



LO SPECIALISTA IN EMOSTASI E TROMBOSI E LE SFIDE NEL REPARTO COVID

Lo specialista in emostasi e trombosi e le sfide nel reparto COVID

a cura di Antonio Coppola

SSD Centro Hub Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite, Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

*Il pensiero ai colleghi e a quanti hanno profuso in questi mesi tutte le loro energie professionali ed umane ... A chi ha perso la sua battaglia ...
A Maurizio, generoso e insostituibile collega ed amico, e alla carissima Antonella, sua compagna di vita, che non abbiamo potuto fisicamente abbracciare ...*

In poco più di tre mesi la pandemia COVID-19, esplosa tra dicembre e gennaio in Cina, ha travolto i sistemi sanitari di tutto il mondo. Con numeri impensabili di pazienti che hanno necessitato di ricovero ospedaliero e di terapia intensiva, i paesi occidentali, primo fra tutti l'Italia, si sono trovati ad affrontare questa emergenza sanitaria avendo a disposizione pochissime informazioni sulla patologia, sia dal punto di vista fisiopatologico che, soprattutto, di gestione e trattamento.

Riprendiamo le conclusioni dell'ultimo articolo di Erica De Candia (SISSET online n.3/2020), che sottolineavano il contributo dell'esperto in emostasi e trombosi nella gestione dei pazienti con COVID-19, dalla valutazione delle alterazioni coagulative

evidenziate, alle possibili complicanze cardiovascolari, correlate a danno miocardico e vascolare in corso di infezione, e al rischio dei pazienti in terapia anticoagulante orale, spesso anziani e con comorbilità, nei quali si pone inoltre il problema delle interferenze dei farmaci antivirali utilizzati per il trattamento. Con l'esperienza clinica crescente nei reparti COVID, è progressivamente aumentata la consapevolezza di un ruolo decisamente più ampio dello specialista in emostasi e trombosi, in parallelo a quella del rischio tromboembolico di questi pazienti. Le alterazioni coagulative tipiche del COVID-19, suggestive di coagulopatia da consumo, in particolare l'incremento spesso marcato del D-dimero, che risulta chiaramente correlato alla gravità della malattia e alla mortalità (1-2), sono espressione di ipercoagulabilità e iperfibrinolisi, innescate dall'attivazione di cellule endoteliali e macrofagi a seguito del danno polmonare acuto e dell'ipossia. Ciò porta alla cosiddetta tempesta citochinica che domina la seconda fase del COVID-19 (3) e realizza un circolo vizioso di meccanismi tromboinfiammatori, alla base dei fenomeni di trombosi del microcircolo polmonare (4-5) sempre più segnalati da fonti intensivistiche, radiologiche e istopatologiche, anche in letteratura (5-8).

Emergono però anche trombosi venose ed embolie polmonari (8-12), con un'incidenza ancora difficile da definire per la mancanza di studi ampi e rigorosi, ma che ha destato crescente attenzione al problema. Questo aspetto non è stato sottolineato nelle prime pur ampie casistiche descritte dai colleghi cinesi, forse per la minore tendenza al tromboembolismo venoso (TEV) delle popolazioni asiatiche, per cui anche la tromboprofilassi non è stata estesamente utilizzata. Uno studio retrospettivo cinese in 81 pazienti con COVID-19 grave in terapia intensiva, in assenza di tromboprofilassi, ha evidenziato una prevalenza di trombosi venosa degli arti inferiori del 25% (10). Nel riportare che solo il 22% dei pazienti riceveva una tromboprofilassi (per lo più enoxaparina 4000-6000

UI/die), pur non rilevandosi complessivamente differenze di mortalità nei pazienti in trattamento o meno con eparina, autori cinesi hanno evidenziato una riduzione di circa il 20% della mortalità nei riceventi eparina, soprattutto nei casi con SIC (sepsis-induced coagulopathy) score ≥ 4 o incremento del D-dimero ≥ 6 volte, vale a dire i pazienti clinicamente più gravi (11). Nel primo report europeo, i colleghi di 3 terapie intensive olandesi hanno evidenziato TEV sintomatico nel 27% dei 184 pazienti valutati, tutti in tromboprofilassi (12). E' da notare che nel corso dello studio in 2 dei centri sono stati intensificati i protocolli di profilassi (in uno nadroparina da 2850 UI/die a 5700 UI/die, nell'altro da 5700 UI/die a 5700 UI ogni 12 ore). In un piccolo studio francese appena pubblicato, la ricerca sistematica di TEV in 26 pazienti consecutivi ricoverati in terapia intensiva (ecodoppler venoso degli arti inferiori e indagini per embolia polmonare nei pazienti con ipossia persistente o peggioramento del quadro respiratorio) è risultata positiva nel 67%, con una maggiore prevalenza nei pazienti che praticavano anticoagulanti a dosi profilattiche rispetto a quelli che, a discrezione del curante, ricevevano dosi terapeutiche (13).

