

## **INDICAZIONI PRELIMINARI SULLE TERAPIE DEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 (AGGIORNAMENTO 08-04-2020)**

*A cura della Rete per la valutazione farmacologica e terapeutica nei pazienti COVID-19*

### **Gestione del rischio di tromboembolia**

È probabile che i pazienti con infezione da COVID-19 siano ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV), soprattutto se immobilizzati in terapia intensiva. Al momento non è chiaro se i pazienti ospedalizzati con COVID-19 abbiano un rischio maggiore di TEV rispetto ad altri pazienti che hanno infezioni toraciche e valori elevati di D-dimero. Alcuni ricercatori hanno usato il D-dimero elevato come marker per aumentato rischio di TEV (Spyropoulos et al.). Inoltre i pazienti con COVID-19 grave hanno uno stato infiammatorio acuto che porta a uno stato ipercoagulabile. Esiste anche la possibilità di attivazione / danno delle cellule endoteliali a causa del legame del virus al recettore ACE2. Pertanto la tromboprofilassi è fortemente indicata anche nei pazienti COVID, anche se non sono ancora stati definiti quali farmaci utilizzare in questo ambito. La rete per la valutazione delle terapie COVID-19 di RL consiglia di non usare anticoagulanti orali diretti e antagonisti della vitamina K per il rischio di interazioni farmaco-farmaco e per la difficoltà di mantenere INR stabili per questi ultimi. Pertanto la tromboprofilassi dovrebbe essere basata su eparine a basso peso molecolare o eparine non frazionate

### **Gestione della coagulopatia associata a COVID**

Le esperienze che derivano da Covid-19 in Wuhan, Cina, descrivono una coagulopatia in pazienti che erano gravemente malati di Covid-19. Zhou et al. hanno condotto uno studio retrospettivo di coorte multicentrico su 191 adulti con COVID-19 confermato in laboratorio. La coagulopatia, definita come un'estensione di 3 secondi del tempo di protrombina (PT) o un'estensione di 5 secondi del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT), era presente nel 50% dei non sopravvissuti ma solo il 7% dei sopravvissuti ( $p < 0,0001$ ). La trombocitopenia era un fattore prognostico sfavorevole come in altri gruppi di pazienti ricoverati in terapia intensiva (Hunt). Una conta piastrinica  $< 100 \times 10^3$  unità per microlitro è stata osservata nel 20% dei non sopravvissuti rispetto all'1% dei sopravvissuti ( $< 0,0001$ ). La regressione multivariata ha mostrato maggiori probabilità di morte in ospedale associata a valori elevati di D-dimero (rapporto di probabilità 18,42, CI -2,6-128;  $p = 0,0033$ ). Gli stessi autori hanno inoltre riportato che valori più alti di dimeri D sono associati alla mortalità a 28 giorni in pazienti con infezione o sepsi nel dipartimento di emergenza (Rodelo et al)

Tang et al. valutando 183 pazienti, riportano una mortalità complessiva dell'11,5%. I non sopravvissuti avevano marcati difetti emostatici al momento del ricovero rispetto ai sopravvissuti con prolungamento di APTT, PT, D-dimero elevati e prodotti di degradazione della fibrina (FDP). Livelli più alti di D-dimero e di FDP si associano con sindrome da disfunzione multiorgano e prognosi peggiore. (Wang et al, JAMA 2020).

Recentemente è stato presentato uno studio (Ning Tang et al 2020) che ha incluso 449 pazienti con COVID-19 grave; di cui 99 hanno ricevuto eparina (principalmente con EPBM) a dosi profilattiche. La prognosi di questi pazienti è risultata migliore rispetto a quelli non trattati con eparina a basso peso molecolare.

## Scheda informativa sulle EPARINE utilizzati per emergenza COVID-19

### Indicazioni terapeutiche

L'unico trattamento ampiamente disponibile a questo proposito è la dose profilattica di eparina a basso peso molecolare (EBPM) che deve essere presa in considerazione in TUTTI i pazienti (inclusi quelli non critici) che richiedono il ricovero ospedaliero per infezione da COVID-19, in assenza di controindicazioni (attivo sanguinamento e conta piastrinica inferiore a 25.000; monitoraggio consigliato in caso di grave insufficienza renale; PT o APTT anormali non sono controindicazioni).

Si consiglia l'uso di EBPM e non di Fundaparinux perché è stato dimostrato che hanno proprietà anti-infiammatorie che possono essere un ulteriore vantaggio nell'infezione COVID in cui le citochine proinfiammatorie sono marcatamente aumentate. Mentre Fundaparinux non possiede altre attività al di fuori di quelle anticoagulanti all'interno delle EBPM si consiglia principalmente l'uso di Enoxaparina, per l'ampia esperienza d'uso sia in ospedale sia nel territorio, per l'ampia reperibilità sul mercato e infine è stata la EBPM più utilizzata nei pazienti con COVID-19

### Schemi di terapia suggeriti - Pazienti a domicilio con prolungati periodi di immobilizzazione

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4.000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Se clearance della creatinina 15-30 mL/min la dose raccomandata è di 2000 UI in unica somministrazione SC.

### Schemi di terapia suggeriti - Pazienti ospedalizzati

#### **a dosaggio profilattico:**

Enoxaparina 4000 UI sc ogni 24 ore se peso < 100 kg; 6000 UI sc ogni 24 ore se peso > 100 kg (se creatinina clearance < 30 ml/min dimezzare dose di enoxaparina)

**a dosaggio anticoagulante:** se comparsa di segni clinici di TVP **oppure** valori di D-Dimero in incremento rispetto al valore basale **ed** imaging positivo per malattia tromboembolica venosa (a discrezione del clinico: CUS; angio-TC polmonare)

Enoxaparina 100 UI/kg sc ogni 12 ore

### Bibliografia di riferimento

Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. TH Open. 2020 Mar 13;4(1):e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.

Rodelo JR, De la Rossa G, Valencia ML et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. Am J Emerg Med 2020; 30:1991-99

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395 (10229):1054-1062.

doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. doi:10.1111/jth.14768

Wang D. et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China.

JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:[10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis in press. doi:10.1111/jth.14810

I componenti della rete per la valutazione terapeutica e farmacologica di RL

Fausto Baldanti

Raffaele Bruno

Dario Cattaneo

Rosa Chianese

Fabio Ciceri

Giovanni Corrao

Carlo Federico Perno

Giuliano Rizzardini

Francesco Scaglione

Paolo Viganò