

# Enoxaparina, un farmaco di vitale importanza nel Covid-19

Di recente è stato approvato da Aifa lo studio INHIXACovid-19 che indaga l'uso di enoxaparina nella malattia Coronavirus SARS-CoV-2

**Andrea Stella**

Solo tre mesi fa la maggior parte di noi si sarebbe chiesta perché condurre uno studio clinico su enoxaparina nella malattia Covid-19, ancora così insufficienti le informazioni sulle caratteristiche anatomopatologiche della malattia provocata dal Covid-19. Da una parte, durante l'esplosione della pandemia da Covid-19, abbiamo acquisito nuove informazioni sull'azione dell'eparina, che completano quanto era già in nostra conoscenza: azione antitrombotica, antinfiammatoria e quindi antivirale. Dall'altra abbiamo studi anatomopatologici che definiscono il tropismo endoteliale del SARS-CoV-2, accompagnato da complicazioni trombotiche vascolari determinanti la assoluta gravità delle forme più avanzate della malattia.

**Figura 1.**

Effetti del Covid-19 sul parenchima polmonare:

- danno endoteliale severo associato alla presenza intracellulare del SARS-Cov-2 virus, con distruzione delle membrane endoteliali
- trombosi vascolare estesa con microangiopatia e occlusione dei capillari alveolari
- neoangiogenesi spiccata con meccanismo di intussuscezione

## Premesse

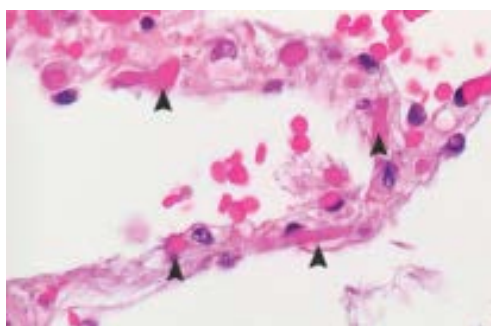
È ormai scientificamente provato che la profilassi del Trombo embolismo venoso (TEV) con EBPM è da effettuarsi in tutti i pazienti allettati con infezione acuta delle vie respiratorie, ma di recente l'Oms ha rafforzato questo concetto attraverso le raccomandazioni pubblicate il 28 gennaio 2020 nel "*Clinical management of severe acute respiratory infection when novel Coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance*". All'inizio della pandemia l'evento trombotico polmonare era interpretato come una complicazione di TVP periferica e quindi si parlava di Trombo embolie polmonari (TEV). Le osservazioni cliniche e anatomo-

patologiche di questo ultimo mese hanno fatto emergere le caratteristiche biologiche del Covid-19 che ha un forte tropismo endoteliale.

Il SARS-CoV-2, il virus che causa Covid-19, è strettamente correlato a SARS-CoV-1, il virus che ha causato l'epidemia di SARS nel 2003.

## Disfunzione endoteliale

Studi autoptici condotti su casi SARS hanno dimostrato trombi polmonari, infarti polmonari e microtrombi in altri organi (figura 1). I trombi che si formano a livello polmonare possono causare infarti polmonari, la morte del tessuto polmonare a causa della mancanza di afflusso di sangue. Ora, gli studi dimostrano che SARS-CoV-2 sembra causare simili disordini patologici e fisiologici. Sebbene i microtrombi dei piccoli vasi sanguigni polmonari, siano presenti nella sepsi e nelle forme classiche di ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*), in questi casi non sono i principali motori dell'insufficienza respiratoria e della disfunzione degli organi. Il recente studio della *Icahn School of medicine at Mount Sinai Hospital* nella polmonite Covid-19, suggerisce che i trombi potrebbero svolgere un ruolo diretto e significativo nelle anomalie dello scambio di gas alla base della insufficienza respiratoria e nella disfunzione di organi in una sindrome sistemica, confermando che nella malattia da Covid-19 si sviluppano trombi a livello polmonare e la disfunzione endoteliale che caratterizza la malattia ne è la causa: i coaguli di sangue, specialmente nei polmoni, possono avere un ruolo decisivo nell'*outcome* dei malati gravi di Covid-19. Tali osservazioni hanno un ruolo chiave nella scelta terapeutica, suggerendo un trattamento per l'insufficienza respiratoria causata da Covid-19 analogo a quello utilizzato nel nell'ictus: farmaci anticoagulanti per casi più lievi e trombolisi, o rimozione del coagulo, con anticoagulanti continui per malattie più gravi. Osservazioni cliniche e anatomo patologiche hanno evidenziato che i pazienti con Covid-19 gravemente malati hanno una meccanica polmonare relativamente ben conservata nonostante gravi anomalie nello scambio di gas, una caratteristica non coerente con la sindrome da distress respiratorio acuto classico (ARDS), ma che è più coerente con la malattia vascolare polmonare. Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno affermato che potrebbe essere prudente prendere in considerazione la terapia anticoagulante sistemica completa con eparina per mitigare la progressione della malattia nelle fasi iniziali e



trombolisi, in cui i coaguli vengono dissolti utilizzando agenti trombolitici per casi più gravi. Inoltre, l'elevata prevalenza di obesità, ipertensione e diabete nei pazienti con polmonite da Covid-19 grave può indicare una suscettibilità di fondo alla lesione endoteliale e alla disregolazione, in cui il rivestimento interno delle piccole arterie non riesce a svolgere tutte le sue importanti funzioni.

