



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche

Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Simioni

TESI DI LAUREA

Incidenza del tromboembolismo venoso in pazienti con
COVID-19 ricoverati in reparto internistico trattati con eparina.

Uno studio di coorte monocentrico.

RELATRICE: Ch.ma Prof.ssa Daniela Tormene

LAUREANDA: Elena Maria Bicego

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1. Abstract.....	1
in italiano.....	1
in inglese.....	3
2. Introduzione.....	5
2.1 Trombosi.....	5
2.1.1 Epidemiologia.....	5
2.1.2 Patogenesi.....	5
2.1.3 Eziologia.....	10
2.1.4 Manifestazioni cliniche.....	16
2.1.5 Diagnosi.....	19
2.1.6 Terapia.....	21
2.1.7 Prognosi.....	22
2.2 Farmaci anticoagulanti.....	22
2.2.1 Eparina non frazionata (UFH) e frazionata o a basso peso molecolare (LMWH).....	23
2.2.2 Fondaparinux.....	26
2.2.3 Farmaci antagonisti della vitamina K.....	27
2.2.4 Nuovi anticoagulanti orali (NAO).....	28
2.3 Infezione SarS-CoV-2.....	30
2.4 Background scientifico.....	32
2.4.1 Terapia anticoagulante nei pazienti ricoverati in reparto internistico...33	
2.4.2 Terapia anticoagulante e antiaggregante.....	35
2.4.3 Evidenze al follow-up post dimissione dai reparti internistici.....	36
2.4.4 Evidenze nei pazienti ricoverati in UTI.....	36
2.4.5 Trombosi indotta da vaccino.....	37
3. Scopo dello studio.....	38
4. Materiali e metodi.....	39
4.1 Partecipanti.....	39
4.2 Variabili cliniche.....	40
4.3 Analisi statistica.....	40
5. Risultati.....	41
5.1 Caratteristiche dei partecipanti allo studio.....	41
5.2 Risultati nei pazienti partecipanti allo studio.....	41

5.3 Risultati nei pazienti trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva.....	43
5.4 Risultati nei pazienti partecipanti allo studio in base al BMI.....	44
5.5 Risultati nei pazienti neoplastici.....	46
5.6 Evidenze al follow-up ad 1 e 3 mesi.....	48
6. Conclusioni.....	50
7. Bibliografia e sitografia.....	52

1. ABSTRACT

Introduzione e scopo: La patologia trombotica è rilevata frequentemente nei pazienti con l'infezione da Coronavirus. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare l'incidenza di eventi trombotici (sia venosi che arteriosi) oggettivamente confermati in pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Metodi: Studio di coorte monocentrico di 284 pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Risultati: 284 pazienti sono stati ammessi al nostro reparto di medicina interna: 135 (48%) maschi e 149 (52%) femmine con un'età media di 73 e 80 anni rispettivamente. 113 (40%) pazienti avevano patologie cardiovascolari, 47 (17%) sindrome metabolica, 20 (7%) neoplasia attiva e 52 (18%) neoplasia progressa. Dosi profilattiche di eparina sono state somministrate a 202 pazienti, dosi sub-/terapeutiche a 47 pazienti e 35 pazienti non sono stati trattati con profilassi eparinica. Sono stati riscontrati 15 eventi trombotici [6 TVP (4 distali), 4 infarti miocardici, 5 eventi ischemici cerebrali] nel gruppo di pazienti a cui era stata somministrata una dose profilattica di eparina e 3 eventi trombotici [1 TVP distale, 2 infarti miocardici] nel gruppo di pazienti trattati con dosi sub-/terapeutiche di eparina: RR 1.16 (95% CI 0.32-4.2). Sono stati riscontrati 3 eventi trombotici [1 TVP e 2 infarti miocardici] nei 35 pazienti a cui non è stata somministrata l'eparina. Sono deceduti 27 pazienti del gruppo a cui era stata somministrata eparina a dosi profilattiche, 3 trattati con dosaggio terapeutico, 6 del gruppo non trattato con eparina: RR 1.97 (95% CI 0.62-6.2) and 2.44 (0.65-9.1) rispettivamente. Sono stati rilevati eventi emorragici nell'11% di pazienti trattati con dosi terapeutiche di eparina e nel 5% di pazienti a cui era stata somministrata un dosaggio profilattico. 81 pazienti sono stati trasferiti in terapia intensiva. Di questi, 30 pazienti hanno sviluppato un evento trombotico: 24 eventi trombotici (di cui 1 TVP prossimale) sono state rilevate nel gruppo dei 64 pazienti trattati con dosi profilattiche di eparina, invece 4 eventi trombotici (di cui 1 TVP prossimale) nel gruppo di 8 pazienti trattati con dosi sub-/terapeutiche: RR 0.82 (95% CI 0.34 to 1.95). 2 eventi trombotici (TVP distale) sono stati riscontrati nei 9 pazienti privi di profilassi eparinica: RR 0.54 (95%

CI 0.12-2.4). Sono deceduti 15 pazienti trattati con dosi profilattiche, 1 paziente trattato con dosi profilattiche e 4 pazienti non trattati con eparina: RR 1.71 (95% CI 0.25-11.5) e 2.77 (0.37-21) rispettivamente.

Conclusioni: il rischio di sviluppare eventi trombotici nei pazienti con COVID-19 ammessi ad un reparto internistico a cui è stata somministrata una dose profilattica di eparina non sembra aumentare in maniera significativa. Sembra esserci un aumentato rischio di decesso nei pazienti trattati con dosi profilattiche di eparina rispetto a quelli trattati con dosi sub-terapeutiche, ma questo risultato è meno evidente nei pazienti trasferiti in terapia intensiva. Un'adeguata valutazione del rischio emorragico sarebbe utile per la più appropriata scelta terapeutica.

Background and aims: Coagulopathy and venous thromboembolism are common findings in patients with Coronavirus disease. The aim of the study was to investigate the incidence of objectively confirmed thrombotic events (both venous and arterial) in hospitalized patients with COVID-19.

Methods: Single-center cohort study of 284 hospitalized patients with COVID-19.

Results: Two hundred and eighty-four patients were admitted to our internal medicine ward: 135 (48%) were male and the mean age was 73 years, 149 (52%) were female and the mean age was 80 years. One hundred thirteen patients (40%) had cardiovascular disease, 48 (17%) metabolic syndrome, 20 (7%) active cancer and 53 (19%) previous cancer. Prophylactic doses of heparin were used in 202 patients, sub-therapeutic or therapeutic doses in 47 and in 35 no heparin prophylaxis was performed. Fifteen thrombotic events [6 DVT (4 distal), 4 myocardial infarcts, 5 cerebral ischemic events] occurred in the group of patients on prophylactic heparin, versus three thrombotic events [1 distal DVT, 2 myocardial infarcts] in the group of patients on heparin at therapeutic or sub-therapeutic doses: RR 1.16 (95% CI 0.32 to 4.2). Three thrombotic events [1 TVP and 2 myocardial infarcts] occurred in the 35 patients without prophylaxis: RR 1.32 (95% CI 0.28 to 6.2).

Twenty-seven patients in the prophylaxis group died versus three in therapy group and 6 in the non-prophylaxis group: RR 1.97 (95% CI 0.62 to 6.2) and 2.44 (0.65 to 9.1) respectively. Major bleeding occurred in 11% of the patients receiving therapeutic-dose anticoagulation and in 5% of dose receiving thromboprophylaxis. 81 patients were transferred to the ICU. Of these 30 developed a thrombotic event: 24 thrombotic events [1 proximal DVT] occurred in the group of 64 patients on prophylactic heparin, versus 4 thrombotic events [1 proximal DVT] in the group of 8 patients on heparin at therapeutic or sub-therapeutic doses: RR 0.82 (95% CI 0.34 to 1.95). Two thrombotic events [distal DVT] occurred in the 9 patients without prophylaxis: RR 0.54 (95% CI 0.12 to 2.4). Fifteen patients in the prophylaxis group died versus 1 in the therapy and 4 in the non-prophylaxis group: RR 1.71 (95% CI 0.25 to 11.5) and 2.77 (0.37 to 21) respectively.

Conclusions: the risk of developing thrombotic events in patients with COVID-19 admitted to an internal medicine ward in which heparin prophylaxis is performed does not appear significantly increased. There appears to be an increased risk of death in patients receiving prophylactic heparin doses compared to those receiving therapeutic or sub-therapeutic doses. This employer is less evident in those transferred to the ICU. An adequate assessment of the patient's haemorrhagic risk will be useful in the most appropriate treatment choice.

2. INTRODUZIONE

2.1 Trombosi

Per “trombosi” si intende la patologia caratterizzata dalla presenza di un trombo nell’albero vascolare o in una cavità cardiaca.

Per “trombo” si intende un coagulo, formato da tutti gli elementi del sangue, adeso alle pareti dei vasi arteriosi, venosi o delle cavità cardiache.

Di seguito si accenna brevemente alla trombosi arteriosa, sarà approfondita invece la trombosi venosa.

2.1.1 Epidemiologia

La trombosi, sia arteriosa che venosa, è una patologia età-correlata, infatti è più probabile rilevarla nella popolazione anziana (>80 anni); ciò non significa che non possa essere riscontrata anche nella popolazione giovane (< 45 anni), dove si verifica soprattutto in determinate condizioni che verranno esposte nei prossimi paragrafi.

L’incidenza della trombosi venosa nella popolazione generale varia per fasce d’età:

- età pediatrico-adolescenziale (0-16 anni): 1/100.000;
- età adulta (16-45/50 anni): 1/10.000;
- prima vecchiaia (50/65 anni): 1/1000;
- vecchiaia (> 80 anni): 1/5.

2.1.2 Patogenesi

La patogenesi delle trombosi arteriose e venose dipende dai fattori caratteristici della cosiddetta “triade di Virchow”, ovvero l’alterazione del flusso ematico,

dell'endotelio e della composizione sanguigna. La patologia trombotica compare nel momento in cui sono presenti almeno due condizioni su tre.

Alterazione del flusso ematico

Per la trombosi arteriosa il fattore che determina l'alterazione del flusso ematico è il cambiamento del flusso sanguigno inteso come il passaggio dal flusso laminare a flusso vorticoso, il quale agisce in senso pro-trombotico sull'endotelio soprattutto nei pressi delle biforcazioni dei vasi arteriosi (ad esempio alla biforcazione dell'arteria carotide comune in arteria carotide interna ed esterna) e in tutte le condizioni in cui si ha dilatazione vascolare o cardiaca, come nel caso degli aneurismi.

La stasi è un fattore di rischio sia per la trombosi venosa che per quella arteriosa, anche se si tratta di un fattore necessario ma non sufficiente: affinché si verifichi la patologia trombotica devono essere presenti altri fattori.

Alterazione dell'endotelio

Le alterazioni strutturali e/o funzionali dell'endotelio favoriscono l'adesione delle piastrine alla superficie del vaso o del cuore, iniziando il processo di formazione del trombo. L'adesione delle piastrine avviene in due fasi, descritte successivamente.

Alterazione della composizione sanguigna

Un aumento della componente piastrinica, della produzione di fibrinogeno in seguito a patologie infiammatorie, dei fattori della coagulazione e un deficit dei fattori fibrinolitici o anticoagulanti possono determinare uno stato di ipercoagulabilità che favorisce la formazione di trombi.

Formazione del trombo bianco

Fisiologicamente, in seguito ad un danno endoteliale le piastrine inizialmente aderiscono ai recettori del collagene di tipo IV sub-endoteliale con legami a bassa affinità, quindi in maniera instabile; il legame fra piastrine e collagene si stabilizza grazie al Fattore di Von Willebrand (VWF) prodotto in parte anche dalle piastrine e dalle cellule endoteliali nelle quali è immagazzinato nei corpi di Weibel-Palade. Il VWF si lega al recettore GPIIb-V-IX presente sulla superficie di queste ultime, inoltre

all'emostasi secondaria che si conclude con la formazione del trombo rosso. Essa si compone di tre fasi:

A) Fase di attivazione della trombina: sono previste due cascate enzimatiche che avanzano mediante taglio proteolitico attivante zimogeni. Esse sono dette:

- a) via estrinseca della coagulazione: essa è attivata dalla tromboplastina tissutale (o fattore tissutale, FT) che si libera nel vaso a seguito di una lesione. FT nel sangue attiva il fattore della coagulazione VII a VIIa: il complesso VIIa-FT- Ca^{2+} -Fosfolipidi permette il taglio ed attivazione di vari altri fattori della coagulazione, in particolare del Fattore X in Xa (il contributo maggiore all'attivazione del Fattore X viene dall'attività dei Fattori VIIIa e IXa, a loro volta attivati dal complesso VIIa-FT);
- b) via intrinseca della coagulazione: uno dei processi che caratterizza l'attivazione piastrinica durante l'emostasi primaria è il processo di metamorfosi viscosa tramite il quale le piastrine cambiano forma, passando da disco liscio a sfere spinose ed espongono fosfolipidi anionici sul foglietto esterno della membrana plasmatica. In tal modo creano una superficie carica negativamente che può attivare il Fattore XII (Fattore di Hageman) a XIIa. Segue a cascata l'attivazione dei Fattori IX e XI a IXa e XIa rispettivamente: si forma quindi il complesso VIIIa-IXa- Ca^{2+} -Fosfolipidi che permette di attivare il Fattore X a Xa.

