

La coagulopatia nel Covid-19

Il razionale dell'uso dell'Enoxaparina nello Studio INHIXACOV19 (Aifa)

Andrea Stella

Premesse

La pandemia della malattia da *coronavirus* 2019 (Covid-19) è responsabile di alti tassi di ricovero in unità di terapia intensiva e alta mortalità e a parte l'insufficienza respiratoria, la coagulopatia è un'alterazione clinico-laboratoristica assai comune nei pazienti con Covid-19, caratterizzata da livelli elevati del fibrinogeno e D-dimero. Per tale motivo, sono comparse in letteratura numerose pubblicazioni che suggeriscono la gestione di tale coagulopatia con dosi profilattiche di eparina a basso peso molecolare in tutti i pazienti. È comparso nel 2020 sul *Journal of Thrombosis and Haemostasis* un lavoro assai interessante su tale aspetto della malattia da Covid-19: *Coagulopathy in Covid-19*, Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Le-

vi, Jecko Thachil - *J Thromb Haemost.* 2020;18:2103-2109.

Gli autori affrontano con grande chiarezza la coagulopatia che si sviluppa nel Covid-19 ipotizzando un uso dell'eparina nella prevenzione delle gravi complicazioni trombotiche che caratterizzano molti casi. Tuttavia, in generale l'evidenza scientifica è ancora insufficiente e a ciò va aggiunto che pochi lavori hanno studiato la reale incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti con Covid-19 non dando risposta a un altro quesito relativo alla coagulopatia relativamente alla complicazione polmonare: il quesito riguarda il dubbio se si tratti di microtrombosi, tromboembolie polmonari o di entrambi. Dalla letteratura sappiamo per certo che la TVE non è infrequente attestandosi intorno al 25%, non

risparmiando i pazienti che hanno effettuato tromboprofilassi.

Ancora oggi gli esperti si chiedono se è l'infiammazione che provoca la trombosi attraverso un meccanismo noto da molti anni, oppure è il tropismo del coronavirus per le cellule endoteliali e per il sito dell'ACE2 così ubiquitario nell'organismo. Infatti, pur non avendo certezze sulla fisiopatologia della malattia da Covid-19 sappiamo che la SARS-CoV-2 si lega al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE2) negli esseri umani, suggerendo una patogenesi simile alla SARS, ma con affinità più elevata per ACE2 sulle cellule ospiti rispetto al SARS-CoV, portando a un eccesso di accumulo tossico di angiotensina II plasmatica, che come si sa può indurre sindrome da distress respira-



torio acuto e miocardite fulminante. Gli organi considerati più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2 a causa dei loro livelli di espressione di ACE2 sono polmoni, cuore, esofago, reni, vescica e ileo, spiegando così le manifestazioni extrapolmonari associate al Covid-19. Studi più recenti autoptici hanno rivelato che i pazienti morti per insufficienza respiratoria presentavano evidenze di danno alveolare diffuso essudativo con massiccia congestione capillare, spesso accompagnata da microtrombi, ma in altri casi è stata identificata l'ostruzione dell'arteria polmonare da materiale trombotico sia a livello macroscopico che microscopico, tanto che i pazienti mostravano anche segni di microangiopatia trombotica generalizzata. È stato anche confermato il grave danno endoteliale associato alla presenza di virus intracellulare e la interruzione delle membrane cellulari. Altri reperti includono broncopolmonite, embolia polmonare, emorragia alveolare e vasculite, a

