

## **Covid-19: le fasi della malattia, la reazione infiammatoria dell'organismo e la trombosi**

Il decorso del Covid-19 nel paziente può essere sostanzialmente suddiviso in tre stadi:

Stadio 1, la fase iniziale dell'infezione: in questa fase il virus colonizza principalmente le vie aeree dell'ospite e si moltiplica ma il paziente spesso ha solamente sintomi lievi e non specifici, come febbre e tosse secca. È la fase virale della malattia che nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente a domicilio senza ricovero del paziente.

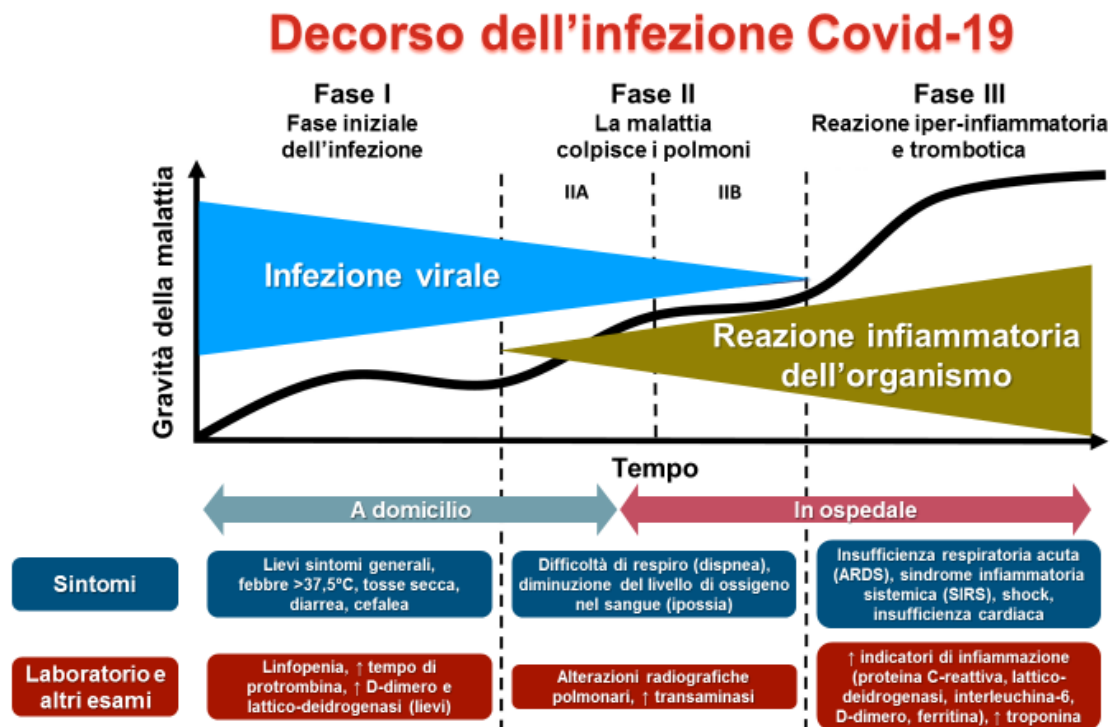
Stadio 2, la fase intermedia: se l'infezione non si risolve e la carica virale aumenta, il paziente sviluppa un'inflammatione polmonare caratterizzata da tosse, febbre e difficoltà respiratorie. In questa fase, il paziente deve essere monitorato molto attentamente ma nella maggior parte dei casi resta a domicilio finché i livelli di ossigeno nei tessuti rimangono sufficienti. In questa fase inizia a instaurarsi una reazione infiammatoria nell'organismo, che man mano assume un ruolo sempre più importante nel decorso della malattia.

Stadio 3, la fase avanzata: una parte minore dei pazienti Covid-19 entra purtroppo in stadio più avanzato dell'infezione in cui si manifesta uno stato di "iper-inflammatione" sistemica ("tempesta citochinica"). Questa è ovviamente la fase più critica dell'infezione e tra questi pazienti la frequenza di complicazioni letali è rilevante. Le complicazioni possono essere anche di natura sistemica, interessando apparati diversi da quello respiratorio, e il ruolo della coagulazione sistemica è sicuramente rilevante. La reazione infiammatoria e trombotica scatenata dall'infezione è l'elemento costitutivo dell'ultimo stadio nell'evoluzione del Covid-19.

