



FADOI

SCHEDE PRATICHE PER LA GESTIONE CLINICA

COVID-19

e gestione della terapia anticoagulante

A cura dell'Esecutivo Nazionale FADOI

Rev. 1 | 27 aprile 2020



FADOI - SOCIETA' SCIENTIFICA
DI MEDICINA INTERNA

COVID-19 e gestione della terapia anticoagulante

Premesse

La gestione della terapia anticoagulante nel corso della pandemia da COVID-19 è uno degli argomenti che coinvolge le diverse discipline della medicina che partecipano nella gestione di questi pazienti che spesso presentano un importante grado di complessità clinica.

Le criticità che hanno sempre caratterizzato l'approccio a queste terapie sono: il basso indice terapeutico dei farmaci anticoagulanti, le problematiche dei pazienti complessi e fragili con alta mutevolezza clinica, la carenza di personale e risorse, la difficile organizzazione delle strutture ospedaliere per il follow-up, prevalentemente clinico e poco laboratoristico, la difficoltà nella valutazione dell'aderenza e persistenza terapeutica, il coinvolgimento di molteplici strutture assistenziali e la scarsa integrazione ospedale-territorio, oltre le complessità burocratiche prescrittive.

Punti focali

In epoca di pandemia, si è aggiunta la necessità di limitare i controlli di follow-up in quei pazienti che avevano bisogno di un più stretto monitoraggio.

Questo vale soprattutto per quei pazienti in terapia con AVK, mentre è meno stringente in quei pazienti che assumono la terapia con DOAC.

Per questi ultimi, una richiesta della FADOI, in collaborazione con CITTADINANZATTIVA, è stata accolta dall'AIFA, che ha concesso dall'11 marzo la proroga di 90 giorni con rinnovo automatico dei piani terapeutici, rimanendo comunque la possibilità di contattare, anche in remoto, lo specialista di riferimento, qualora si presentasse un peggioramento della condizione clinica del paziente. Questo provvedimento ha risolto per il momento un primo step gestionale burocratico.

Le agevolazioni gestionali e prescrittive dei DOAC, associate alla loro comprovata efficacia e maggiore sicurezza, anche nei pazienti in buon controllo con gli aVK, ci fa avanzare la proposta, già da più voci sollevata, di spingere, nel corso di questa pandemia, per uno switch da AVK a DOAC, con riduzione degli inevitabili contatti per i controlli laboratoristici.

I database dei numerosi "centri di trombosi ed emostasi" e degli ambulatori ospedalieri dedicati permetteranno di rintracciare i pazienti ancora in trattamento con aVK che hanno le caratteristiche per passare ai DOAC.

Sarebbe anche opportuno sfruttare questa occasione per rimettere in discussione la necessità di un piano terapeutico per tale categoria di farmaci.

Raccomandazioni

A fini esemplificativi, si condividono le principali indicazioni pubblicate il 1° aprile 2020 nel "Management of patients currently on warfarin during Covid-19" dell'NHS¹:

- **Per quei pazienti con pregressi episodi di TVP o TEP con basso rischio di recidiva va considerata la possibilità di interrompere la terapia anticoagulante con AVK dopo 3 mesi.**
- **Per gli altri pazienti considerare uno switch a DOAC; tranne che per i pazienti con:**
 - protesi valvolari meccaniche
 - stenosi mitralica da moderata a severa
 - sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLS)
 - in gravidanza o che stiano programmando una gravidanza
 - che richiedano un valore di INR maggiore rispetto allo standard (range 2-3)
 - grave insufficienza renale (clearance creatinina <15 ml/min)
 - che assumano farmaci con particolare interazione come gli antiretrovirali.
- **Se il paziente rientra in una delle seguenti categorie dovrebbe, prima di eseguire lo switch, interpellare uno specialista con particolare esperienza in trombosi ed emostasi:**
 - neoplasia in fase attiva o recente chemioterapia
 - in trattamento con: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o rifampicina
 - in triplice terapia: con doppia antiaggregazione e AVK
- **Allorché gli AVK rimangano la migliore opzione, valutare la possibilità di allungare gli intervalli tra le misurazioni di INR, peraltro fattibile soltanto in quei pazienti con comprovata stabilità dei valori di INR.**
- **In alternativa: automonitoraggio dei valori di INR**
- **Nei pazienti in cui i DOAC non siano un'adeguata scelta, valutare la possibilità di utilizzo di eparina a basso peso molecolare, se il paziente è in grado di autosomministrarsela o se vi sia un familiare in grado di eseguire la puntura sottocutanea.**