In entrambe le vie si giunge all'attivazione del Fattore Xa, il quale insieme al Fattore Va compone il complesso enzimatico della protrombinasi (Xa-Va- Ca^{2+} -Fosfolipidi) che taglia ed attiva la protrombina (Fattore II) a trombina.

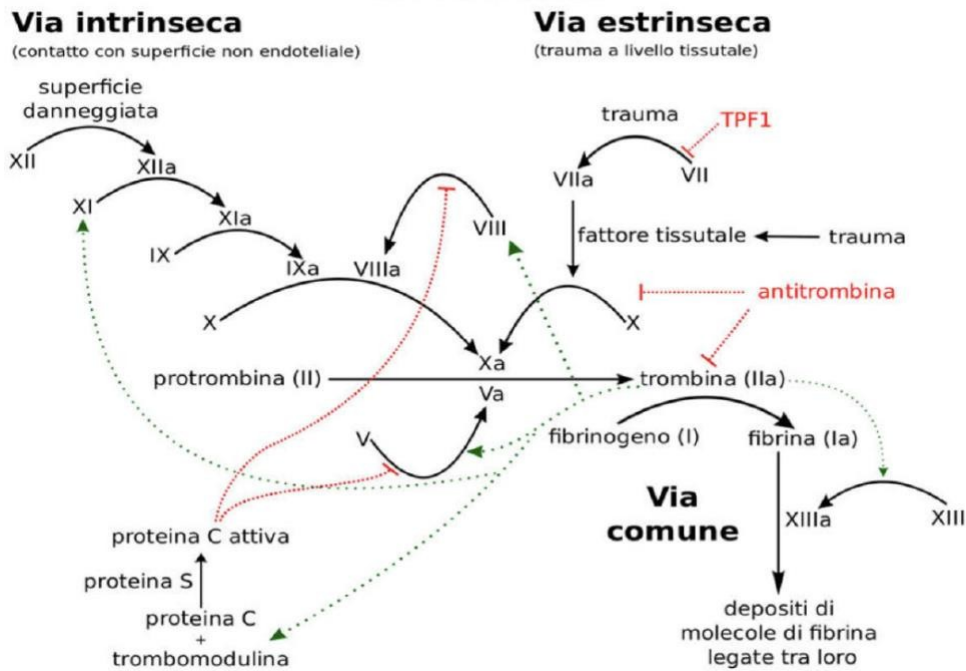


Figura 2. Rappresentazione della via intrinseca ed estrinseca della cascata coagulativa.

B) Fase di polimerizzazione fibrinica: la trombina (o Fattore IIa) è una serino-proteasi in grado di clivare il fibrinogeno, liberando fibrina e fibrino-peptidi. I monomeri di fibrina si assemblano in un polimero caratterizzato da legami deboli e perciò instabile ed esposto all'azione del flusso sanguigno: interviene il Fattore XIIIa, o fattore stabilizzante della fibrina (FSF), ovvero una transamidasi che permette la formazione di legami covalenti tra i monomeri. Il reticolo di fibrina diventa perciò molto stabile e in esso ora rimangono intrappolati gli elementi figurati del sangue.

C) Fase di retrazione del coagulo: le piastrine del coagulo possono legare la fibrina mediante il recettore GPIIb/IIIa per il fibrinogeno. La trombina, oltre all'attivazione della fibrina, è in grado di attivare anche il sistema contrattile actina-miosina delle piastrine: queste, quindi, legano il polimero di fibrina e, contraendosi, retraggono il coagulo. Il coagulo si dissolve quindi grazie all'attivazione del sistema fibrinolitico, mediante il quale il plasminogeno viene convertito dall'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e da urochinasi (uPA) in plasmina, proteina in grado di degradare i polimeri di fibrina ed anche il fibrinogeno. Dalla degradazione di quest'ultimo in particolare si ottengono i prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP), tra cui il D-dimero, che hanno attività anticoagulante e antiaggregante

piastrinica e se rilevati agli esami di laboratorio sono indici di attività fibrinolitica in corso.

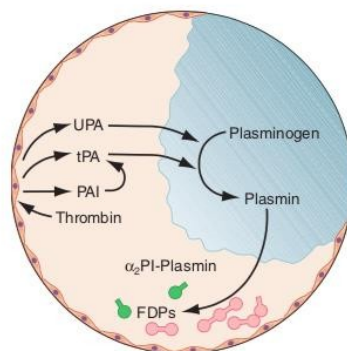


Figura 3. Sistema fibrinolitico. Harrison, 20° edizione.

L'emostasi secondaria si conclude quindi con la formazione del trombo rosso, costituito da piastrine, fibrina e tutti gli elementi figurati del sangue che possono rimanervi intrappolati, tra cui anche gli eritrociti cui ne conferiscono il colore. Questo processo si svolge fisiologicamente quando è necessario riparare un danno a livello vascolare; l'accrescimento del trombo, tuttavia, può progressivamente occludere il lume di vasi con piccolo diametro ed avviare un processo autocatalitico che porta ad un ulteriore ingrandimento del trombo ed alla patologia trombotica. Il trombo diminuisce la circolazione ematica occludendo il vaso (fino anche ad ostruirlo completamente), in tal modo a livello del trombo aderisce una maggior quantità di fibrina che, quindi, può far ingrandire ulteriormente il trombo determinando un circolo vizioso progressivo¹.

2.1.3 Eziologia

I fattori di rischio per l'insorgenza di una trombosi arteriosa possono essere distinti in non modificabili e modificabili; tra i primi si identificano la familiarità, l'età (il rischio aumenta con l'avanzare dell'età) e il sesso maschile fino a circa 60 anni, momento dopo il quale il rischio si pareggia fra i due sessi poiché le donne nella fase di menopausa non sono più protette dal rischio di patologie cardiovascolari a causa

della riduzione della produzione di estrogeni. Tra i fattori di rischio modificabili rientrano:

- diabete;
- ipertensione;
- dislipidemia, quindi ipercolesterolemia (colesterolo totale > 200 mg/dl, LDL > 135 mg/dl, HDL < 35 mg/dl per l'uomo, < 40 mg/dl per la donna) e ipertrigliceridemia (trigliceridi > 150 mg/dl), dovuti anche a sedentarietà e dieta scorretta;
- sindrome metabolica definita per la presenza di almeno tre criteri fra circonferenza della vita > 102 cm per gli uomini e > 88 cm per le donne, glicemia a digiuno > 100 mg/dl, pressione arteriosa > 130/85 mmHg, trigliceridemia a digiuno > 150 mg/dl, colesterolo HDL < 40 mg/dl per gli uomini e < 50 mg/dl per le donne;
- tabagismo.

Le cause principali di trombosi arteriosa sono

- aterosclerosi, per la cui manifestazione concorrono tutti i fattori di rischio sopracitati. Essa è la principale causa di trombosi arteriosa, soprattutto in caso di placca aterosclerotica instabile ulcerata, sulla quale avviene l'apposizione trombotica. Tutto ciò determina l'ischemia del distretto irrorato dall'arteria e se questa persiste per oltre 20 minuti si parla di infarto;
- aneurisma, ovvero una dilatazione patologica del lume vascolare arterioso che riconosce come cause l'aterosclerosi, l'ipertensione e tutti i fattori che provocano un indebolimento delle pareti dei vasi, come ad esempio patologie del collagene (ad esempio la sindrome di Marfan);
- arteriti, che possono essere di origine batterica, autoimmune, tra cui arterite temporale di Horton, arterite di Takayasu, oppure idiopatica come ad esempio la tromboangioite obliterante.
- trombocitosi: è un fattore di rischio di trombosi arteriosa in quanto determina un aumento della viscosità ematica.

I fattori di rischio per l'insorgenza di una trombosi venosa si possono distinguere in genetici ed acquisiti.

- Genetici

Fra i fattori di rischio genetici si inseriscono le mutazioni che definiscono una condizione di trombofilia, ovvero un insieme di patologie congenite che determinano un aumento del rischio trombotico spontaneo e in seguito ad allettamento, ingessatura di un arto, ad un intervento chirurgico, ma anche in corso di gravidanza, durante il puerperio o in caso di assunzione di terapia ormonale contraccettiva, curativa o sostitutiva per le donne. Le persone a cui viene riscontrata una o più mutazioni dei fattori implicati nella cascata coagulativa devono essere trattati con profilassi eparinica nel caso in cui si venissero a trovare in una delle condizioni sopracitate, proprio per il maggior rischio trombotico di base.

- Fattore V Leiden: mutazione congenita della coagulazione più nota, infatti riguarda il 5% della popolazione generale. Si tratta di una mutazione puntiforme sul gene che codifica per il Fattore V della coagulazione, la quale altera il sito di binding per il complesso proteina C-proteina S sul Fattore V stesso, rallentando l'attività anticoagulante di tale complesso.
- Variante protrombinica G20210A: mutazione del Fattore II della coagulazione che impedisce il legame di Antitrombina III (AT III), fattore con attività anticoagulante.
- Deficit di AT: condizione genetica caratterizzata dalla riduzione quantitativa di AT, di modo che non sia possibile inibire adeguatamente l'attività del Fattore II della coagulazione.
- Deficit di proteina C: determina una carenza di proteina C attiva, la quale ha attività anticoagulante nei confronti dei Fattori V e VII della coagulazione.
- Deficit di proteina S: cofattore necessario per l'attivazione della proteina C, senza il quale quest'ultima non può espletare la sua funzione anticoagulante sopracitata.

- Aumento del Fattore VIII: la mutazione a carico del gene che codifica per il Fattore VIII fa sì che ci sia un aumento quantitativo del fattore stesso, favorendo maggiormente l'attivazione del Fattore X.
 - Aumento del Fattore IX (Fattore IX Padova): mutazione X-linked che determina un aumento dei livelli del Fattore IX, riscontrato per la prima volta a Padova. Il meccanismo è lo stesso visto per il Fattore VIII.
 - Aumento del Fattore X: stesso meccanismo visto per i Fattori VIII e IX.
 - Altre patologie genetiche che determinano un elevato rischio trombotico, come ad esempio l'anemia falciforme e la porpora trombotica trombocitopenica.
- Acquisiti
 - Età: l'incidenza della trombosi venosa aumenta con l'aumentare dell'età.
 - Immobilizzazione, per la quale si intende sia allettamento sia ingessatura di un arto.
 - Interventi chirurgici maggiori: soprattutto interventi ortopedici e di chirurgia addominale, correlati poi ad immobilizzazione post-intervento.
 - Gravidanza e puerperio: fisiologicamente in gravidanza aumenta la sintesi dei fattori della coagulazione di produzione epatica, ovvero fibrinogeno, Fattori II, VII, IX, X e si riduce l'attività fibrinolitica. Tale ipercoagulabilità, evidente soprattutto nel III trimestre, è utile ad evitare emorragie post-partum, in più durante il puerperio la donna conduce una vita per lo più sedentaria, che la pone a rischio di trombosi.
 - Obesità: a causa della produzione di citochine pro-infiammatorie che danneggiano l'endotelio vascolare e a causa della sedentarietà e conseguente stasi ematica tipica di questi soggetti.
 - Infiammazione: in corso di infiammazione si ha un aumento della produzione epatica delle proteine di fase acuta, tra cui il fibrinogeno, implicato nel processo di aggregazione piastrinica.