Lo stato infiammatorio diffuso, caratteristico dello Stadio 3, è stato correlato a un processo di "ipercoagulazione" che potrebbe essere controllato dalla terapia anticoagulante. In questo contesto, l'eparina e in particolare le eparine a basso peso molecolare (EBPM), potrebbero essere

utili sia nella fase iniziale come trattamento profilattico nei pazienti con polmonite, sia negli stadi avanzati per contenere i fenomeni trombotici che si originano nella circolazione polmonare a seguito del peggioramento dello stato infiammatorio.

Inoltre, l'eparina e le EBPM potrebbero anche esercitare un effetto antinfiammatorio diretto inibendo alcune funzioni delle cellule del sangue, come le interazioni fra piastrine e globuli bianchi e le alterazioni dell'endotelio (rivestimento interno dei vasi), che svolgono un ruolo cruciale nella risposta infiammatoria.



Tratto da Hasan K. Siddiqi and Mandeep R. Mehra. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 Mar 20

Si capisce quindi come la reazione infiammatoria giochi un ruolo molto rilevante durante l'evolversi dell'infezione Covid-19 e come questo stato di iper-infiammazione sia strettamente



Direzione Medico Scientifica

collegato alle complicanze trombotiche. Da qui l'importanza dell'utilizzo di terapie anticoagulanti nei pazienti affetti da questa malattia, sia nel paziente ospedalizzato, ma anche nel paziente che si trova nelle fasi precoci dell'infezione, ancora a casa. È proprio qui che il medico di medicina generale può giocare un ruolo chiave nel migliorare la terapia e il decorso dell'infezione.

## **Covid-19 e coagulazione, il rischio di trombosi nel corso della malattia**

Il Covid-19 è una malattia virale caratterizzata prevalentemente da una patologia respiratoria con grave polmonite interstiziale. Tuttavia, a questo quadro tipico possono associarsi diverse complicanze extra-polmonari.

In particolare, Covid-19 può predisporre a malattie tromboemboliche sia venose che arteriose a causa dell'eccessiva infiammazione, del carente apporto di ossigeno ai tessuti (a causa della patologia polmonare) e dell'immobilizzazione cui i pazienti sono spesso costretti dalla malattia.

Inoltre, è stata descritta un'alterazione della coagulazione (coagulopatia) associata al Covid-19, che può aumentare ulteriormente il rischio di trombosi.

I pazienti con Covid-19 possono mostrare un marcato aumento degli indicatori di infiammazione e un'alterazione della funzione dell'endotelio (il rivestimento interno dei vasi) detta anche "disfunzione endoteliale". Questi fenomeni favoriscono la coagulazione del sangue e provocano l'attivazione delle piastrine, che, invece di circolare libere nel sangue, possono aggregarsi nel sangue stesso.