Altro problema è rappresentato dal paziente anti coagulato che si ammali di polmonite COVID-19, ove sono da considerare le interferenze terapeutiche. Queste sono particolarmente rilevanti per alcune terapie antiretrovirali, nel caso specifico l'associazione Lopinavir/Ritonavir, l'unica per la quale al momento ci siano degli studi che ne valutano l'efficacia sulla fase iniziale dell'infezione da COVID-19 e con un quadro di patologia lieve moderato², proprio per la sua interferenza con il citocromo CYP3A. La conseguenza è un rischio abbastanza elevato di sanguinamento.

Nella tabella delle interazioni proposta dalla Liverpool Drugs Interaction Group si evidenzia come Apixaban e Rivaroxaban andrebbero assolutamente evitati in corso di terapia antiretrovirale mentre Dabigatran e Edoxaban dovrebbero essere assunti con estrema cautela³, la stessa che gli Autori consigliano nell'associazione con cloroquina e idrossicloroquina.

Pertanto, in considerazione della durata della terapia antivirale che nei vari protocolli presenti in tutta Italia non dovrebbe superare i 7-10 giorni, appare abbastanza raccomandabile sostituire in questi casi la terapia con DOAC o AVK con Eparina a basso peso molecolare.

In questo, il panel di esperti FADOI concorda con la Siset nel sostituire nella fase acuta della malattia sia gli AVK sia i DOAC con l'EBPM, anche tenendo conto degli ipotizzati vantaggi delle EBPM sul Coronavirus, con le seguenti modalità:

- **Nel TEV sospendere AVK e con INR < 2 somministrare**
 - EBPM a dose terapeutica (100 UI/Kg bid) se TEV < 1 mese o storia di TEV ricorrenti o idiopatiche
 - EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se TEV > 1 mese ma < 3 mesi
 - EBPM a dose profilattica in caso di TEV > 3 mesi

- **Nella fibrillazione atriale sospendere AVK e con INR < 2 somministrare**
 - EBPM a dose intermedia (70% della dose terapeutica) se CHA2DS2-VASC score > 3
 - EBPM a dose profilattica in caso di CHA2DS2-VASC score < 3

- **Nelle protesi valvolari**
 - Non sospendere AVK ma monitorare giornalmente i valori di INR
 - Per valori > 5 somministrare bassi dosaggi di vitamina K per via orale se possibile (1-2 mg).

Nei pazienti con DOAC attendere 12-24 ore in base alla mono - o bi - somministrazione giornaliera o più ore se presente una compromissione renale⁴.

Per l'utilizzo delle EBPM di pazienti non scoagulati, in corso di polmonite da COVID, si rimanda alla specifica scheda pratica FADOI.

BIBLIOGRAFIA

1. Helen Williams, FFRPS, FRPharmS Consultant Pharmacist for CVD, NHS Southwark CCG National Clinical Adviser for AF, AHSNs Network - Guidance for the safe switching of warfarin to direct oral anticoagulants (DOACs) for patients with non-valvular AF and venous thromboembolism (DVT / PE) during the coronavirus pandemic
2. Bin Cao, M.D. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 March 18, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
3. Liverpool Drugs Interactions Group. Interaction with experimental COVID-19 therapies; 12 March 2020
4. Indication by FCSA