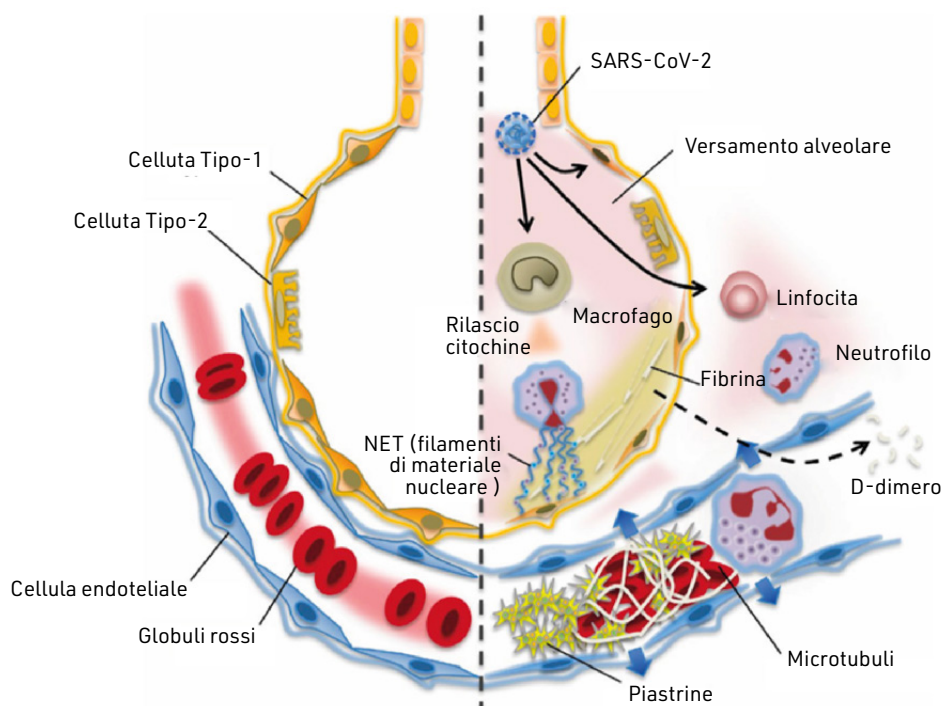
cui si accompagna una significativa neoangiogenesi con crescita di nuovi vasi sanguigni che distingue la patologia polmonare di Covid-19 dalla grave infezione influenzale. Tutte queste osservazioni, riguardo al tropismo del virus per le cellule endoteliali, avvalorano l'ipotesi che Covid-19 sia una malattia dell'endotelio. Di conseguenza quindi, l'endotelopatia e l'attivazione piastrinica sembrano essere caratteristiche importanti del Covid-19 nei pazienti ospedalizzati ed è probabile che siano associate alla coagulopatia, con le gravi conseguenze di importante insufficienza respiratoria sino alla morte.

Coagulopatia

Pur non essendo ancora ben chiarita la patogenesi della coagulopatia indotta da Covid-19 sembra che i meccanismi siano sovrapponibili in parte a quelli della coagulopatia settica indotta da batteri (CID). L'eccessiva produzione di citochine proinfiammatorie aumenta i livelli di modelli molecolari tipici del danno cellulare, in tal modo la stimolazione dei meccanismi di morte cellulare e il danno endoteliale vascolare sono le principali cause di disturbi della coagulazione in qualsiasi infezione grave. (Fig. 1)

"I livelli elevati di biomarcatori correlati alla fibrina e PT e aPTT prolungati sono spesso osservati nel Covid-19, ma il grado è meno evidente rispetto alla coagulopatia/CID indotta dalla sepsi batterica. Si ipotizza, quindi, che la virulenza del virus e la reazione dell'ospite determinino i sintomi clinici e l'esito. In un'infezione virale più grave, ad esempio la febbre emorragica virale, sia l'effetto citotossico indotto direttamente dal virus che il danno indiretto mediato dalle risposte dell'ospite, danneggiano in modo collaborativo l'ospite e la coagulopatia da consumo peggiora ulteriormente la condizione". Il coinvolgimento di citochine proinfiammatorie e chemochine come il fattore di necrosi tumorale (TNF) α , IL-1 β e i monociti chemioattrattivi -1 sono caratteristici nel Covid-19.

Fig. 1: Meccanismi di attivazione della coagulazione nel Covid-19. (Coagulopathy in Covid-19, Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Levi, Jecko Thachil - J Thromb Haemost. 2020;18:2103-2109)



L'aumento delle citochine e delle chemochine infiammatorie porta al reclutamento di cellule immunitarie nei tessuti infetti, principalmente per la difesa dell'ospite, ma danneggiando l'ospite. Questo meccanismo è lo stesso delle infezioni batteriche; tuttavia, la risposta del sistema linfatico è più evidente con le infezioni virali.

