

Profilassi del TEV in pazienti ospedalizzati con COVID-19: one size fits all?

La coagulopatia in corso di COVID-19 è un aspetto particolarmente rilevante dell'evoluzione e della prognosi della malattia e le attuali strategie per prevenire gli eventi tromboembolici sono dibattute e altamente eterogenee. Le più recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'uso di eparina è associato ad una ridotta mortalità nei pazienti con COVID-19 tanto che la Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) raccomanda la tromboprofilassi farmacologica in tutti i pazienti che richiedono il ricovero ospedaliero per infezione da SARS-CoV-2 (1). Tuttavia, molti aspetti sono tuttora oscuri: per esempio, l'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19 non è chiara, in particolare nei soggetti sottoposti a tromboprofilassi; inoltre, non è noto se alcuni parametri clinico-biologici, come il D-dimero, possano prevedere il rischio di TEV e guidare la gestione della terapia profilattica. A questo proposito, un gruppo di ricercatori francesi ha indetto uno studio retrospettivo di coorte (2) il cui obiettivo era determinare la reale incidenza ed i fattori di rischio associati allo sviluppo di TEV nei pazienti con COVID-19, ricoverati in reparti medici ed in trattamento profilattico con enoxaparina ad un dosaggio basato sul peso (40 mg / giorno per BMI <30 kg/m², 60 mg / giorno per BMI da 30 a 40 kg / m² e 40 mg due volte al giorno per BMI > 40 kg/m²) durante tutta la durata della degenza. Tutti i pazienti inclusi sono stati sottoposti ad un ecocolordoppler degli arti inferiori alla dimissione ospedaliera, o prima se vi era il sospetto clinico di una trombosi venosa profonda (TVP); un'angio-TC toracica è stata eseguita nei casi in cui si sospettava un'embolia polmonare (EP). Dai risultati emerge come dei 71 pazienti inclusi, 16 hanno sviluppato un TEV (22,5%): una TVP è stata rilevata in 15 pazienti (21,1%) ed un' EP, di cui una fatale, in 7 (9,8%), nonostante un'adeguata tromboprofilassi. Le caratteristiche demografiche, le comorbidità, e la gravità delle manifestazioni cliniche del COVID-19, così come i markers di flogosi ed i parametri di funzionalità epatica e renale non differivano tra i pazienti con e senza TEV, mentre i livelli di D-dimero al basale erano significativamente più alti nei pazienti con TEV (p <0,001). In particolare, il valore predittivo negativo di livelli di D-dimero al basale <1,0 µg / ml era del 90% per il TEV e del 98% per l'EP, mentre il valore predittivo positivo per il TEV era rispettivamente del 44% e 67% per livelli di D-dimero ≥ 1,0 µg / ml e ≥ 3,0 µg / ml. Inoltre, nei pazienti in cui i livelli di D-dimero sono stati monitorati nel corso della degenza ospedaliera, l'associazione tra D-dimero e rischio di TEV aumentava se si prendeva in considerazione l'ultimo dosaggio disponibile prima dell'ecocolordoppler. Questi dati confermano le evidenze provenienti da studi precedenti condotti su pazienti con COVID-19 e ricoverati in ambiente intensivo (3) che mostravano un'alta incidenza di TEV nonostante una tromboprofilassi standard suggerendo che quest'ultima è probabilmente insufficiente per la prevenzione del TEV in questi pazienti. Inoltre, viene posto l'accento sul potenziale ruolo del D-dimero come strumento per predire il TEV, permettendo di suddividere i pazienti in categorie di rischio diverse al momento dell'ammissione in ospedale, prima dell'eventuale manifestazione clinica della TVP o dell'EP: infatti, un basso livello di D-dimero (<1,0 µg / ml) sembra avere un eccellente valore predittivo negativo mentre il rischio di TEV è sorprendentemente alto nei pazienti con livello di D-dimero ≥ 3,0 µg / ml. Questi dati, se confermati in studi prospettici più ampi, possono contribuire a modificare l'attuale approccio alla profilassi del TEV nel paziente ospedalizzato per COVID-19, suggerendo regimi di tromboprofilassi più aggressivi guidati dal livello di D-dimero, magari con dosaggi più elevati di eparina. A questo proposito, è stato recentemente approvato dall'AIFA uno studio multicentrico randomizzato italiano (il trial X-COVID-19), coordinato dall'Ospedale Niguarda, il cui obiettivo consiste nel confrontare l'efficacia e, soprattutto, la sicurezza della tromboprofilassi standard con un'eparina a basso peso molecolare (enoxaparina, 40 mg al giorno) con quelle di un dosaggio doppio dello stesso farmaco (enoxaparina, 40 mg due volte al giorno). Il parametro principale scelto per valutare l'efficacia è l'incidenza di TEV, mentre quello per valutare la sicurezza è l'incidenza di complicanze emorragiche. Lo studio X-COVID-19 coinvolgerà oltre 2.700 pazienti, ricoverati

in reparti non ad elevata intensità di cura, con conferma laboratoristica di infezione da SARS-CoV-2. I risultati di questo trial potranno cambiare definitivamente l'approccio alla profilassi del TEV nel paziente con COVID-19.

Bibliografia

1. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023-1026.
2. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:211-216.
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-147.