- Fumo: la nicotina danneggia l'endotelio vascolare ponendo le basi per l'adesione piastrinica e quindi tutti gli eventi successivi.
- Assunzione di pillola estroprogestinica: il rischio di patologia trombotica è particolarmente elevato (13 volte il rischio di base) nel primo anno di assunzione di farmaci a base di gestodene, desogestrel, ciproterone acetato e drospirenone, poi il rischio si abbassa entro i due anni di assunzione continuativa (5 volte il rischio di base). I farmaci estroprogestinici sono controindicati nelle donne con difetto trombofilico maggiore, con familiarità per eventi trombotici e con anamnesi personale positiva per trombosi. Per le donne con difetti trombofilici minori, e storia personale e familiare negativa per trombosi, si può prescrivere la pillola a base di solo progestinico, o pillole di seconda generazione con Levonorgestrel come progestinico.
- Neoplasia solida, soprattutto a livello addominale: le cellule neoplastiche rilasciano tromboplastina e questa attiva la cascata coagulativa, il rischio trombotico è aumentato inoltre per fattori legati alla terapia o all'ospedalizzazione. Si tratta di pazienti spesso allettati e sottoposti a terapia infusiva per mezzo di cateteri venosi centrali che aumentano il rischio di eventi trombotici. I pazienti oncologici possono presentare trombosi asintomatiche già alla stadiazione, talvolta, invece, le trombosi possono essere la prima manifestazione clinica della neoplasia (trombosi idiopatiche). Soprattutto in pazienti giovani con trombosi idiopatiche, nei quali sono stati esclusi deficit genetici, si approfondisce il quadro clinico ricercando la presenza di neoplasia.
- Neoplasie ematologiche: tra queste anche le sindromi mieloproliferative (policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi) le quali determinano trombosi che riguardano soprattutto il distretto splancnico e quello dei seni venosi cerebrali, linfoma di Hodgkin in quanto potenzialmente un linfoma può causare compressione della vena giugulare adiacente, con conseguente turgore delle giugulari, aumentando quindi il rischio trombotico per la presenza di stasi ematica.

- Sindrome anticorpi anti-fosfolipidi: gli autoanticorpi si legano prevalentemente alla β_2 glicoproteina 1 presente su cellule endoteliali, monociti e piastrine inducendo uno status pro-trombotico. Affinchè poi si manifesti la trombosi è necessario un secondo trigger, quindi un fattore qualsiasi della triade di Virchow. La triplice positività per anticorpi anti- β_2 glicoproteina 1, anti-cardiolipina e lupus anticoagulant aumenta il rischio di trombosi.
- Emoglobinuria parossistica notturna: a causa della caratteristica anemia emolitica di tipo intravascolare, aumenta il rischio di insorgenza di trombosi venose soprattutto in sedi atipiche.
- Trombocitosi: è un fattore di rischio di trombosi venosa in quanto determina un aumento della viscosità ematica.
- HIT: heparin induced thrombocytopenia, specialmente il tipo II, ovvero la trombosi causata dalla somministrazione di eparina non frazionata per via endovenosa.
- CID: coagulazione intravascolare disseminata, condizione per la cui diagnosi è necessario individuare un allungamento di PT e PTT, trombocitopenia, diminuzione dei livelli di fibrinogeno e antitrombina, aumento dei livelli di D-dimero. Tutte queste alterazioni rispecchiano un danno tissutale ischemico ed anemia emolitica microangiopatica in seguito all'occlusione del microcircolo da parte di microtrombi di fibrina; inoltre si assiste ad un processo di iperfibrinolisi con consumo dei fattori della coagulazione, da cui emerge l'aumentato rischio di emorragia. La terapia sarà diversa a seconda che prevalga la componente emorragica o trombotica.
- Patologie autoimmuni: il rischio aumenta a causa dell'accumulo di auto-anticorpi che determinano un'iperviscosità ematica.
- Iper-omocisteinemia: spesso associata ad una carenza di acido folico conseguente ad una dieta con basso introito di questa vitamina. il rischio trombotico determinato dall'iperomocisteinemia è basso per valori fino a 30 $\mu\text{mol/L}$, moderato per valori compresi tra 30 e 80

$\mu\text{mol/L}$, sostanziale per valori di omocisteina superiori a 80-100 $\mu\text{mol/L}$.

- Iper-fibrinogenemia: gli aumentati livelli di fibrinogeno favoriscono l'aggregazione piastrinica.
- Catetere: sia esso venoso o arterioso, si tratta in ogni caso di una causa di danno endoteliale e di stasi ematica predisponente la formazione di trombi.
- Pregresse trombosi venose: trombosi venose profonde, trombosi venose superficiali, trombosi venose in siti inusuali (seni venosi cerebrali, vasi addominali), embolia polmonare precedentemente diagnosticate sono fattori di rischio per l'insorgenza di una nuova trombosi².

2.1.4 Manifestazioni cliniche

I sintomi dipendono dal distretto in cui si sviluppa la trombosi. Il paziente con trombosi arteriosa, come ad esempio nel caso di infarto miocardico acuto, può riferire dolore toracico oppressivo, con irradiazione in varie aree a seconda delle caratteristiche del paziente. In caso di stroke il paziente riferirà cefalea e si avranno manifestazioni correlate all'area irrorata dall'arteria occlusa.

Per trombosi venosa superficiale (TVS) si intende la formazione di un trombo a livello del circolo venoso superficiale degli arti inferiori o superiori. I principali vasi venosi superficiali dell'arto inferiore sono la vena safena magna e la vena safena parva. Entrambi i vasi aggettano direttamente nel circolo venoso profondo, rispettivamente nella vena femorale comune e nella vena poplitea, inoltre le due vene superficiali sono in comunicazione tramite un ramo anastomotico chiamato vena del Giacomini. In aggiunta i circoli venoso profondo e superficiale comunicano grazie alle vene perforanti, cioè le vene gemellari e le vene soleali, che altro non sono che rami anastomotici che attraversano i piani muscolari. Gli eventi trombotici che riguardano questo distretto sono caratterizzati da un rischio clinico diverso, rispetto a quello della classica TVP.

Per trombosi venosa profonda (TVP) si intende la formazione di un trombo a livello del circolo venoso profondo degli arti inferiori o superiori; nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene a livello delle vene profonde degli arti inferiori ovvero la vena iliaca comune, la vena iliaca esterna, la vena femorale comune, la vena femorale superficiale, la vena poplitea, la vena peroneale, la vena tibiale anteriore e la vena tibiale posteriore. La diagnosi a livello del circolo venoso profondo degli arti superiori, quindi a carico della vena radiale, la vena ulnare, la vena brachiale e le cosiddette vene perforanti del braccio; nell'ambito della TVP rientra anche il trombo rilevato a livello della vena giugulare interna.

I sintomi e i segni di TVP sono generalmente assenti, lievi o aspecifici:

- senso di peso, modesta dolenzia o, più raramente, franco dolore a carico di un arto, aggravato dalla deambulazione;
- edema, con differenza di diametro rispetto all'arto controlaterale (se viene colpito solo un arto);
- aumento della temperatura cutanea locale;
- dolorabilità che può essere evocata tramite specifiche manovre semeiotiche, come il segno di Homan (dolore causato dalla brusca dorsiflessione del piede, in presenza di TVP dei vasi del polpaccio); in alternativa è possibile gonfiare uno sfigmomanometro fino a 150-180 mmHg attorno all'arto interessato: in caso di dolorabilità, il test è positivo per il sospetto di TVP.

L'unica eccezione, in cui segni e sintomi sono francamente evidenti e coinvolgono l'intero arto inferiore (flegmasia alba dolens), è rappresentata dalla trombosi massiva ileofemorale.

Una possibile complicanza della TVP è il distacco di un frammento dal trombo che dà origine ad un embolo: questa struttura segue il circolo sanguigno, risalendo quindi lungo la vena cava inferiore e arrivando al cuore. Potenzialmente l'embolo può ostruire qualsiasi vaso, ma questo dipende dal diametro di entrambi; nella maggior parte dei casi una TVP si complica con un'embolia polmonare (EP). Il paziente con EP lamenta sintomi diversi a seconda del diametro dell'arteria ostruita: nel caso di "embolia a sella", con ostruzione a livello della biforcazione dell'arteria polmonare il paziente decede prima ancora che venga posta diagnosi, si tratta infatti

per lo più di un reperto autoptico. Nel caso in cui vengano ostruiti rami con calibro minore il paziente riferisce dolore toracico localizzato e dispnea.

Per concludere, le trombosi in sedi atipiche sono quelle che si riscontrano a livello dei vasi cranici, le sedi più frequenti sono i seni cavernosi e i vasi retinici, oppure nel distretto splancnico. In generale possono essere sia di tipo arterioso che venoso.

Agli esami di laboratorio possono risultare alterati i parametri della coagulazione, in particolare si può riscontrare:

- accorciamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), parametro che indaga la via intrinseca e comune della coagulazione, il cui valore normale, in assenza di terapia anticoagulante, è compreso fra 28 e 40 secondi;
- accorciamento del tempo di protrombina (PT), parametro che indaga la via estrinseca e comune della coagulazione, il cui valore normale, in assenza di terapia anticoagulante, è compreso fra 10 e 13 secondi. Il PT può essere espresso in maniera standardizzata grazie all'International Normalized Ratio (INR), che viene utilizzato per eliminare la variabilità dei risultati ottenuti nei diversi laboratori; il valore normale è compreso fra 0,9 e 1,3 in assenza di terapia anticoagulante;
- aumento dei livelli di fibrinogeno;
- aumento del D-dimero: si tratta di un prodotto di degradazione della fibrina, per cui è spia di iperfibrinolisi, fenomeno che quindi implica una precedente attivazione della cascata coagulativa e quindi potenzialmente una trombosi. È relativamente importante dosare il D-dimero, poiché tale parametro ha un elevato valore predittivo per la diagnosi di TVP ed EP: se si riscontra un valore inferiore a 500 ng/ml o comunque un non aumento repentino dello stesso è possibile escludere la patologia trombotica ed eseguire diagnosi differenziale. In ogni caso, prima di decidere se proseguire con l'iter diagnostico è necessario considerare la probabilità pre-test data dagli score di Wells e di Ginevra³.

2.1.5 Diagnosi

Per eseguire un corretto percorso diagnostico bisogna effettuare un'accurata anamnesi, non tralasciando nessun fattore di rischio citato al capitolo 1.4, un attento esame obiettivo e si devono tenere presenti gli score di Wells e di Ginevra, utili a calcolare la probabilità pre-test per una patologia trombotica. I due score sono equiparabili, si differenziano minimamente per quanto riguarda il sospetto di TVP ed EP, come si evince dalle tabelle sottostanti.

SCORE DI WELLS per TVP	
Neoplasia attiva (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative)	+1
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione gessata della gamba	+1
Recente allettamento ≥ 3 giorni o intervento chirurgico maggiore nelle ultime 12 settimane (anestesia totale o locale)	+1
Dolorabilità lungo il sistema venoso profondo	+1
Edema che interessa l'intera gamba	+1
Circonferenza polpaccio ≥ 3 cm rispetto al lato asintomatico (misurata 10 cm sotto tuberosità tibiale)	+1
Edema improntabile limitato alla gamba sintomatica	+1
Vene superficiali collaterali (non varicose)	+1
Precedente episodio documentato di TVP	+1
Diagnosi alternativa altrettanto probabile quanto TVP	-2
PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/> ≥ 2 TVP probabile <input type="checkbox"/> < 2 TVP improbabile

Figura 4. Score di Wells per TVP.

SCORE DI WELLS per EP	
Segni e sintomi clinici di TVP (gonfiore e dolorabilità alla palpazione gamba)	+3
Diagnosi alternativa meno probabile della diagnosi di EP	+3
Pulsazioni > 100 bpm	+1,5
Immobilizzazione > 3 giorni o intervento chirurgico nelle 4 settimane precedenti	+1,5
Pregresso episodio di TVP o di EP	+1,5
Emottisi	+1
Neoplasia maligna (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o cure palliative)	+1
PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/> >4 EP probabile <input type="checkbox"/> ≤4 EP improbabile

Figura 5. Score di Wells per EP.

GENEVA SCORE SEMPLIFICATO (probabilità pre-test di EP)	
Età > 65 anni	+1
Pregressa trombosi venosa profonda o embolia polmonare	+3
Intervento chirurgico o frattura nell'ultimo mese	+2
Neoplasia attiva	+2
Dolore ad un arto inferiore monolaterale	+3
Emottisi	+2
Frequenza cardiaca: <input type="checkbox"/> tra 75 e 94 bpm	+3
<input type="checkbox"/> > 95 bpm	+5
Dolore alla palpazione di un arto inferiore ed edema monolaterale	+4
PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/> 0-3 prob. bassa <input type="checkbox"/> 4-10 prob. intermedia <input type="checkbox"/> ≥ 11 prob. alta

Figura 6. Score di Ginevra per EP.