È assai interessante il recente studio di Maximilian Ackermann pubblicato su NEJM, *Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19*, che paragona i danni polmonari da Covid-19 con quelli da influenza. Ebbene, nei pazienti deceduti per insufficienza respiratoria associata a Covid-19 o influenzale, il reperto istologico del polmone era un danno alveolare diffuso con infiltrazione di cellule T perivascolari, ma i polmoni di pazienti con Covid-19 mostravano caratteristiche vascolari distintive, costituite da una grave lesione endoteliale associata alla presenza di virus intracellulare e membrane cellulari danneggiate. L'analisi istologica dei vasi polmonari nei pazienti con Covid-19 ha mostrato una trombosi diffusa con microangiopatia. I microtrombi alveolari capillari erano nove volte più frequenti nei pazienti con Covid-19 rispetto ai pazienti con influenza ( $P < 0,001$ ). Dati che confermano il forte tropismo endoteliale del Covid-19 giustificando la complicazione trombotica che caratterizza le forme più gravi.

### Covid-19 e tempesta citochinica

Altre osservazioni si sono aggiunte e nuove pubblicazioni hanno supportato l'uso dell'eparina in dosi elevate rispetto alla sola profilassi. L'eparan solfato presente sulla superficie cellulare è per il Coronavirus come un porto sicuro a cui poter attraccare e agisce nei confronti del Coronavirus HCoV-NL63 alla stregua di una colla adesiva che consente al virus circolante nell'organismo infettato di aderire alla cellula bersaglio con elevata densità, e successivamente entrare nella cellula utilizzando una porta di ingresso chiamata ACE II: da qui il virus può accedere all'interno della cellula provocando un danno spesso irreparabile liberando dal suo interno sostanze tossiche chiamate citochine. Nella infezione grave da Coronavirus (SARS) si sviluppa polmonite mono o bilaterale, le complicanze polmonari severe causate dal HCoV-NL63 presentano un profilo citochinico gravemente alterato e in particolare un aumento molto elevato di due citochine infiammatorie, IL-6 e IL-2r, che sembrano essere protagonisti della "tempesta citochinica".

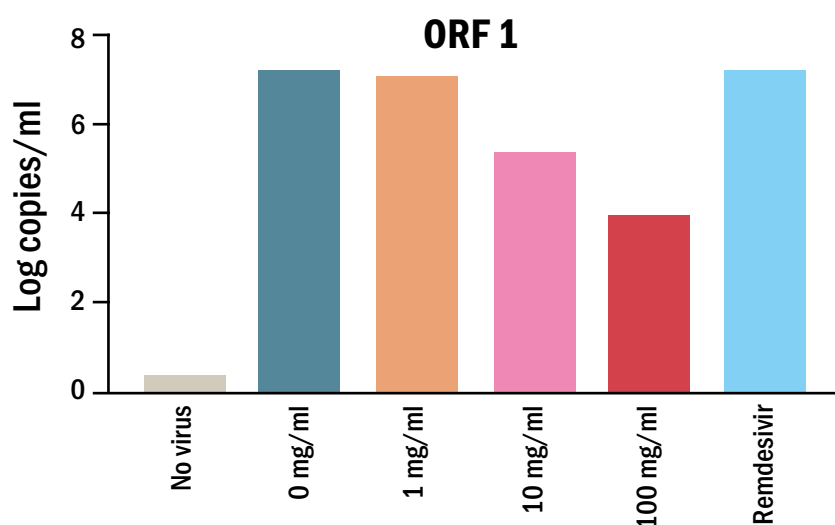


Figura 2 - Un esperimento *in vitro* conferma l'azione antivirale in laboratorio della eparina confrontata con il Remdesivir

Sappiamo dai dati della letteratura che l'eparina è in grado, sia *in vitro* che *in vivo*, di ridurre lo stress infiammatorio, come testimoniato dalla riduzione dei "marker infiammatori". Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano a una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, citochine pro-infiammatorie e parametri coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia. Molti sono i dati in letteratura scientifica che confermano l'azione dell'eparina nel ridurre le citochine nei processi infiammatori, dandoci ulteriore supporto all'impiego dell'enoaparina contro il Coronavirus.

### Esperimento *in vitro* - Inhixa-Covid-19

Partendo da queste considerazioni, ricercatori cinesi hanno effettuato un esperimento *in vitro* dimostrando che l'eparina in concentrazione elevata faceva letteralmente scomparire il virus (figura 2)! Da questo esperimento e dai dati in letteratura, si può ipotizzare che il virus si leghi alla molecola dell'eparina invece che all'eparan solfato in una sorta di meccanismo competitivo. Il recente studio INHIXACovid-19 approvato da Aifa nasce da queste conoscenze e si prefigge di definire come obiettivo primario la sicurezza dell'impiego della terapia eparinica nella malattia da Coronavirus, numerosità delle complicazioni emorragiche, e come obiettivo secondario la riduzione degli eventi trombotici e tromboembolici che la accompagnano.

### Afferenze dell'autore

Andrea Stella - Professore dell'Alma Mater, Università di Bologna