione del tromboembolismo nel paziente Covid-19.

Trattamento con Enoxaparina nei pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19

Attenendosi a quelle che sono state le esperienze internazionali,e al recente studio autorizzato da AIFA per l'uso di Enoxaparina sodica nei suddetti pazienti, si è deciso di utilizzare come farmaco di riferimento la suddetta molecola che è presente nel prontuario della Regione Calabria ed i cui nomi commerciali sono i seguenti: CLEXANE, GHEMAXAN, ENOXAPARINA ROVI, INHIXA, ROVINADIL. Pertanto viene di seguito proposto il seguente protocollo terapeutico.

1) Controllo **Emocromo, PT, PTT, FIBRINOGENO, ANTITROMBINA e D-DIMERI** al momento del ricovero del paziente COVID-19, e rivalutazione periodica dei suddetti parametri in base al quadro clinico e laboratoristico per eventuale correzione di eventuali alterazioni se necessario.

2) **Nei pazienti ricoverati**, considerando questi stessi, in virtù della necessità di ospedalizzazione, in fase avanzata di COVID-19, per prevenire il rischio di fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iperinfiammazione, **l'ENOXAPARINA dovrà essere utilizzata a dosi di 6000 UI per via sottocutanea ogni 12 ore.**

3) **La posologia andrà ridotta,** valutando caso per caso**, nei pazienti con peso < 60 Kg ed in quelli considerati a rischio emorragico**: p.es. soggetti con insufficienza renale, epatopatie a rischio emorragico, piastrinopenie, patologie emorragiche congenite o acquisite, e nei pazienti in terapia antiaggregante che non può essere sospesa (previo parere cardiologico o chirurgico-vascolare)

4) Nei pazienti già in trattamento con **anticoagulanti orali (TAO e DOAC)**, le suddette terapie andranno sospese, per il rischio di instabilità dei parametri emocoagulativi o di incompatibilità con le terapie antivirali, e **sostituite con Enoxaparina a dosaggio di 6000 UI s.c. ogni 12 ore** salvo nei casi indicati al punto 3.

5) Nel caso di **terapie antiaggreganti** le stesse andranno sospese e **sostituite da Enoxaparina a dosaggio di 6000 UI s.c. ogni 12 ore**, tranne nei casi di patologie cardiologiche o vascolari in cui la sospensione della terapia stessa, (come ad esempio in caso di recenti procedure di cardiochirurgia o chirurgia vascolare), potrebbe esporre il paziente ad alto rischio di trombosi. In questo caso la terapia antitrombotica andrà concordata con il cardiologo o il chirurgo vascolare. Anche in queste situazioni la posologia può essere ridotta nei casi indicati al punto 3.

6) Un eventuale **aumento del dosaggio con Enoxaparina (p.es. a dosaggio di 100 UI/Kg s.c. ogni 12 ore)** può essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio del singolo paziente,nel paziente con peso superiore a 100 Kg, e **in situazioni di alto rischio trombotico** (trombosi in atto, cardiopatie emboligene, ictus ischemico, gravi vasculopatie, stati trombofilici già noti) . Anche un incremento dei D-Dimeri, oltre 3-4 volte il range di normalità, può essere indice di ulteriore elevata condizione di ipercoagulabilità e di alto rischio trombotico: anche in questo caso può

essere presa in considerazione un dosaggio di Enoxaparina di 100 UI/Kg s.c. ogni 12 ore.

7) È opportuna la **sospensione della terapia con enoxaparina nei pazienti in cui, nel corso della degenza, insorgano problematiche di tipo emorragico** (in questo caso va presa in considerazione la possibilità di praticare profilassi antitrombotica meccanica: elastocompressione, dispositivi di compressione pneumatica intermittente ecc...)

Come già detto **è consigliato il monitoraggio dei D-Dimeri e dell'emocromo**, con particolare attenzione alla conta piastrine, durante il periodo di degenza per eventuale rivalutazione dosaggio EBPM anche in base al quadro clinico.

Recenti valutazioni hanno inoltre considerato il rischio trombotico del paziente dimesso: analogamente ad altre patologie mediche acute,ci può essere una condizione di rischio maggiore di tromboembolismo venoso persistente fino a 90 giorni dopo la dimissione. Questa considerazione va estesa ai pazienti COVID-19 dimessi, sebbene i dati sull'incidenza di trombosi post-ospedalizzazione non siano ancora disponibili.

Pertanto, è ragionevole considerare una tromboprofilassi estesa perlomeno a 4-6 settimane, con dosaggio da valutare in base al quadro clinico generale del singolo paziente e alla presenza di fattori di rischio protrombotico preesistenti, oltre che a precedenti terapie anticoagulanti sospese in occasione del ricovero.

Bibliografia

1) Comunicato AIFA Eparine Basso Peso Molecolare 11-04-2020 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine%20Basso%20Peso%20Molecolare_11.04.2020.pdf/31ad4388-05aa-956b-c1a3-10cbd5354fc3
2) Vicenzi E, Canducci F, Pinna D et al. Coronaviridae and SARS-associated Coronavirus Strain HSR1. Emerging Infectious Diseases. Vol. 10, No. 3, March 2004
3) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020
4) Milewska A, Zarebski M, Nowak P et al. Human Coronavirus NL63 Utilizes Heparan Sulfate Proteoglycans for attachment to Target Cells. Journal of Virology,November 2014, Volume 88 Number 22, p. 13221–13230
5) Yin, S., Huang, M., Li, D. *et al.* Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* (2020).
6) Lin L, Lu L, Cao W, Li T.Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):727-732.
7) 39° Aggiornamento Elenco Unico Prodotti in Accordo Quadro DPC Regione Calabria PHT
8) American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions(Version 2.1; last updated April 17, 2020). https://hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation
9) LlitjosJF, Maxime Leclerc M, Camille Chochois C et al.High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020 Apr 22