L'esame gold standard per la diagnosi di TVP è l'ecocolordoppler venoso nella sede del distretto interessato, invece per la diagnosi di EP il gold standard è rappresentato dall'angioTC.

Essendo un esame di primo livello, l'ecocolordoppler viene eseguito ogni volta in cui il paziente riferisca sintomatologia tipica o nel caso di riscontro di alterazioni coagulative agli esami di laboratorio; per decidere se eseguire l'angioTC invece ci si basa sui valori di D-dimero e sulla probabilità preclinica di trombosi secondo il seguente schema:

- paziente con probabilità preclinica bassa:
 - bassi livelli di D-dimero: si può escludere con buona probabilità la presenza di tromboembolismo senza fare ulteriori accertamenti; i falsi negativi sono estremamente rari;
 - elevati livelli di D-dimero: non si può fare diagnosi di EP dal momento che esistono una serie di condizioni patologiche che possono portare ad un aumento del D-dimero, cioè i falsi positivi, come l'infarto, l'ictus cerebrale, la sepsi, i tumori, la fibrinolisi alveolare da COVID-19 e altre. Pertanto i dati clinici in tali situazioni andranno interpretati con maggior cautela, quindi si prosegue con l'iter diagnostico differenziale.
- paziente con probabilità preclinica alta: serve effettuare ulteriori accertamenti, nonostante il valore del D-dimero, in quanto non si può escludere con certezza la presenza di trombosi anche in caso di D-dimero negativo (nonostante un evento rarissimo, può trattarsi di un falso negativo come nel caso di una trombosi limitata)⁴.

2.1.6 Terapia

Nel caso di trombosi arteriosa la terapia consiste nella somministrazione di farmaci antiaggreganti o trombolitici, invece la trombosi venosa viene trattata con farmaci anticoagulanti, i quali verranno approfonditi nel paragrafo 2.2.

2.1.7 Prognosi

Tanto più precocemente la patologia viene sospettata, diagnosticata e trattata tanto maggiori sono le probabilità di guarigione e miglior outcome possibile. Il tutto poi dipende anche dalle comorbidità e dalla compliance del paziente, le quali incidono sulla prognosi dello stesso.

2.2 Farmaci anticoagulanti

I farmaci anticoagulanti vengono utilizzati in diversi ambiti: nel trattamento della trombosi venosa, a scopo profilattico per evitare l'insorgenza di patologia trombotica nei soggetti a rischio, in corso di intervento operatorio che prevede l'utilizzo di ECMO. Tali farmaci agiscono a livello della cascata coagulativa, impedendo l'azione dei fattori della coagulazione implicati in quest'ultima (vedi figura 2). In questo paragrafo verranno esposte le caratteristiche principali di eparina, farmaci dicumarolici e nuovi anticoagulanti orali (NAO).

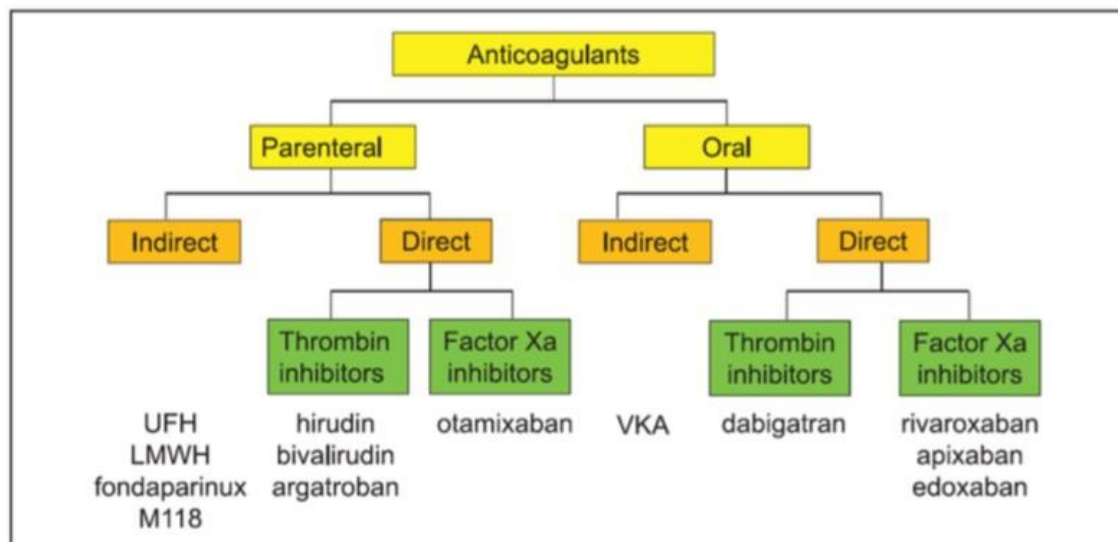


Figura 7. Farmaci anticoagulanti disponibili. *Thromb Haemost* 2013 109 5: 769-786.

2.2.1 Eparina non frazionata (UFH) e frazionata o a basso peso molecolare (LMWH)

L'eparina non frazionata (UFH) è un insieme eterogeneo di glicosamminoglicani altamente solfati, diversi tra loro per struttura e per peso molecolare, che varia da 5000 a oltre 40000 Dalton, con elevata densità di carica negativa. Si tratta di un farmaco biologico, poiché è estratta solo da tessuti animali.

L'eparina frazionata, detta anche a basso peso molecolare (low molecular weight heparin - LMWH), ha un peso molecolare inferiore a 8000 Dalton e un'emivita di circa 3-6 ore.

Entrambi sono anticoagulanti indiretti poiché non agiscono direttamente su nessun fattore della coagulazione: tramite uno specifico pentasaccaride determinano una modifica conformazionale di AT III, aumentandone l'affinità per un fattore della coagulazione e favorendo quindi la sua attività anticoagulante. UFH facilita la formazione del complesso fra AT III e la trombina o il Fattore Xa, LMWH invece è maggiormente selettiva per il Fattore Xa. Esiste anche il farmaco costituito unicamente dal pentasaccaride che favorisce il legame fra AT e Fattore Xa, ovvero il Fondaparinux.

Modalità di somministrazione e indicazioni

L'eparina viene somministrata per via parenterale: entrambi i tipi, sia UFH che LMWH, possono essere somministrati per via endovenosa o per via sottocutanea; nella pratica clinica viene preferito l'utilizzo di LMWH per la maggior maneggevolezza.

Il dosaggio e la durata della terapia variano in base all'instabilità emodinamica del paziente, al suo peso corporeo e al suo stadio di insufficienza renale cronica (IRC). UFH è indicata in caso di EP emodinamicamente instabile dopo la somministrazione di un farmaco trombolitico, eGFR < 15 ml/min, obesità grave (BMI > 40 kg/m²), rischio di sanguinamento elevato calcolato secondo lo score Has-Bled.

LMWH viene somministrata secondo gli stessi criteri per TVP ed EP: si iniettano 100 UI/Kg per due volte al giorno a distanza di 12 ore; se eGFR è compresa fra 15-

30 ml/min si somministrano 100 UI/Kg per una volta al giorno; è controindicata se eGFR < 15 ml/min.

La dose di Fondaparinux varia a seconda del peso del paziente: se questo è inferiore a 50 kg si somministrano 5 mg, se invece è compreso fra 50 e 100 kg allora se ne iniettano 7,5 mg, sopra i 100 kg se ne forniscono 10 mg. Il farmaco è controindicato se eGFR < 30 ml/min e se questa è compresa fra 30 e 50 ml/min si riduce la dose al 50%.

Monitoraggio

Per verificare l'adeguatezza della terapia con UFH si richiede l'aPTT, che per essere terapeutico deve rientrare nel range di 60-90 secondi, o più in generale dovrebbe risultare 1,5-2,5 volte il valore normale.

La terapia con LMWH generalmente non richiede monitoraggio, ma in caso di necessità si valuta l'attività anti-Fattore Xa, parametro che misura indirettamente la eparinemia. Il prelievo deve essere eseguito 4-6 ore dopo la somministrazione di LMWH, ovvero al picco teorico della concentrazione ematica, al fine di esaminarne il corretto dosaggio. Questo test può essere eseguito anche nel caso in cui il paziente sia trattato con UFH, in modo particolare nei soggetti che non rispondono secondo quanto atteso alla terapia o nel caso in cui il risultato dell'aPTT non sia risolutivo.

Effetti collaterali

L'effetto collaterale più probabile in corso di terapia eparinica è l'evento emorragico, che avviene nel momento in cui il farmaco sia sovradosato o nel caso in cui il paziente abbia un'insufficienza renale tale da impedire la clearance del farmaco, portando conseguentemente all'accumulo dello stesso nel circolo ematico.

Un altro effetto collaterale temibile è la trombosi da trombocitopenia indotta da eparina (heparin-induced thrombosis – HIT), una delle più comuni e potenzialmente devastanti reazioni a farmaci di tipo immunomediato: in questo caso, paradossalmente, il rischio per il paziente è legato a fenomeni trombotici e non emorragici. UFH è la causa più frequente di HIT, invece LMWH e Fondaparinux la causano raramente⁵.

Sono riconosciuti due tipi di HIT:

- tipo I: è la forma più comune, caratterizzata da piastrinopenia moderata (raramente la conta piastrinica scende sotto $100.000/\text{mm}^3$), con esordio precoce ed è reversibile, senza necessità di sospendere il trattamento eparinico. Le complicazioni tromboemboliche sono rare.
- tipo II: meno frequente, ha un'insorgenza più tardiva, a circa 5-10 giorni dall'inizio della terapia e non regredisce spontaneamente nemmeno dopo la sospensione del farmaco. La gravità dipende sia dalla piastrinopenia, con conta $<100.000/\text{mm}^3$, sia dal quadro clinico contrassegnato da trombosi arteriose periferiche, ischemia miocardica e cerebrale, TVP che può potenzialmente causare EP.

La HIT I ha eziopatogenesi sconosciuta, probabilmente non autoimmune ma ascrivibile piuttosto al ruolo proaggregante delle piastrine in pazienti nei quali vi sia stata una precedente attivazione piastrinica in sé, con un conseguente aumentato sequestro a livello splenico.

La HIT II è determinata dalla presenza di anticorpi prevalentemente della classe IgG diretti contro il complesso eparina-platelet factor 4 (PF4). Il PF4 è una piccola proteina tetramericata carica positivamente la cui funzione fisiologica non è completamente nota e che si trova nei granuli α delle piastrine. Durante l'attivazione piastrinica il PF4 viene rilasciato nel plasma e si lega all'eparina, carica negativamente; il farmaco determina un cambio conformazionale in PF4, il quale espone antigeni prima non visibili, i quali determinano la formazione di anticorpi contro questo nuovo epitopo. Il neo-complesso formato da eparina, PF4 e anticorpi si lega ai recettori piastrinici determinandone l'attivazione ed il rilascio di fattori proaggreganti, in più il complesso stesso attiva i monociti e le cellule endoteliali accelerando la produzione di trombina tramite l'espressione del fattore tissutale. Si avrà quindi un'amplificazione tale del segnale tale da determinare la patologia trombotica, con ovvie ripercussioni cliniche. La trombocitopenia riscontrata all'emocromo in questi casi deriva dal fatto che le piastrine sono sequestrate nei complessi con eparina-PF4 e poi eliminate dai macrofagi del sistema reticolo-endoteliale⁶.

Effetti collaterali più rari e per i quali il meccanismo fisiopatologico non è ben chiaro sono osteoporosi (soprattutto nel caso di terapia prolungata), ipoaldosteronismo, iperkaliemia e reazioni di ipersensibilità.

Controindicazioni

Controindicazioni assolute alla terapia eparinica sono rappresentate da trombocitopenia severa, anemia severa, sindromi emorragiche in atto, pregresse reazioni di ipersensibilità alla somministrazione del farmaco.

Inoltre la somministrazione di LMWH è controindicata in caso di IRC al V stadio (eGFR < 15 ml/min), condizione in cui invece è possibile somministrare UFH oppure utilizzare gambaletti a compressione pneumatica intermittente. Questo perché LMWH viene eliminata prevalentemente per via renale, tramite un meccanismo non saturabile, invece UFH è eliminata mediante un meccanismo rapido e saturabile, grazie al legame dell'eparina con le cellule del sangue ed endoteliali e da un meccanismo renale lento, non saturabile, dose-indipendente che entra in gioco quando il primo si satura.

2.2.2 Fondaparinux

Il Fondaparinux (Arixtra) è un farmaco anticoagulante costituito unicamente dal pentasaccaride che determina il cambio conformazionale di AT III e ne favorisce il legame con il Fattore Xa.

