

Anticoagulanti e aspirina: quale impatto sulla prognosi dei pazienti con COVID-19?

Come è noto, le complicanze trombotiche, sia a carico del distretto arterioso che venoso, sono frequenti nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 tuttavia l'impatto della terapia antitrombotica sulla mortalità è incerto. Infatti, alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato tassi di mortalità più bassi in pazienti che assumevano anticoagulanti a dose terapeutica rispetto alla dose profilattica o nessuna terapia, mentre in altri trial questa differenza non è stata riscontrata. I dati dello studio randomizzato ACTIV-4a, recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, hanno mostrato che la somministrazione di eparina a dosaggio anticoagulante ha migliorato la prognosi nei pazienti non critici con COVID 19 ma non in quelli critici, rispetto all'uso di un dosaggio profilattico (1-2). Ad oggi, tuttavia, nessuno studio su larga scala ha confrontato gli effetti di un'anticoagulazione a dose intermedia rispetto a quella profilattica, né vi sono evidenze univoche sul ruolo che gli antiplastrinici possano rivestire in questo setting clinico, considerato l'impatto delle trombosi microvascolari e della disfunzione endoteliale, caratteristiche dei pazienti con COVID-19. Pertanto, un gruppo di ricercatori americani, coordinati da Matthew L. Meizlish, ha indetto uno studio (3) retrospettivo allo scopo di valutare l'impatto sulla mortalità intraospedaliera dei dosaggi profilattico o intermedio di anticoagulante e della terapia con aspirina rispetto a nessuna terapia in pazienti con COVID-19. Sono state analizzate due coorti separate di pazienti: (a) che hanno ricevuto un anticoagulante a dose intermedia o profilattica ("coorte anticoagulazione", N = 1624), o (b) che non erano in terapia antiaggregante domiciliare e hanno ricevuto aspirina in ospedale o nessuna terapia antiplastrinica ("coorte aspirina", N = 1956). L'outcome primario dello studio era rappresentato dall'incidenza cumulativa di morte intra-ospedaliera.

Sono stati arruolati 2785 pazienti, di cui il 58,4% (N = 1627) aveva più di 60 anni; il 13,8% (N = 383) è deceduto in ospedale, l'83,7% (N = 2330) è stato dimesso ed i restanti pazienti erano ancora ricoverati al momento dell'analisi dei dati. Tra le caratteristiche basali dei pazienti, l'età > 60 anni, il sesso maschile, l'obesità, ed il livello massimo di D-dimero durante il ricovero erano significativamente associati alla mortalità intraospedaliera, in linea con quanto osservato in precedenti studi. Per quanto riguarda l'impatto della terapia anti-trombotica, dai risultati emerge che, nella "coorte anticoagulazione", il dosaggio intermedio rispetto a quello profilattico di anticoagulante (eparina a basso peso molecolare o non frazionata) è stato associato ad un'incidenza significativamente più bassa di mortalità in ospedale (hazard ratio 0,518 [0,308-0,872]). Analogamente, nella "coorte aspirina", è stata registrata un'incidenza significativamente più bassa di decessi ospedalieri tra i pazienti che assumevano l'aspirina rispetto a nessuna terapia antiplastrinica (hazard ratio 0,522 [0,336-0,812]).

In conclusione, utilizzando un metodo di analisi dei dati molto rigoroso per ridurre i bias e considerare i possibili fattori di confondimento, gli autori hanno dimostrato un beneficio sulla mortalità dell'anticoagulazione a dose intermedia rispetto alla profilassi. Tuttavia, questo risultato è in contrasto con quanto emerge dai dati di due successivi trial randomizzati (4-5) che hanno coinvolto pazienti più gravi, ricoverati in terapia intensiva, a testimonianza dell'attuale difficoltà nel fornire, al momento, un'indicazione univoca sull'uso di dosi elevate di eparina nei pazienti con COVID-19. Viceversa, per quanto riguarda gli antiplastrinici, attualmente non vi sono indicazioni di consenso sul loro utilizzo nei pazienti con COVID 19 e questo studio rappresenta il primo trial su larga scala che esplori il potenziale effetto dell'aspirina in questo particolare setting clinico. Pertanto, questi dati, se confermati in successivi studi randomizzati *ah hoc*, potranno contribuire a modificare l'approccio terapeutico ai pazienti con COVID 19 mediante l'uso di un farmaco maneggevole, largamente disponibile, ed a basso costo.

Bibliografia

1. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-789.

2. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:790-802.
3. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021; 96:471–479.
4. 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;19:2225–2234.
5. INSPIRATION Investigators. 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 ;325:1620-1630.