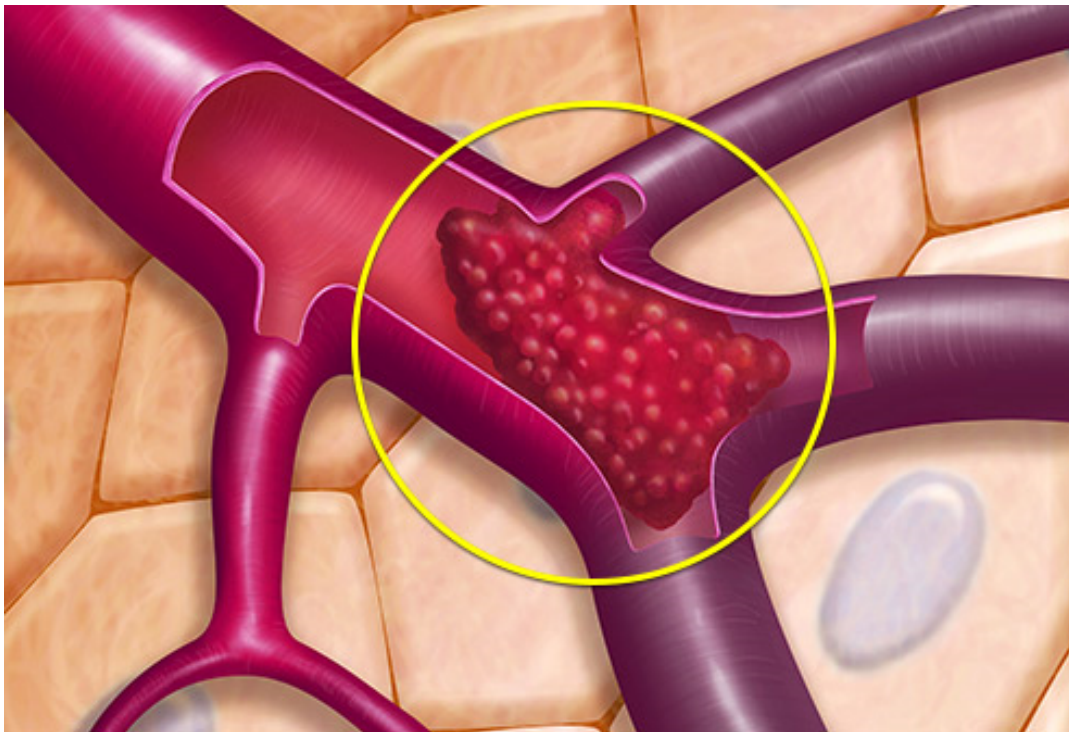
Aggregazione piastrinica e ipercoagulabilità sono alla base delle trombosi, delle microtrombosi e delle tromboembolie che possono colpire diversi organi nei pazienti con Covid-19 e causare conseguenze gravi o la morte.

I microtrombi circolando possono andare a bloccare i vasi sanguigni più piccoli e causare danni, anche gravi, a diversi organi, come polmone, cuore, rene, e causare la morte in una quota considerevole di pazienti.

Quindi è evidente che questa complicanza, che viene descritta come "coagulopatia associata al Covid-19", è uno degli aspetti chiave dell'evoluzione dell'infezione da coronavirus.

Il tasso di mortalità del Covid-19 in ospedale è alto (gli studi pubblicati hanno riportato valori molto differenti, dal 16% al 78% nei pazienti ricoverati).

Sono stati descritti diversi fattori associati ad un alto rischio di morte nei pazienti con Covid.19, in particolare comorbilità quali l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica e il diabete mellito.



Il rischio trombotico nei pazienti affetti da Covid-19 non si limita ai malati ricoverati, che si trovano in uno stato più avanzato dell'infezione, ma può essere elevato anche nel paziente con pochi sintomi che trascorre il periodo della malattia a casa. In questi casi è importante per il medico verificare se il paziente mostra determinati fattori di rischio, che aumentano la probabilità che nel suo sangue si sviluppino i trombi.

Al momento non si conosce la percentuale di pazienti domiciliati con Covid-19 in cui sono presenti questi fattori di rischio, ma sappiamo che la stessa infezione acuta, l'immobilità protratta e

determinate caratteristiche del paziente, come l'obesità, l'età avanzata o le cardiopatie, fanno aumentare il rischio di sviluppare i trombi.

Quindi è importante che il medico consideri anche questi rischi nei pazienti che sono a casa perché malati di Covid-19, e valuti l'opportunità di prevenire la formazione dei trombi con le adeguate terapie.

Dato l'alto rischio di tromboembolia e il ruolo della coagulopatia nell'evoluzione clinica dei pazienti con Covid-19, le attuali linee-guida raccomandano l'uso della tromboprofilassi, basata sull'impiego di farmaci antitrombotici-anticoagulanti. Questi farmaci agiscono principalmente opponendosi alla coagulazione del sangue, quindi rendono il sangue più fluido.