Viene somministrato unicamente per via sottocutanea; può essere somministrato sia a scopo profilattico che terapeutico, la differenza sta nel dosaggio che varia a seconda del peso corporeo del paziente. L'iniezione va eseguita ogni 24 ore, e questo prolunga il ricovero ospedaliero nel caso in cui si debbano eseguire altre procedure per le quali è necessario interrompere la somministrazione del farmaco anticoagulante. Per monitorare i livelli di Fondaparinux ematici è possibile eseguire il test dell'attività anti-Fattore Xa, così come per LMWH.

Tale farmaco viene utilizzato soprattutto nel trattamento delle TVS e delle sindromi coronariche acute (SCA), inoltre può essere utilizzato in pazienti con pregressa HIT.

Le controindicazioni e gli effetti collaterali sono gli stessi di LMWH.

2.2.3 Farmaci antagonisti della vitamina K

In questa categoria di farmaci il più conosciuto e utilizzato è il Warfarin (Coumadin), il quale agisce inibendo la subunità 1 del complesso della vitamina K-epossido reductasi (gene *VKORC1*), ostacolando quindi la conversione dell'epossido della vitamina K (forma ossidata) nella sua forma ridotta. In questo modo, mancando la vitamina K, cofattore dell'enzima γ -glutamyl-carbossilasi, non è possibile carbossilare e quindi determinare il passaggio da pro-zimogeni a zimogeni dei fattori della coagulazione di produzione epatica (Fattori II, VII, IX, X) perciò si blocca in principio la via estrinseca e comune della cascata coagulativa.

Modalità di somministrazione e monitoraggio

Il farmaco viene assunto per via orale e il dosaggio varia da persona a persona: l'obiettivo è quello di mantenere il parametro INR in un range adeguato alla patologia di base, per esempio se il soggetto ha una TVP o la fibrillazione atriale (FA) allora l'INR dovrà essere compreso fra 2 e 3, invece se il paziente è portatore di valvola cardiaca meccanica l'INR dovrà essere compreso fra 2,5 e 3,5. Tale parametro va monitorato periodicamente in modo da aggiustare il dosaggio nel caso in cui si dovessero riscontrare alterazioni all'esame di laboratorio. Particolarmente importante è il Coumadin per il trattamento delle trombosi in pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, per la quale i nuovi anticoagulanti orali si sono dimostrati inefficaci.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali si manifestano nel momento in cui si assume una dose troppo elevata di Coumadin, aumentando l'INR e incrementando il rischio di emorragia; tipicamente il paziente riferisce gengivorragia, perdita di sangue nasale o anale, possono comparire anche piccole ecchimosi sulla pelle in seguito a traumi di modesta entità, ma talvolta il sanguinamento è più copioso. In questi casi o si smette

di assumere il farmaco o si somministrano delle gocce di vitamina K, la quale è in grado di ripristinare la cascata coagulativa.

Controindicazioni

Le controindicazioni sono le stesse viste per UFH e LMWH, in più il Coumadin non può essere somministrato alle donne in gravidanza perché teratogeno o comunque compromette la crescita fetale. È necessario prestare attenzione nel caso in cui si assumano farmaci antagonisti della vitamina K e farmaci antibiotici, antivirali, antifungini, antiparassitari, antiinfiammatori, antidepressivi, antiepilettici, chemioterapici e molti altri per le numerose interazioni farmacologiche esistenti fra le varie classi di farmaci.

2.2.4 Nuovi anticoagulanti orali (NAO)

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono la nuova frontiera della terapia anticoagulante, in quanto rappresentano una svolta nei confronti dei precedentemente citati farmaci. Fra i NAO rientrano:

- Dabigatran (Pradaxa)
- Rivaroxaban (Xarelto)
- Edoxaban (Lixiana)
- Apixaban (Eliquis)

Tutti questi sono inibitori diretti del Fattore Xa, eccezion fatta per Dabigatran che inibisce l'attività della trombina.

Modalità di somministrazione e durata terapia

Per ogni tipo di NAO esistono più dosaggi prefissati e lo specialista decide quale prescrivere in base alla funzionalità renale ed epatica, l'età e le esigenze di ogni paziente.

Per quanto riguarda la terapia di TVP/EP si somministra:

- Rivaroxaban, di cui bisogna assumerne una dose di carico di 15 mg per due volte al giorno per tre settimane, poi si prosegue con 20 mg per una volta al

giorno. Se eGFR è compresa fra 30 e 50 ml/min si somministrano 15 mg una volta al giorno dopo la dose di carico.

- Apixaban, prescritto solo se eGFR > 15 ml/min. Bisogna assumere una dose di carico di 10 mg per due volte al giorno per una settimana, poi si prosegue con 5 mg per due volte al giorno. Se eGFR è compresa fra 30 e 50 ml/min si dimezza la dose già a partire dalla dose di carico.
- Dabigatran, prescritto solo se eGFR > 30 ml/min. Si inizia somministrando LMWH per cinque giorni, poi si passa a 150 mg per due volte al giorno oppure a 110 mg per due volte al giorno se il soggetto ha più di 80 anni o se presenta una IRC di grado lieve/moderato.
- Edoxaban, prescritto solo se eGFR > 50 ml/min. Si inizia somministrando LMWH per cinque giorni, poi si passa a 60 mg per una volta al giorno. Si assumono 30 mg per una volta al giorno se eGFR è compresa fra 15 e 50 ml/min o se il paziente pesa meno di 60 kg.

Monitoraggio

I NAO non necessitano di monitoraggio periodico, così come previsto per i farmaci antagonisti della vitamina K: è sufficiente eseguire una o due volte l'anno gli esami ematici standard tra cui emocromo, transaminasi, creatinina. Il piano terapeutico per tali farmaci va rinnovato ogni 6-12 mesi a seconda della patologia di base e per poterlo rinnovare lo specialista ha bisogno di conoscere questi parametri perché i NAO possono determinare anemia e piastrinopenia, vengono metabolizzati a livello epatico ed hanno una clearance renale.

Effetti collaterali

I NAO aumentano il rischio emorragico di base a carico di diversi organi e tessuti, rischio che comunque è notevolmente ridotto rispetto a quello che può essere causato dagli anticoagulanti precedentemente citati. Altri effetti collaterali sono reazioni allergiche, prurito, eruzioni cutanee, nausea e altri disturbi gastrointestinali, anemia e alterazioni della funzionalità epatica.

Controindicazioni

Le controindicazioni generali sono le stesse viste per gli altri farmaci anticoagulanti, inoltre i NAO non possono essere prescritti alla donna in gravidanza, durante il puerperio, in chi ha ricevuto diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, pazienti con IRC al V stadio, con insufficienza epatica gravi e portatori di valvole cardiache meccaniche o in caso di paziente con FA e valvulopatia clinicamente rilevante.

Tali farmaci non vanno somministrati a pazienti in terapia con antivirali, con antiepilettici, a meno che non si tratti del Levetiracetam, a causa delle interazioni farmacologiche: esse sono dovute alle proprietà farmacocinetiche dei NAO, in quanto, essendo substrati di trasportatori di efflusso come la glicoproteina-P e parte di loro richiede un metabolismo ad opera del CYP3A4, risentono dell'azione di altri farmaci induttori o inibitori della glicoproteina-P o del CYP3A4⁵.

2.3 Infezione SarS-CoV-2

Nel mese di Dicembre 2019 a Wuhan, nella provincia cinese di Hubei, è stato dato l'allarme della diffusione di una patologia da Coronavirus, definito poi COVID-19. Il giorno 11 Febbraio 2020 tale virus è stato rinominato "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", quello che oggi viene chiamato Sars-CoV-2, per il quale, il giorno 11 Marzo 2020 la World Health Organization ha dichiarato la pandemia globale.

Sars-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento che probabilmente origina dai pipistrelli e può essere trasmesso per via aerea attraverso le gocce di Flugge, ma anche tramite contatto con superfici infette sulle quali il virus può sopravvivere fino a 24-72 ore.

I pazienti con l'infezione virale sono generalmente asintomatici, altri riportano febbre, tosse, stanchezza, dispnea, diarrea, cefalea e mialgie; altri sintomi possono essere iposmia o anosmia, disgeusia o ageusia. Nei casi più severi si riscontrano tachipnea (>30 atti respiratori al minuto), saturazione dell'ossigeno (O₂) arterioso <

93% a riposo, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg. Quest'ultimo parametro può progressivamente peggiorare determinando la comparsa di sindrome da distress respiratorio acuto, shock settico, acidosi metabolica e ipercoagulopatia, arrivando anche al decesso.

Tali manifestazioni cliniche, così come l'imaging e i parametri clinici alterati, variano a seconda dell'evoluzione globale della pandemia e in più dipendono dalla severità dell'infezione. A livello ematico le alterazioni date da COVID-19 sono trombocitopenia ed aumento dei livelli di D-dimero che sono associati ad una maggiore necessità di ventilazione meccanica, accesso alle terapie intensive e ad una maggiore mortalità.

Il virus riesce ad infettare le cellule legandosi all'enzima ACE2, espresso sulle cellule alveolari polmonari, cardiomiociti, cellule endoteliali vascolari e altre. La replicazione virale determina il richiamo di cellule infiammatorie, con conseguente apoptosi endoteliale ed eventi microvascolari protrombotici, i quali determinano sequele cliniche nei pazienti con COVID-19⁷.

Una percentuale compresa fra il 20% e il 50% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19 presentano alterazioni ai parametri coagulativi, gli stessi che si riscontrano anche nella diagnosi di CID a cui può evolvere la coagulopatia da COVID-19 nei casi più gravi, ma generalmente quest'ultima è caratterizzata da elevati livelli di D-dimero, fibrinogeno e Fattore VIII, accorciamento di aPTT e un elevato punteggio allo score per la coagulopatia indotta da sepsi (SIC score⁸). Tale score, ideato dal Dr. Toshiaki Iba, permette di calcolare il rischio di mortalità a 28 giorni considerando il valore di INR, la conta piastrinica e la valutazione a sequenziale del danno d'organo (SOFA a 4 parametri); uno score ≥ 4 è diagnostico per coagulopatia indotta da sepsi e può essere utilizzato anche in caso di infezione da COVID-19.

Categoria	Parametro	SIC score		
		Punteggio 0	Punteggio 1	Punteggio 2
Tempo di protrombina	PT-INR	≤1.2	>1.2	>1.4
Coagulazione	Conta piastrinica (10 ⁹ /l)	≥150	<150	<100
SOFA totale*	SOFA score*	0	1	≥2

INR, international normalized ratio; PT, tempo di protrombina; SIC, coagulopatia indotta da sepsi; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.
*Somma di 4 item (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascolare, SOFA epatico, SOFA renale).
Adattata da Iba et al.³⁶

Figura 8. SIC score: criteri per la diagnosi di coagulopatia indotta da sepsi.

Alcuni studi hanno inoltre evidenziato come i pazienti con COVID-19 con insufficienza respiratoria acuta, e quindi coloro che necessitano del ricovero in Unità di Terapia Intensiva (UTI), presentino una severa ipercoagulabilità invece che una coagulopatia da consumo. Inoltre SARS-CoV-2 sembra promuovere una massiva produzione e deposizione di fibrina a livello alveolare e negli spazi interstiziali polmonari che, insieme alla presenza di trombosi microcircolatoria, contribuisce al peggioramento della funzionalità respiratoria, ad una peggior prognosi e conseguentemente all'aumento della mortalità^{9,10}. In particolare è stato riportato che l'incidenza di eventi tromboembolici in questi pazienti ricoverati in reparto medico vari dal 20% al 69%, e uno studio afferma che tali riscontri determinino un aumento del rischio di mortalità di 2,4 volte^{11,12}.

Sono stati proposti numerosi meccanismi di induzione della trombosi da parte del virus, come ad esempio infiammazione sistemica, endotelite, attivazione del sistema del complemento e, dal punto vista molecolare, aumento delle molecole implicate nei processi infiammatori¹³.

Nei pazienti COVID-19 positivi ricoverati in reparti internistici e nelle UTI è stata riscontrata un'elevata incidenza di eventi trombotici, sia arteriosi che venosi, la cui modalità di insorgenza è ancora parzialmente nota, in più sembra che questi eventi siano fortemente associati alla mortalità di questi soggetti¹⁴.