L'attivazione immunitaria stimola l'espressione del fattore tissutale su monociti/macrofagi e cellule endoteliali vascolari, infatti, la cascata coagulativa inizia principalmente dal fattore tissutale sulla superficie cellulare.

La formazione di trombi nei microvasi assieme alla coagulopatia da consumo, contribuisce all'ischemia dei tessuti e alla disfunzione d'organo. Sebbene la trombosi e il sanguinamento siano le caratteristiche coesistenti della coagulopatia, il sintomo dominante è diverso a seconda del virus causale.

Come abbiamo visto, quindi, la risposta infiammatoria nei monociti e nei macrofagi è stata collegata alla produzione di trombina e l'inibizione dell'attività della trombina può essere un potenziale approccio terapeutico. Insomma, si può dire che "il Virus fa la differenza", infatti diversamente dalla infezione da SARS da *coronavirus*, la coagulopatia nell'infezione da Ebola è caratterizzata da una marcata trombocitopenia, deposito di fibrina, aumento della FDP e prolungamento del PT e dell'aPTT.

Sebbene manchino ancora solide prove, l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) può essere la scelta quando le cellule T, le cellule B, le citochine infiammatorie e il D-dimero sono aumentati. Tang et al. hanno confrontato la mortalità a 28 giorni tra i pazienti trattati con eparina (principalmente EBPM per 7 giorni o più) e senza eparina nei pazienti stratificati e hanno riferito che la mortalità nei pazienti con era inferiore nei pazienti con D-dimero > 3,0 µg / mL (32,8% vs 52,4%, P = .017) o coagulopatia indotta da sepsi definita dai criteri ISTH (40,0% vs 64,2%, P = .029).

L'EBPM potrebbe potenzialmente mi-

gliorare l'outcome della malattia non solo attraverso la prevenzione di Trombo Embolie Venose (TEV), ma anche attraverso la soppressione della microtrombosi. Lin et al. hanno anche raccomandato l'uso di EBPM per pazienti con un valore di D-dimero di 4 volte superiore al normale limite superiore. Pur non conoscendo la dose ideale di EBPM, da questi ed altri dati comparsi in letteratura si può affermare che è essenziale prendere in considerazione un'efficace tromboprolifassi in tutti i pazienti ricoverati in ospedale con sospetta o confermata infezione da Covid-19.

AlFA e altro

Le raccomandazioni prodotte da AlFA precisano che l'utilizzo delle EBPM (Eparine a Basso Peso Molecolare) si può collocare sia nella fase iniziale della malattia che nella fase avanzata. Nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allattamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso. Nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza della infiammazione. In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche. L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità. L'enoxaparina è indicata per tale uso clinico alla dose di 40mg/die (4.000UI).

L'uso delle EBPM nei casi gravi di Covid-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 respiri/min; SpO2 <93% a riposo; PaO2/FiO2 <300 mmHg) può essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC > 4.



Poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, essa può essere considerata solo dopo un'attenta valutazione caso per caso.

È importante inoltre considerare che lo studio retrospettivo sopra descritto indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma.

Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio di enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg al giorno, ma considerata la maggior sensibilità ri-



scontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei la dose potrebbe avvicinarsi a quelle utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die), ma questa assunzione non è stata ancora confermata in studi clinici.

L'interesse sulla eparina e comunque sulla importanza di una terapia anti-trombotica nel Covid-19 è confermato dalle iniziative del *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti d'America, che ha lanciato sperimentazioni sui trattamenti antitrombotici per Covid-19. «Attualmente non esiste uno standard di cura per l'anticoagulazione nei pazienti Covid-19 ospedalizzati, e c'è un disperato bisogno di prove cliniche per guida-

re la pratica», ha commentato il direttore del NIH Francis S. Collins. «Dobbiamo usare terapie che supportano gli inibitori naturali della coagulazione nel sangue», ha osservato Keith Hoots, MD, direttore della Divisione dei disturbi e delle risorse del sangue dell'NHLBI, aggiungendo che «l'eparina ha mostrato risultati promettenti, ma abbiamo davvero bisogno dei dati degli studi clinici per determinare quanto anticoagulante o quanto di farmaci anti-piastrinici somministrare».

