



FADOI

SCHEDE PRATICHE PER LA GESTIONE CLINICA

COVID-19
e uso di Eparina

A cura dell'Esecutivo Nazionale FADOI

Rev. 1 | 27 aprile 2020



FADOI - SOCIETA' SCIENTIFICA
DI MEDICINA INTERNA

COVID-19 e uso di Eparina

Premesse

Evidenze cliniche e laboratoristiche confermano la stretta connessione tra trombosi e infiammazione, due processi che si rafforzano reciprocamente. In effetti, tutti gli attori del processo di coagulazione, pro e anticoagulanti e piastrine, sono direttamente implicati nella modulazione della risposta immunitaria dell'ospite, mostrando funzioni pro-infiammatorie che sono indipendenti dai loro effetti sull'emostasi e suggerendo la possibilità difensiva e terapeutica dei farmaci anticoagulanti come importante contributo nella lotta contro il COVID-19.¹

Il ruolo antivirale dell'eparina finora è stato studiato solo in modelli sperimentali. Studi in vitro condotti da un gruppo di ricercatori cinesi hanno rivelato che il virus SARS-CoV-2 sembra scomparire a contatto con elevate concentrazioni di enoxaparina sodica**. L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) sembrerebbe in grado di legarsi a diverse proteine e quindi agire da efficace inibitore dei meccanismi di legame tra cellule e virus. Nel caso di infezioni da herpes simplex, ad esempio, l'eparina compete con il virus e ne limita l'infezione. L'eparina è infatti caratterizzata da una struttura molecolare simile a quella del sito della parete cellulare a cui aderisce il SARS-CoV-2 prima di penetrare nella cellula. Nell'infezione da virus zika, previene la morte cellulare indotta dal virus di cellule umane. Probabilmente, occorrerebbe studiare in "vitro" le proprietà antinfiammatorie, l'azione protettiva nei confronti dell'endotelio, ossia del tessuto che riveste l'interno dei vasi sanguigni e linfatici e del cuore. Ma sarà interessante studiare anche le sue capacità di inibizione virale, oltre alle proprietà anti-tromboemboliche nella malattia da Covid-19

Dati così incoraggianti hanno spinto i ricercatori cinesi ad avviare alcune sperimentazioni cliniche direttamente su pazienti infettati, utilizzando il farmaco per contrastare il virus, a dosaggi superiori a quelli usati per la profilassi e sino alla riduzione dei marker infiammatori e alla negativizzazione dei test.²

Punti focali

Hepalink Group, leader mondiale nella produzione di eparine, ha infatti iniziato due trial clinici in Shenzhen No. 3 presso il People's Hospital e presso il Concord Hospital legato al Tongji Medical School, all'interno del complesso universitario Middle China Science & Technology University, volti a confermare e ad approfondire i dati. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha recepito prontamente l'importanza del trattamento con eparina a basso peso molecolare, per cui ha autorizzato uno studio multicentrico per valutare la sicurezza e l'efficacia della molecola anticoagulante nel migliorare il decorso della malattia nei pazienti COVID-19, prevedendo l'impiego di un dosaggio del farmaco più alto rispetto a quello utilizzato di norma per la profilassi del tromboembolismo venoso. L'auspicio è che enoxaparina possa confermare la propria efficacia nell'indebolire il virus, offrendo così una nuova potenziale arma nella lotta alla temibile infezione da Covid-19.³

Negli ultimi anni, numerose prove scientifiche hanno confermato il ruolo dell'eparina anche in caso di infezione da Covid-19, per ridurre la mortalità dovuta a fenomeni tromboembolici, tutt'altro che infrequenti nei pazienti colpiti dal virus: durante i processi infiammatori tipici delle infezioni virali è stato infatti rilevato lo sviluppo di una trombosi diffusa nei polmoni e, nei casi più gravi, anche in altri organi vitali, con seri rischi per la vita.⁴ Non a caso, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) nelle sue recenti Raccomandazioni per migliorare la gestione clinica delle infezioni respiratorie acute severe (SARS), quando si sospetta siano causate da SARS-CoV-2, esorta a prevenire una complicanza come il tromboembolismo venoso negli adulti e negli adolescenti ospedalizzati ricorrendo, in assenza di controindicazioni, alla somministrazione sottocute di eparina, preferibilmente a basso peso molecolare.

L'ipotesi di potere migliorare gli outcome dei pazienti COVID-19 con un farmaco semplice ed economico come l'EBPM è particolarmente attrattiva, ma si deve tenere conto di diverse questioni che ancora non hanno evidenze e che dovrebbero essere chiariti prima di adottare un approccio aggressivo anticoagulante. Questi includono la tempistica appropriata dell'inizio del trattamento e il tipo e il dosaggio dell'EBPM, inoltre si dovrebbe anche tenere conto dell'impatto di concomitante delle terapie concomitanti che spesso questi soggetti assumono.

Raccomandazioni

Il panel di esperti della FADOI condivide i suggerimenti forniti dal Position Paper della Siset (Società italiana di Emostasi e Trombosi), di cui peraltro fanno parte numerosi soci FADOI.⁵

- Nei pazienti COVID19 l'uso di LMWH, UFH o fondaparinux a dosi indicate per la profilassi della tromboembolia venosa (TEV) è fortemente consigliato in tutti i pazienti ospedalizzati COVID-19, ed è certamente un uso *label*. I pazienti con controindicazioni agli anticoagulanti dovrebbero essere trattati con compressione pneumatica degli arti.
- La tromboprofilassi deve essere somministrata per l'intera durata della degenza ospedaliera e dovrebbe anche essere mantenuta a casa per 7-14 giorni dopo la dimissione dall'ospedale.
- L'uso di LMWH a dose intermedia (cioè enoxaparina 4.000 UI per via sottocutanea ogni 12 ore) può essere considerato su base individuale nei pazienti con fattori di rischio multipli per TEV (ovvero BMI > 30, precedente TEV, tumore attivo, ecc.).
- L'uso di dosi terapeutiche di UFH o LMWH, sebbene possa essere un approccio ragionevole, attualmente non è supportato da prove al di fuori delle diagnosi stabilite di TEV o come una strategia ponte nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K (VKA) e non può essere raccomandato come standard di trattamento per tutti i pazienti COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 March 13
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Iba T, et Al. *BMJ Open* 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey.
3. Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-79200945-51a1-66db453053cf
4. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.
5. Marco Marietta ET aL. *Blood Transfus* 2020; DOI 10.2450/2020.0083-20