2.4 Background scientifico

Sono stati condotti numerosi studi sull'impatto della terapia anticoagulante assunta da pazienti con COVID-19 per quanto riguarda la riduzione del rischio di mortalità. Nel 2020 non vi erano ancora dati sufficienti per stabilire linee guida che indicassero se somministrare e a quale dosaggio un farmaco anticoagulante, per cui in attesa di studi rigorosi al riguardo, alcuni esperti si sono chiesti se la terapia anticoagulante domiciliare potesse ridurre la mortalità in pazienti con COVID-19.

2.4.1 Terapia anticoagulante nei pazienti ricoverati in reparto internistico

Sebbene certi studi riportino come la somministrazione di un dosaggio terapeutico di farmaci anticoagulanti possa essere utile nei pazienti con forme severe di Sars-CoV-2⁸, la somministrazione continuativa di questi farmaci non si è dimostrata protettiva per ridurre le complicanze e la mortalità da COVID-19¹². L'assunzione in cronico di farmaci anticoagulanti orali si è dimostrata utile nel ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause in pazienti COVID-19 ricoverati in reparto medico, in particolare è stato osservato nei pazienti con più di 65 anni a cui era stata prescritta la terapia per FA prima di contrarre l'infezione, rispetto a pazienti che non assumevano la terapia. In tali pazienti, proprio perché a maggior rischio di decesso in quanto generalmente più anziani e con maggiori fattori di rischio cardiovascolari, la terapia in cronico incide sulla mortalità per tutte le cause come appena citato¹⁵. Queste osservazioni sono state confermate successivamente, tramite uno studio osservazionale retrospettivo con un maggior numero di soggetti, per cui è stato osservato che la terapia domiciliare con farmaci anticoagulanti orali, assunta per qualsiasi patologia, è protettiva nel caso in cui il paziente dovesse contrarre l'infezione COVID-19, indipendentemente dalla somministrazione di anticoagulanti in regime ospedaliero e a prescindere dallo stadio e dal decorso della patologia virale. In particolare, i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali hanno un miglior outcome per quanto riguarda il rischio di decesso per tutte le cause e la combinazione di morte o emorragia intracerebrale e di morte o evento trombotico. Da sottolineare come età e sesso maschile incidessero sulla peggior prognosi in tutti gli endpoint dello studio¹⁶.

Non solo la terapia cronica con farmaci anticoagulanti orali, ma anche la somministrazione di un dosaggio profilattico di eparina entro 24 ore dall'ingresso in reparto medico in pazienti COVID-19, non in trattamento con farmaci anticoagulanti da almeno 30 giorni, si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di decesso del 27% a 30 giorni dall'accesso alla struttura ospedaliera senza determinare un aumento del rischio emorragico; tale beneficio è stato particolarmente evidente nei pazienti non trasferiti in UTI entro le 24 ore dall'accesso in ospedale. Inoltre da studi sperimentali sembra che l'eparina sia in grado di inibire il legame della proteina

spike di COVID-19, suggerendo quindi un possibile effetto anti-infiammatorio del farmaco stesso e questo potrebbe, almeno in parte, spiegare il beneficio dato dalla precoce somministrazione di eparina a dosaggio profilattico¹⁷.

Confrontando invece l'outcome di pazienti COVID-19 positivi, a cui è stato somministrato per 30 giorni dall'ingresso in reparto internistico un dosaggio profilattico di eparina e quelli a cui è stato somministrato un dosaggio terapeutico di eparina o Rivaroxaban (a seconda della stabilità clinica dei pazienti), secondo uno studio randomizzato, si è osservato che la dose terapeutica non porta a benefici maggiori rispetto al dosaggio profilattico. Anzi, alla dose terapeutica sono correlati un maggior numero di eventi emorragici, sconsigliando quindi l'uso routinario di farmaci anticoagulanti a dose terapeutica in pazienti che presentano solo tale infezione virale, in assenza di altre indicazioni per l'utilizzo di questa classe farmaceutica¹⁸.

Per quanto riguarda i pazienti con COVID-19 moderatamente severo e livelli di D-dimero superiori alla norma, è stato osservato che il trattamento con eparina a dosaggio terapeutico non riduce l'incidenza dell'outcome combinato per rischio di decesso a 28 giorni, inizio della ventilazione meccanica o trasferimento in UTI rispetto ai pazienti che ricevevano una dose profilattica. È stato notato però che il dosaggio terapeutico di eparina riduce il rischio mortalità per tutte le cause del 78%. Bisogna considerare che in questo studio che l'età media era di 60 anni, i partecipanti avevano un BMI medio di 30 kg/m² e che il 60% dei partecipanti era di sesso maschile¹⁹.

Se si considera invece come outcome la prevenzione del rischio tromboembolico e la mortalità per tutte le cause, sembra che il dosaggio terapeutico di eparina abbia effetto positivo sui pazienti COVID-19 con livelli di D-dimero 4 volte superiori rispetto al limite superiore, rispetto a coloro che hanno ricevuto la dose profilattica standard²⁰.

Per avere una validità superiore per quanto riguarda ciò che è appena stato riportato, si cita una metanalisi che aveva come obiettivo quello di determinare l'effetto della somministrazione di eparina a dosaggio terapeutico nei soggetti ricoverati in reparto ospedaliero. Gli autori concludono consigliando la somministrazione di dosaggi terapeutici di eparina ai pazienti con COVID-19

moderatamente gravi, in quanto tale farmaco è in grado di ridurre il rischio composto da decesso o inizio della ventilazione meccanica e da decesso o evento trombotico; non incide significativamente sulla riduzione del rischio di morte per tutte le cause. Tali benefici non sono stati evidenziati nei pazienti gravi con COVID-19 ricoverati in UTI, probabilmente perché trovandosi in uno stato così severo, l'eparina non è in grado di alterare la cascata di danno endoteliale e tromboinfiammazione microvascolare, sottolineando quindi l'importanza di una precoce somministrazione del farmaco anticoagulante. In entrambi i gruppi si è evidenziato come l'eparina a dosaggio terapeutico sia in grado di prevenire gli eventi trombotici senza un significativo aumento di eventi emorragici²¹.

2.4.2 Terapia anticoagulante e antiaggregante

Considerando lo stato di ipercoagulabilità riscontrata in pazienti con COVID-19, si è pensato che oltre ai farmaci anticoagulanti potessero essere utili nel trattamento delle complicanze trombotiche anche i farmaci antiaggreganti. La terapia antiaggregante, assunta dai pazienti a domicilio per svariati motivi, si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità intra-ospedaliera dei pazienti ricoverati con l'infezione virale suddetta rispetto ai pazienti che non la assumevano, a prescindere dal tipo di antiaggregante assunto, anche se la maggior parte dei partecipanti era trattata con Aspirina²².

La terapia con Aspirina al dosaggio di 150 mg durante il ricovero ospedaliero invece, non ha dato beneficio per quanto riguarda la riduzione della mortalità a 28 giorni o il rischio di progressione ad una ventilazione meccanica invasiva o il decesso, ma sembra essere associata alla più precoce dimissione dei pazienti rispetto alla terapia con eparina standard, anche se si è evidenziata una differenza di un solo giorno tra i due gruppi. Pur trattandosi di minime percentuali, la somministrazione aggiuntiva di Aspirina al trattamento standard si è rivelata utile nel prevenire eventi tromboembolici al costo però di un maggior rischio emorragico²³.

2.4.3 Evidenze al follow-up post dimissione dai reparti internistici

Oltre a capire l'effetto dei farmaci anticoagulanti in pazienti COVID-19 ricoverati in reparto ospedaliero, si è pensato che questi potessero essere utili anche nel periodo seguente alla dimissione degli stessi. Effettivamente la tromboprofilassi con Rivaroxaban al dosaggio di 10 mg al giorno si è rivelata utile in termini di prevenzione per gli eventi trombotici e di riduzione della mortalità per tutte le cause rispetto alla mancata somministrazione di farmaco anticoagulante per 35 giorni dopo la dimissione. I pazienti arruolati in questo studio randomizzato avevano un'età media di 57 anni, un BMI medio di 29,7 kg/m², presentavano una clearance della creatinina superiore a 30 ml/min ed erano ad alto rischio di comparsa di evento tromboembolico, quindi alla dimissione presentavano livelli di D-dimero superiori a 500 ng/ml; durante il ricovero ospedaliero sono stati trattati con dosaggio profilattico di UFH, LMWH o Fondaparinux, sia in reparto medico che in UTI²⁴.

2.4.4 Evidenze nei pazienti ricoverati in UTI

Come già esplicitato, le complicanze trombotiche, sia arteriose che venose, sono di frequente riscontro nei pazienti con COVID-19 ed in particolare sembra che gli eventi tromboembolici venosi siano quelli più frequentemente rilevati, specialmente nei pazienti con un grado severo di infezione, nei quali l'incidenza è stimata intorno al 28%²⁵.

Le considerazioni e le evidenze osservate sull'effetto del trattamento con farmaci anticoagulanti nei pazienti COVID-19 ricoverati in reparto medico sono diverse rispetto a quelli ricoverati UTI, infatti secondo la maggior parte degli studi la somministrazione di dosaggio terapeutico di eparina non riduce il rischio di comparsa di eventi tromboembolici, anzi determina un aumento del rischio emorragico nei pazienti ricoverati in UTI²⁰. Invece se si somministrano dosi sub-terapeutiche o profilattiche di eparina non si riscontra un aumento del rischio emorragico, ma allo stesso tempo non si è osservato un beneficio significativo del dosaggio sub-terapeutico rispetto a quello standard profilattico di eparina per quanto riguarda la prevenzione degli eventi trombotici arteriosi o venosi, trattamento con

ECMO o rischio di decesso entro 28 giorni dall'inizio della terapia ²⁶; alle stesse conclusioni si è arrivati nel caso in cui il follow-up si prolunghi a 90 giorni in pazienti non selezionati²⁷. Il tutto è stato validato da uno studio randomizzato, in cui gli autori esplicitano l'assenza di differenze clinicamente significative nel prevenire il decesso o l'evento trombotico entro i 30 giorni dalla somministrazione di dosi sub-terapeutiche o profilattiche di eparina, inoltre entrambi i dosaggi non sono correlati ad un evidente aumento del rischio emorragico ²⁸. Queste evidenze portano quindi a sconsigliare l'utilizzo routinario di eparina a dosaggi non profilattici nei pazienti ricoverati in UTI, come poi è stato riportato anche da un trial randomizzato²⁹.

2.4.5 Trombosi indotta da vaccino

La rapidità della diffusione del virus COVID-19 ha determinato una rapida spinta nell'elaborazione di un vaccino che potesse proteggere dallo sviluppo di un'infezione severa: sono stati prodotti sia vaccini a vettore virale, cioè AstraZeneca e Johnson and Johnson, sia con la tecnologia ricombinante a mRNA, ovvero Pfizer e Moderna. Non solo COVID-19 determina l'insorgenza della patologia trombotica, ma anche i vaccini a vettore virale sono stati correlati alla comparsa di trombosi dei seni venosi cerebrali con trombocitopenia (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT): nessun caso è stato riscontrato dopo la somministrazione di Pfizer e Moderna ha causato solo tre casi di trombosi dei seni cerebrale senza alterare la conta piastrinica. Il meccanismo fisiopatologico, seppur non ancora definito con certezza, sembra lo stesso descritto in corso di HIT di tipo II, solo che in questo caso non è eparina a legarsi a PF4, anche perché tutti i soggetti non erano mai stati trattati con questo farmaco, ma un polianione non ancora ben identificato presente nei vaccini AstraZeneca e Johnson and Johnson. Al momento non sono disponibili strategie per prevenire la comparsa di VITT, sembra che questa sia più frequente nelle donne in età fertile per cui si consiglia di somministrare solo Pfizer o Moderna a questa popolazione a rischio. La patologia viene trattata con dosi terapeutiche di farmaci anticoagulanti non eparinici e con immunoglobuline endovena⁶.

3. SCOPO DELLO STUDIO

La coagulopatia indotta dall' infezione da Coronavirus è un ben riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo di patologia trombotica e gli eventi tromboembolici sono comunemente riscontrati in soggetti con polmonite da Coronavirus.

La profilassi antitrombotica è generalmente raccomandata e utilizzata nei pazienti medici con immobilizzazione superiore ai 4 giorni.

L'obiettivo finale di questo studio è quello di valutare l'effetto dei dosaggi di terapia eparinica, utilizzata nella popolazione affetta da infezione COVID-19 ed ospedalizzata in reparti medici di terapia non intensiva, in termini di incidenza di eventi trombotici, trasferimento in unità di terapia intensiva/sub intensiva, decesso.