Tuttavia, il dosaggio ottimale di questi farmaci è ancora oggetto di discussione. È stata proposta la necessità di dosi di eparina più alte (cosiddette "dosi terapeutiche" o "sub-terapeutiche" o "intermedie") in alcune circostanze, e di dosi più basse (dosi "profilattiche") in altre. Vi è però una preoccupazione riguardo al rischio di sanguinamento associato alle dosi più alte.

Lo studio START-COVID-19 ha avuto, tra i suoi obiettivi, anche quello di descrivere le strategie terapeutiche utilizzate per la tromboprofilassi nei pazienti Covid-19 ricoverati negli ospedali italiani e di valutare la risposta dei pazienti all'eparina ai suoi diversi dosaggi in termini di sicurezza e di efficacia.



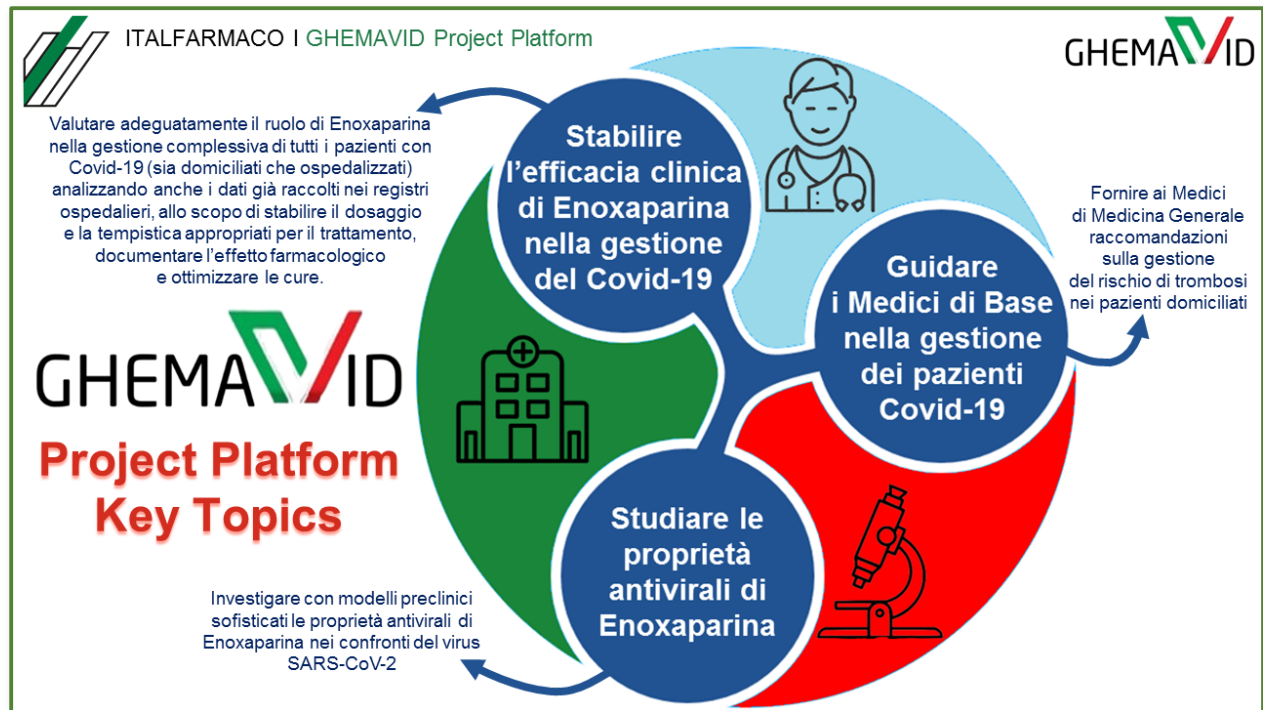
Direzione Medico Scientifica

# GHEMAVID

## La piattaforma GHEMAVID di Italfarmaco

GhemaVid è la piattaforma che Italfarmaco ha ideato e lanciato per selezionare, sviluppare e supportare progetti medico-scientifici clinici, pre-clinici ed educazionali messi a punto da organizzazioni scientifiche di elevato profilo, che mirano ad accrescere le conoscenze sul Covid-19 e a documentare il ruolo di Enoxaparina nella gestione clinica del Covid-19 e nella prevenzione delle temibili complicanze tromboemboliche di questa malattia.