Studio INHIXACOV19

Sulla base di tutto ciò, appare di particolare interesse lo studio coordinato da P.L. Viale dell'Università di Bologna, denominato INHIXACOV19, approvato da Aifa nel mese di maggio, ed in fase avanzata di sviluppo.

Uno studio composto da due gruppi, uno osservazionale e uno interventistico, sviluppato in 14 Centri Italiani.

A tutt'oggi sono stati reclutati oltre il 50% dei pazienti programmati dal protocollo approvato nel mese di maggio. Le modalità di intervento fanno riferimento al braccio osservazionale nel quale l'enoxaparina viene somministrata a dose profilattica di 40 mg ed al braccio interventistico con le seguenti Modalità terapeutiche: enoxaparina sc in una singola dose giornaliera di, 60 mg (6.000UI) una volta al giorno in caso di peso corporeo da 45 a 60 Kg, 80 mg (8.000UI) al giorno in caso di peso da 61 a 100 Kg o 100 mg (10.000 UI) una volta al giorno in caso di peso corporeo > 100 Kg.

La somministrazione di enoxaparina inizia il primo giorno della diagnosi di Covid-19 e prosegue per 14 giorni, dopo la determinazione di PT basale, aPTT, emocromo e creatinina.

Dopo aver raggiunto lo stato stazionario (di solito dopo la terza dose), i livelli di eparina saranno misurati con la determinazione dell'attività anti-Xa su un campione di sangue ottenuto a 4 ore dopo l'iniezione mattutina. La dose di LMWH può, quindi, essere aumentata o ridotta sulla base dell'attività target anti-Xa (0,4-0,6 anti FXa UI / ml per dosi

intermedie). La determinazione dell'attività anti-Xa viene ripetuta il quinto o il sesto giorno per monitorare l'accumulo di farmaci, l'emocromo ogni secondo giorno per monitorare la trombocitopenia indotta da eparina.

Lo studio ha i seguenti *endpoint* relativi agli esiti. *Endpoint primario* - Mortalità per tutte le cause a 30 giorni e 90 giorni dalla diagnosi di Covid-19. *Endpoint secondari* - Percentuale di pazienti che evolve a forma grave o critica di malattia durante il trattamento con il farmaco in studio; Percentuale di pazienti che sviluppa eventi emorragici durante e/o entro 30 giorni dal termine della terapia; Tempo alla negativizzazione dello shedding virale nelle alte vie aeree; Riduzione della carica virale nel sangue a 7 giorni dall'inizio della terapia. *Endpoint secondari di sicurezza* - Tasso di eventi avversi durante il trattamento, alla fine del trattamento e 30 giorni dopo la fine del trattamento.

Gravità degli eventi avversi classificati secondo criteri terminologici comuni per eventi avversi (ed in particolare sanguinamenti maggiori e minori definiti secondo i criteri ISTH). Sarà considerato il peggior grado presentato. Eventi tromboembolici a 90 giorni dopo la diagnosi di Covid-19. Descrizione del tipo, distribuzione e gravità degli eventi tromboembolici.

Conclusione

Si può affermare in accordo Jecko Thachil che le informazioni sulla coagulopatia in Covid-19 sono ancora in evoluzione. Sappiamo che il disturbo della coagulazione trombotica è abbastanza comune nei casi gravi, che l'incidenza della trombocitopenia è relativamente bassa rispetto allo *shock* settico, mentre il D-dimero è tra tutti i marker della coagulazione il più sensibile e più prezioso per la misura della gravità della malattia da Covid-19. Al termine di studi clinici come INHIXACOV19 speriamo di avere quelle informazioni necessarie al corretto dosaggio di enoxaparina in corso di Covid-19.