4. MATERIALI E METODI

Il nostro studio è stato ideato come uno studio osservazionale per valutare l'associazione tra dosaggi di profilassi antitrombotica (ENOXAPARINA 4000 UI/die) e dosaggi eparinici terapeutici (ENOXAPARINA al dosaggio di 100 mg/kg ogni 12 ore) o sub-terapeutici (2/3 della dose terapeutica) e l'insorgenza di tromboembolismo venoso, trasferimento in reparti di terapia sub-intensiva o intensiva e mortalità, in pazienti ricoverati in reparti internistici per polmonite COVID-19.

Il database del Centro per lo studio delle Malattie Trombotiche ed Emorragiche dell'Università di Padova che raccoglie i dati dei pazienti con infezione COVID-19 da Novembre 2020 ad Aprile 2021 è stato vagliato per identificare i pazienti, ricoverati in reparti internistici, che avessero sviluppato gli eventi sopra riportati in rapporto al regime eparinico utilizzato.

4.1 Partecipanti

Sono stati inclusi nello studio 284 pazienti, con età compresa fra i 38 ed i 94 anni, che hanno contratto l'infezione COVID-19, confermata da un test di laboratorio molecolare, con una saturazione di ossigeno inferiore a 93% in aria ambiente e necessitanti di ricovero ospedaliero. I pazienti giungevano alla nostra osservazione tramite accesso al Pronto Soccorso dell'Azienda Università di Padova.

Come misure di esito dello studio sono state considerate l'insorgenza di eventi tromboembolici, la necessità di ventilazione non invasiva o invasiva, trasferimento in unità di terapia sub-intensiva o intensiva e morte.

Nei pazienti dello studio è stata effettuata una osservazione a uno e tre mesi dalla dimissione.

4.2 Variabili cliniche

In tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati valutati fattori di rischio cardiovascolare quali: età, fumo, dislipidemia, storia di diabete ed ipertensione. L'ipertensione è stata definita come valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg, valori di pressione diastolica ≥ 90 mmHg o l'uso di farmaci antiipertensivi. L'iperlipidemia è stata definita come valori di colesterolo totale ≥ 250 mg/dl e valori di trigliceridi superiori ai 220 mg/dl o l'uso di principi attivi impiegati nel trattamento delle iperlipidemie. Il diabete è stato considerato secondo le linee guida dell'Expert Committee on Diagnosis and Classification di questa patologia o l'uso di una dieta ipoglicemica o di farmaci antidiabetici. L'indice di massa corporea BMI è inoltre stato calcolato dividendo il peso, in chilogrammi, per il quadrato dell'altezza, in metri: con valore soglia del BMI di 25 kg/m² per il sovrappeso e 30 kg/m² per l'obesità.

4.3 Analisi statistica

Per studiare l'associazione tra il rischio trombotico, il trasferimento in unità di terapia sub-intensiva o intensiva, e la morte con i diversi dosaggi di terapia eparinica considerati nello studio abbiamo utilizzato il rischio relativo (RR), ossia un indice sinergico dato dal rapporto tra la prevalenza degli eventi presi in considerazione nei diversi gruppi di trattamento. L'interazione veniva considerata positiva se tale indice risultava maggiore di uno. Gli intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati con metodi standard. L'analisi statistica è stata fatta con il programma SpSS vers. 24. È stata inoltre valutata l'associazione tra il BMI, neoplasia attiva oppure pregressa e gli eventi presi in considerazione.

5. RISULTATI

5.1 Caratteristiche dei partecipanti allo studio

Duecentottantaquattro pazienti sono stati considerati ed inclusi nello studio. Centotrentacinque (48%) erano uomini e centoquarantanove (52%) donne con una età media di 73 e 80 anni rispettivamente (età media complessiva di 77 anni). Centotredici pazienti (40%) presentavano patologie cardiovascolari, 47 (17%) presentavano sindrome metabolica, 20 (7%) cancro attivo e 52 (18%) una patologia tumorale pregressa.

Tabella 1. Caratteristiche dei partecipanti allo studio.

	Maschi	Femmine	Totale
Numero pazienti	135 (48%)	149 (52%)	284
Età media	73	80	77
Patologie cardiovascolari	57	56	113 (40%)
Sindrome metabolica	26	21	47 (17%)
Neoplasia attiva	13	7	20 (7%)
Neoplasia pregressa	27	25	52 (18%)

5.2 Risultati nei pazienti partecipanti allo studio

Dosi profilattiche di eparina sono state utilizzate in 202 pazienti, dosi sub-terapeutiche o terapeutiche in 47 e in 35 pazienti non è stata praticata alcuna terapia eparinica.

Nel gruppo dei pazienti in profilassi eparinica si sono manifestati quindici eventi trombotici [6 trombosi venose profonde (di cui 4 interessanti il circolo distale), 4 infarti miocardici, 5 eventi ischemici cerebrali]. Nel gruppo dei pazienti in trattamento eparinico a dosaggio terapeutico o sub-terapeutico si sono manifestati tre eventi

trombotici [una trombosi venosa profonda interessante il circolo distale, 2 infarti miocardici]. Il RR è risultato essere di 1.16 (95% CI 0.32–4.2).

Nel gruppo dei 35 pazienti a cui non è stata effettuata alcuna terapia eparinica si sono manifestati tre eventi trombotici [una trombosi venosa profonda e due infarti miocardici]. Il RR è risultato essere di 1.32 (95% CI 0.28-6.2).

Ventisette pazienti nel gruppo in profilassi eparinica sono deceduti contro tre nel gruppo di trattamento eparinico a dosaggio terapeutico o sub-terapeutico. Il RR è risultato essere di 1.97 (95% CI 0.62-6.2).

Sei pazienti sono deceduti nel gruppo in cui non era stato praticato alcun trattamento eparinico. Il RR è risultato essere di 2.44 (95% CI (0.65-9.1).

Sanguinamenti maggiori sono avvenuti nell'11% dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento eparinico a dosaggio terapeutico contro il 5% dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento eparinico a dosi profilattiche.

Tabella 2. Outcomes dei partecipanti allo studio in base ai dosaggi di eparina somministrati.

	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR	No eparina	RR
Numero pazienti	202	47	/	35	/
Eventi trombotici	15	3	1.16 (95% CI 0.32–4.2)	3	1.32 (95% CI 0.28-6.2)
Sanguinamenti maggiori	10 (5%)	5 (11%)	/	0	/
Trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva	64	8	1.65 (95% CI 0.8-3.2)	9	1.41 (95% CI 0.6-3.3)
Numero decessi	27	3	1.97 (95% CI 0.62-6.2)	6	2.44 (95% CI 0.65-9.1)

5.3 Risultati nei pazienti trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva

Ottantuno pazienti sono stati trasferiti in unità di terapia intensiva: 64 nel gruppo dei pazienti in trattamento eparinico a dosi profilattiche, 8 nel gruppo dei pazienti in trattamento eparinico a dosi terapeutiche o sub terapeutiche, 9 nel gruppo dei pazienti non sottoposti ad alcun trattamento eparinico. Il RR per trasferimento in unità di terapia intensiva è risultato essere di 1.65 (95%CI 0.8-3.2) e 1.41 (95% CI 0.6-3.3) rispettivamente. Di questi, 30 hanno sviluppato eventi trombotici.

Nel gruppo dei 64 pazienti in trattamento eparinico a dosi profilattiche 24 hanno sviluppato eventi trombotici (1 trombosi venosa profonda prossimale). Nel gruppo degli 8 pazienti in trattamento eparinico a dosaggi terapeutici o sub-terapeutici 4 hanno sviluppato eventi trombotici (1 trombosi venosa profonda prossimale). Il RR è risultato essere di 0.82 (95%CI 0.34-1.95).

Nel gruppo dei 9 pazienti in cui non è stata effettuata una terapia eparinica due hanno sviluppato due eventi trombotici (due trombosi venose profonde distali). Il RR è risultato essere di 0.54 (95% CI 0.12-2.4).

Quindici pazienti nel gruppo in trattamento eparinico a dosi profilattiche sono deceduti, uno nel gruppo dei pazienti in trattamento eparinico a dosi terapeutiche e 4 nel gruppo dei pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento eparinico. Il RR è risultato essere di 1.71 (95% CI 0.25-11.5) e 2.77 (95%CI 0.37-21).

Tabella 3. Outcomes dei pazienti poi trasferiti in terapia intensiva/sub-intensiva in base ai dosaggi di eparina somministrati.

	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica / sub-terapeutica di eparina	RR	No eparina	RR
Numero pazienti trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva	64	8	/	9	/
Eventi trombotici	24	4	0.82 (95% CI 0.34-1.95)	2	0.54 (95% CI 0.12-2.4)
Numero decessi	15	1	1.71 (95% CI 0.25-11.5)	4	2.77 (95% CI 0.37-21)

5.4 Risultati nei pazienti partecipanti allo studio in base al BMI

Abbiamo voluto considerare anche nei pazienti con un BMI indicativo di sovrappeso o obesità l'insorgenza di eventi tromboembolici, la necessità di ventilazione non invasiva o invasiva e trasferimento in unità di terapia sub intensiva o intensiva, e morte.

L'analisi è stata condotta su 197 pazienti: 83 con un BMI nella norma, 60 con sovrappeso e 54 con obesità.

Quattro eventi trombotici venosi profondi sono avvenuti nel gruppo dei pazienti con sovrappeso o obesità e due nel gruppo dei pazienti normopeso. Il RR è risultato essere di 1.44 (95%CI 0.3-8.0).

Tre eventi trombotici arteriosi (1 infarto miocardico, due eventi ischemici cerebrali) sono avvenuti nel gruppo dei pazienti con sovrappeso o obesità e cinque (3 infarti miocardici, 2 eventi ischemici cerebrali) nel gruppo dei normopeso. Il RR è risultato essere di 0.5 (95% CI 0.12-1.8).

Trenta pazienti nel gruppo dei pazienti con sovrappeso o obesità sono stati trasferiti in unità di terapia intensiva rispetto a 15 nel gruppo dei normopeso. Il RR è risultato

essere di 1.4 (95% CI 0.8-2.4). Cinque pazienti nel gruppo dei pazienti con sovrappeso o obesità sono deceduti e 5 nel gruppo dei normopeso. Il RR è risultato essere di 0.74 (95%CI 0.22-2.5).

Tabella 4. Outcomes nei partecipanti allo studio suddivisi in base al BMI.

	BMI <25 kg/m ²	BMI >25 kg/m ²	RR
Numero pazienti	83	114 (di cui 60 con BMI compreso fra 25 e 30 kg/m ² , 54 con BMI > 30 kg/m ²)	/
Eventi trombotici venosi	2	4	1.44 (95% CI 0.3-8.0)
Eventi trombotici arteriosi	5	3	0.5 (95% CI 0.12-1.8)
Trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva	15	30	1.4 (95% CI 0.8-2.4)
Numero decessi	5	5	0.74 (95%CI 0.22-2.5)

Cinquantacinque degli 83 pazienti normopeso hanno effettuato dosi profilattiche di eparina e 15 dosi terapeutiche.

Cinque eventi trombotici (3 IMA, 1 ictus, 1 TVP) sono avvenuti nel primo gruppo e 2 (1 ictus, 1 TVP) nel secondo per un RR di 0.7 (95% CI 0.15-3.3).

Dodici pazienti sono stati trasferiti ad unità di terapia intensiva/ sub-intensiva nel primo gruppo e 3 nel secondo gruppo per un RR di 1.07 (95% CI 0.34-3.4).

Cinque pazienti sono deceduti nel primo gruppo e nessuno nel secondo per un RR di 1.3 (95% CI 0.2-10.6).

Tabella 5. Outcomes nei pazienti normopeso in base ai dosaggi di eparina somministrati.

Totale 83 pazienti	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR
Numero pazienti	55	15	/
Eventi trombotici	5	2	0.7 (95% CI 0.15-3.3)
Trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva	12	3	1.07 (95% CI 0.34-3.4)
Numero decessi	5	0	1.3 (95% CI 0.2-10.6)

Settantacinque dei 114 pazienti con sovrappeso oppure obesità hanno effettuato trattamento eparinico a dosi profilattiche e 23 a dosi terapeutiche/ sub-terapeutiche. Sei eventi trombotici (4 TVP, 1 ictus, 1 IMA) sono avvenuti nel primo gruppo e 1 (1 ictus) nel secondo per un RR di 1.8 (95% CI 0.23-14.1). Venticinque pazienti sono stati trasferiti in unità di terapia intensiva/ sub-intensiva nel primo gruppo e 5 nel secondo per un RR di 1.4 (95% CI 0.6-3.3). Quattro pazienti sono deceduti nel primo gruppo e 1 nel secondo per un RR di 1.22 (95% CI 0.14-10.4).