Questi studi, seppure con chiari limiti metodologici, tendono a confermare quanto riferito da molti colleghi che lavorano nelle terapie intensive e nei reparti sub-intensivi COVID dove, in particolare nel pieno dell'emergenza, l'incidenza di eventi tromboembolici è stata verosimilmente sottostimata, per il numero ridotto di pazienti sottoposti ad indagini diagnostiche e, ancor più, ad autopsia in caso di decesso. Nelle ultime settimane, con la riduzione degli accessi ospedalieri e una migliore organizzazione, il maggior ricorso a rivalutazioni TC e ad approfondimenti diagnostici ha fatto incrementare il riscontro di TEV, in particolare nei pazienti ad evoluzione sfavorevole e/o con marcati incrementi del D-dimero. D'altra parte, la valutazione del rischio tromboembolico di questi pazienti identifica quasi invariabilmente una condizione di alto rischio,

per la coesistenza di infezione acuta, insufficienza respiratoria e prolungata immobilizzazione, ulteriormente amplificato da fattori di rischio aggiuntivi in molti di essi, quali età >70 anni, comorbidità (neoplasia, scompenso cardiaco, obesità) o pregressi eventi di TEV.

In questo scenario, diverse società scientifiche e gruppi di esperti hanno raccomandato la stratificazione del rischio e l'adozione della tromboprofilassi in tutti i pazienti ricoverati con COVID-19 con eparina a basso p.m., eparina non frazionata o fondaparinix alle dosi previste da scheda tecnica, salvo controindicazioni (14-18). La SISSET, nel raccomandare fortemente la tromboprofilassi, ha preso in considerazione anche la possibilità di una profilassi a dosi intermedie (es. enoxaparina 4000 ogni 12 ore) in base alla valutazione individuale, nel caso di coesistenza di multipli fattori di rischio, sottolineando la mancanza di dati a supporto dell'utilizzo di anticoagulanti a dosi terapeutiche (15). In questo ambito, infatti, sono dibattuti possibili effetti benefici dell'eparina, per la sua azione antinfiammatoria (19-20) e, secondo alcuni modelli sperimentali, anche antivirali (21-22).

Un atteggiamento di personalizzazione della tromboprofilassi in relazione al profilo di rischio, nonché al peso, incrementando le dosi nei pazienti obesi e/o a più alto rischio, è attualmente seguito in molti centri italiani, sempre considerando attentamente il possibile rischio emorragico concomitante (23). Queste strategie di adattamento terapeutico a condizioni di particolare incremento del rischio, pur con limitato supporto della letteratura, non sono nuove nell'ambito della profilassi antitrombotica, sulla scorta di quanto riportato, ad esempio, per la chirurgia bariatrica, la gravidanza, la positività/sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Si stanno disegnando o sono in avvio diversi trial clinici di confronto dell'efficacia della profilassi standard e di regimi intensificati nella prevenzione del

VTE sistemico e della trombosi polmonare microvascolare. Questi studi, insieme a registri nazionali ed internazionali cercheranno di dare una risposta anche sui possibili benefici in termini di evoluzione/gravità del quadro clinico e mortalità. Vanno però considerati i progressi nella gestione del trattamento del COVID-19, con l'uso sempre più precoce e definito di farmaci antivirali, antinfiammatori e immunomodulatori, che possono dare un contributo determinante nell'attenuare la tempesta citochinica ed i meccanismi tromboinfiammatori, con il rischio tromboembolico correlato.

In definitiva, lo specialista di emostasi e trombosi nel reparto COVID si trova di fronte a grandi sfide, nella gestione del rischio e degli eventi tromboembolici, nella raccolta delle informazioni cliniche in maniera adeguata ed omogenea e nell'adattamento delle strategie di trattamento, mediando scelte pragmatiche e la valutazione dei dati disponibili, che crescono quotidianamente, insieme all'esperienza sul campo, in attesa di raccomandazioni basate su evidenze specifiche.

Bibliografia

1. 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;18:844-847.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 March 25. doi:10.1111/jth.14810
3. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transpl* 2020 Mar 20. doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012 [Epub ahead of print]
4. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and hypercoagulability in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 doi:10.1111/JTH.14849 [Epub ahead of print]
5. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
6. Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints.* 2020, 2020020407.
7. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844. [Epub ahead of print]
8. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: cardiothoracic Imaging* 2020, Mar 16. doi.org/10.1148/ryct.2020200067. [Epub ahead of print]
9. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020 Mar 30. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. [Epub ahead of print]
10. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830. [Epub ahead of print]
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. [Epub ahead of print]
13. Llitjos J-F, Leclerc M, Chocois C, Monsailler J-M, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869. [Epub ahead of print]
14. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular

- coagulation of patients infected with COVID-19. <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>.
15. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET). *Blood Transfus* 2020 Apr 8. doi: 10.2450/2020.0083-20 [Epub ahead of print]
 16. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly* 2020 Apr 11;150:w20247. doi: 10.4414/smw.2020.20247.
 17. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19). <http://gth-online.org>
 18. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 Apr 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print]
 19. Thachil J The versatile heparin in COVID-19.. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 2. doi: 10.1111/jth.14821. [Epub ahead of print].
 20. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory effects of heparin and its derivatives: A systematic review. *Adv Pharmacol Sci*. 2015; 2015: 507151.
 21. Ghezzi S, Cooper L, Rubio A, Pagani I, Capobianchi MR, Ippolito G, et al. Heparin prevents Zika virus induced-cytopathic effects in human neural progenitor cells. *Antiviral Res* 2017;140:13-7.
 22. Mycroft-West C, Su D, Elli S, Guimond S, Miller G, Turnbull J, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv preprint* doi.org/10.1101/2020.02.29.971093.
 23. FCSA. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con COVID-19. <http://www.fcsa.it>.