*“La Piattaforma GhemaVid”, afferma il Dr Mario Mangrella, Direttore Medico-Scientifico e degli Affari Regolatori di Italfarmaco, “include iniziative che spaziano dalla raccolta retrospettiva di dati clinici negli ospedali italiani che hanno gestito e gestiscono i pazienti Covid-19, agli studi interventistici che valutano l’efficacia e la sicurezza di diverse strategie di controllo del rischio tromboembolico, dall’analisi del profilo coagulativo dei pazienti Covid-19 grazie a sofisticati strumenti diagnostici, fino allo studio delle potenzialità antivirali di Enoxaparina. Gli studi clinici che fanno attualmente parte della piattaforma prevedono l’arruolamento complessivo di oltre 4.000 pazienti con Covid-19. A questi progetti scientifici, che si stanno via via concludendo e che forniscono importanti informazioni alla Comunità Scientifica, si affiancano attività educazionali volte a diffondere nella classe medica le conoscenze sull’appropriata gestione dei pazienti Covid-19 in ambito ospedaliero e domiciliare. GhemaVid è quindi un insieme organico di iniziative che rispondono da molteplici prospettive alle sfide numerose e complesse che il Covid-19 pone alle nostre conoscenze. START-Covid-19, uno dei progetti indipendenti supportati da Italfarmaco nell’ambito della Piattaforma GhemaVid, giunge ora a compimento.”*



La piattaforma GHEMAVID ha una struttura dinamica e in futuro potranno essere inserite ulteriori progettualità volte a documentare il valore delle eparine a basso peso molecolare nella gestione clinica del Covid-19 e a condividere i risultati di queste ricerche con la Comunità Scientifica e con tutti gli Operatori Sanitari.





## **La Fondazione Arianna Anticoagulazione**

La Fondazione Arianna Anticoagulazione è, nelle parole del suo Presidente e Fondatore, il Prof. Gualtiero Palareti, Professore in Malattie Cardiovascolari all'Università di Bologna, *“una bussola per i trattamenti anticoagulanti e antitrombotici. È oggetto della Fondazione tutto quanto riguarda i farmaci ad azione anticoagulante e/o antitrombotica, le caratteristiche farmacologiche e di impiego, i risultati degli studi clinici, la valutazione e il miglioramento dell'efficacia e della sicurezza del loro uso terapeutico nella vita reale. L'obiettivo generale della Fondazione è migliorare i risultati dell'impiego di farmaci ad azione anticoagulante e/o antitrombotica nelle varie situazioni cliniche, aumentando la conoscenza delle loro caratteristiche e delle corrette modalità di impiego da parte dei Professionisti coinvolti e contribuendo a un più informato, consapevole e appropriato uso da parte dei cittadini-pazienti.”*

Ulteriori dettagli sulle attività della Fondazione Arianna sono disponibili sul sito [www.ariannafoundation.org](http://www.ariannafoundation.org).

## **Cos'è un registro osservazionale?**

Fra gli studi che vengono condotti in ambito clinico, i registri osservazionali si distinguono in quanto documentano quello che avviene nella pratica clinica nella “vita reale” senza modificarla con interventi sperimentali. Lo scopo e il punto di forza dei registri consiste nel descrivere il mondo reale in modo da fornire una fotografia il più possibile aderente alla realtà concreta della gestione clinica e della terapia del paziente.

Questo approccio è tradizionalmente complementare agli studi randomizzati (studi di tipo interventistico) che hanno una grande valenza nel determinare l'efficacia di un trattamento, ma i cui risultati possono essere difficili da declinare nella pratica clinica, nella quale i pazienti nella maggior parte dei casi soffrono anche di altre malattie (co-morbilità) e mostrano caratteristiche che li avrebbero esclusi dagli studi randomizzati.

Il registro osservazionale quindi è uno strumento importante per descrivere la realtà e per raccogliere dati essenziali per determinare la valenza terapeutica di specifici trattamenti tramite la pura osservazione della pratica clinica.