Tabella 6. Outcomes nei soggetti in sovrappeso e obesi in base ai dosaggi di eparina somministrati.

Totale 114 pazienti	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR
Numero pazienti	75	23	/
Eventi trombotici	6	1	1.8 (95% CI 0.23-14.1)
Trasferiti in terapia intensiva/ sub-intensiva	25	5	1.4 (95% CI 0.6-3.3)
Numero decessi	4	1	1.22 (95% CI 0.14-10.4)

5.5 Risultati nei pazienti neoplastici

Nel gruppo dei 20 pazienti con cancro attivo 17 hanno effettuato dosi profilattiche di eparina, 2 dosi terapeutiche o sub-terapeutiche.

Due eventi trombotici (2 IMA) sono avvenuti nel gruppo dei pazienti in profilassi eparinica per un RR di 0.32 (95% CI 0.04-2.5).

Nove pazienti sono stati trasferiti in unità di terapia intensiva/sub intensiva nel primo gruppo contro 1 nel secondo per un RR di 1.04 (95% CI 0.2-5.6); 2 pazienti sono deceduti nel primo gruppo per un RR di 0.32 (95% CI 0.04-2.5).

Tabella 7. Outcomes nei partecipanti allo studio con neoplasia attiva in base ai dosaggi di eparina somministrati.

Totale 20 pazienti	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR
Numero pazienti	17	2	/
Eventi trombotici	2	0	0.32 (95% CI 0.04-2.5)
Trasferimento in terapia intensiva/sub-intensiva	9	1	1.04 (95% CI 0.2-5.6)
Numero decessi	2	0	0.32 (95% CI 0.04-2.5)

Nel gruppo dei 52 pazienti con cancro pregresso 37 hanno effettuato dosi profilattiche di eparina e 9 dosi terapeutiche o sub-terapeutiche.

Tre eventi trombotici (3 TVP) sono avvenuti nel gruppo di pazienti in profilassi eparinica e due (2 IMA) nel gruppo di pazienti in trattamento anticoagulante a dosaggi terapeutici o sub terapeutici per un RR di 0.75 (95% CI 0.9-6.5).

Sei pazienti sono stati trasferiti in unità di terapia intensiva/sub intensiva nel primo gruppo contro 2 nel secondo per un RR di 0.7 (95% CI 0.2-3.3), 4 pazienti sono deceduti nel primo gruppo per un RR di 1.0 (95% CI 0.12-7.8).

Tabella 8. Outcomes nei partecipanti allo studio con neoplasia progressa in base ai dosaggi di eparina somministrati.

Totale 52 pazienti	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR
Numero pazienti	37	9	/
Eventi trombotici	3	2	0.75 (95% CI 0.9-6.5)
Trasferimento in terapia intensiva/sub-intensiva	6	2	0.7 (95% CI 0.2-3.3)
Numero decessi	4	0	1.0 (95% CI 0.12-7.8)

5.6 Evidenze al follow-up ad 1 e 3 mesi

Nell'osservazione ad un mese dal ricovero nel gruppo dei 111 pazienti in trattamento eparinico a dosi profilattiche 8 hanno avuto un altro ricovero ospedaliero rispetto a 3 nel gruppo di 36 pazienti in trattamento eparinico a dosaggi terapeutici. Il RR è risultato essere di 0.9 (95% CI 0.2-3.1).

Nove pazienti sono deceduti nel gruppo in trattamento eparinico a dosi profilattiche rispetto a 4 nel gruppo in trattamento eparinico a dosaggi terapeutici. Il RR è risultato essere di 0.7 (95%CI 0.2-2.3).

Tabella 9. Follow-up ad 1 mese dei partecipanti allo studio dimessi dai reparti internistici.

Follow-up ad 1 mese	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR
Numero pazienti	111	36	/
Nuovo ricovero	8	3	0.9 (95% CI 0.2-3.1)
Numero decessi	9	4	0.7 (95%CI 0.2-2.3)

Nell'osservazione a tre mesi dal ricovero nel gruppo dei 94 pazienti in trattamento eparinico a dosi profilattiche 5 hanno avuto un altro ricovero ospedaliero rispetto a 4 nel gruppo di 29 pazienti in trattamento eparinico a dosaggi terapeutici. Il RR è risultato essere di 0.42 (95% CI 0.1-1.4).

Sei pazienti sono deceduti nel gruppo in trattamento eparinico a dosi profilattiche rispetto a 3 nel gruppo in trattamento eparinico a dosaggi terapeutici. Il RR è risultato essere di 0.64 (95%CI 0.2-2.4).

Tabella 10. Follow-up a 3 mesi dei partecipanti allo studio dimessi dai reparti internistici.

Follow-up a 3 mesi	Dose profilattica di eparina	Dose terapeutica/ sub-terapeutica di eparina	RR
Numero pazienti	94	29	/
Nuovo ricovero	5	4	0.42 (95% CI 0.1-1.4)
Numero decessi	6	3	0.64 (95% CI 0.2-2.4)

6. CONCLUSIONI

Ciò che è emerso dall'analisi dei risultati ottenuti dal nostro studio è che i pazienti affetti da infezione COVID-19 ed ospedalizzati in reparti medici di terapia non intensiva o sub-intensiva e trattati con dosaggi di terapia eparinica a dosi profilattiche non dimostrano avere un rischio di sviluppare eventi trombotici superiore ai pazienti trattati con dosaggi di terapia eparinica terapeutici o sub-terapeutici (RR 1.16). Appare invece aumentato il rischio di trasferimento in unità di terapia intensiva (RR 1.65) e di decesso (RR 1.97); tale dato si conferma anche per i pazienti non sottoposti ad alcun trattamento eparinico (RR 1.41 e 2.44 rispettivamente).

Questi risultati corrispondono a quelli di altri studi presenti in letteratura sull'argomento che hanno evidenziato una possibile riduzione del rischio di trasferimento in unità di terapia intensiva e di morte nei soggetti trattati con trattamento eparinico a dosaggi terapeutici o sub terapeutici rispetto ai tradizionali dosaggi di profilassi^{16, 21}. Tale effetto non sembra mantenersi nei pazienti trasferiti in unità di terapia intensiva dove il RR di decesso (1.71) esprime una riduzione del possibile beneficio determinato da dosaggi di trattamento eparinico terapeutici o sub-terapeutici nel confronto dei dosaggi di profilassi^{27, 28, 29}.

Nel gruppo dei pazienti considerato per un BMI indicativo di sovrappeso oppure obesità i dati dello studio hanno evidenziato un possibile maggior rischio di questa popolazione, confrontata con pazienti normopeso, di sviluppare eventi trombotici venosi (RR 1.44) e di trasferimento in unità di terapia intensiva (RR 1.4), ma non di morte (RR 0.74).

I pazienti con sovrappeso oppure obesità che hanno effettuato terapia eparinica a dosaggi profilattici hanno mostrato un ulteriore aumento del rischio di sviluppare eventi trombotici rispetto a coloro che hanno effettuato trattamento eparinico a dosaggi terapeutici/ sub-terapeutici.

Nel gruppo di pazienti oncologici non si sono viste particolari differenze in termini di rischio trombotico, trasferimento in unità di terapia intensiva/ sub-intensiva e morte

nel gruppo in trattamento eparinico a dosaggi profilattici rispetto al gruppo in trattamento con dosaggi terapeutici/ sub-terapeutici.

Da notare come, nell'osservazione ad uno e a tre mesi dal ricovero per infezione COVID-19, i dosaggi di trattamento eparinico terapeutici o sub-terapeutici non sembrano determinare un beneficio clinico in termini di ri-ospedalizzazione o morte rispetto al trattamento eparinico a dosaggi profilattici.

I dati di questo studio sono riferiti ad una popolazione di soggetti ricoverati per infezione COVID-19 negli anni 2020-2021 in cui la campagna vaccinale doveva ancora essere completata in una grande parte della popolazione e l'uso di terapie mirate (come gli anticorpi monoclonali) non era sistematicamente utilizzato.

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Ernesto Damiani. Fisiopatologia generale per Medicina e Chirurgia. Prima edizione, Febbraio 2019, Cleup.
2. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo et al. Harrison's principles of internal medicine, 20th edition.
3. H. Cristian Pape (Autore), Armin Kurtz (Autore), Stefan Silbernagl et al. Fisiologia, IV edizione Edises.
4. <https://www.sdb.unipd.it/sites/sdb.unipd.it/files/Terapia%20della%20Trombosi%20Venosa%20Profonda.pdf>
5. Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor et al. Farmacologia generale e clinica, X edizione, Piccin- Nuova Libreria.
6. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, et al. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. *JAMA Cardiol.* 2021 Dec 1;6(12):1451-1460. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3444. PMID: 34374713.
7. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33243440; PMCID: PMC7605852.
8. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929. PMID: 32459046; PMCID: PMC7283841.
9. N. Tang, H.Bai, X.Chen, J.Gong, D.Li, Z.Sun, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, *J. Thromb. Haemost.* (2020). <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.

10. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr; 18(4):844-7.
11. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
12. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869. Epub 2020 May 27. PMID: 32320517; PMCID: PMC7264774.
13. D. Tremblay, M. van Gerwen, M. Alsen, S. Thibaud, A. Kessler, S. Venugopal, I. Makki, Q. Qin, S. Dharmapuri, T. Jun, S. Bhalla, S. Berwick, J. Feld, J. Mascarenhas, K. Troy, C. Cromwell, A. Dunn, W.K. Oh, L. Naymagon, Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score–matched cohort study, *Blood.* 136 (2020) 144–147, <https://doi.org/10.1182/blood.2020006941>.
14. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020 Jun;120(6):998-1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316063; PMCID: PMC7295272.
15. Denas G, Gennaro N, Ferroni E, et al. Reduction in all-cause mortality in COVID-19 patients on chronic oral anticoagulation: A population-based propensity score matched study. *Int J Cardiol.* 2021 Apr 15;329:266-269. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.024. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33309764; PMCID: PMC7833678.
16. Rieder M, Gauchel N, Kaier K, et al. Pre-medication with oral anticoagulants is associated with better outcomes in a large multinational COVID-19 cohort

- with cardiovascular comorbidities. *Clin Res Cardiol.* 2022 Mar;111(3):322-332. doi: 10.1007/s00392-021-01939-3. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546427; PMCID: PMC8453472.
17. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, Skanderson M, Brittain E, King JT Jr, Ho YL, Eden S, Kundu S, Lann MF, Greevy RA Jr, Ho PM, Heidenreich PA, Jacobson DA, Douglas IJ, Tate JP, Evans SJW, Atkins D, Justice AC, Freiberg MS. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021 Feb 11;372:n311. doi: 10.1136/bmj.n311. PMID: 33574135; PMCID: PMC7876672.
 18. Renato D. Lopes, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Remo H. M. Furtado et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial.
 19. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Jul 12:2021.07.08.21259351. doi: 10.1101/2021.07.08.21259351. Update in: *BMJ.* 2021 Oct 14;375:n2400. PMID: 34268513; PMCID: PMC8282099.
 20. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Feb 1;182(2):239. PMID: 34617959; PMCID: PMC8498934.
 21. Sholzberg M, da Costa BR, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Baumann Kreuziger L, Ní Áinle F, Almarshoodi MO, James PD, Lillicrap D, Carrier M, Beckett A, Fralick M, Middeldorp S, Lee AYY, Thorpe KE, Negri EM, Cushman M, Jüni P; RAPID Trial Investigators. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: A meta-analysis. *Res Pract Thromb*

- Haemost. 2021 Dec 17;5(8):e12638. doi: 10.1002/rth2.12638. PMID: 34977448; PMCID: PMC8681879.
22. Chow JH, Yin Y, Yamane DP, et al. Association of prehospital antiplatelet therapy with survival in patients hospitalized with COVID-19: A propensity score-matched analysis. *J Thromb Haemost.* 2021 Nov;19(11):2814-2824. doi: 10.1111/jth.15517. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34455688; PMCID: PMC8646433.
23. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022 Jan 8;399(10320):143-151. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01825-0. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800427; PMCID: PMC8598213.
24. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022 Jan 1;399(10319):50-59. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02392-8. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34921756; PMCID: PMC8673881.
25. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
26. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.
27. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the

- Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* 2022 Jan;122(1):131-141. doi: 10.1055/a-1485-2372. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33865239.
28. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34236768; PMCID: PMC8420176.
29. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34351722; PMCID: PMC8362592.