- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

Terapie antitrombotiche in pazienti con infezione da SARS-CoV-2: dalle attuali evidenze alle ragionevoli raccomandazioni – Position paper del Gruppo di Studio Aterosclerosi, Trombosi e Biologia Vascolare

Giuseppe Patti[1], Veronica Lio[1], Ilaria Cavallari[2], Felice Gragnano[3], Letizia Riva[4], Paolo Calabrò[3], Giuseppe Di Pasquale[4], Vittorio Pengo[5,6], Andrea Rubboli[7]

[1]*Cattedra di Cardiologia, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità, Novara*
[2]*Università Campus Bio-Medico, Roma*
[3]*Cattedra di Cardiologia, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", U.O.C. Cardiologia-UTIC, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta*
[4]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna*
[5]*Laboratorio di Ricerca sulla Trombosi, Campus Biomedico "Pietro d'Abano", Università degli Studi, Padova*
[6]*Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna*
[7]*Dipartimento Cardiovascolare-AUSL Romagna, U.O. Cardiologia, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna*

Given the high prevalence of preexisting cardiovascular diseases and the increased incidence of adverse cardiovascular events in patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection, the identification of optimal antithrombotic approaches in terms of risk/benefit ratio and outcome improvement appears crucial in this setting. In the present position paper we collected current evidence from the literature to provide practical recommendations on the management of antithrombotic therapies (antiplatelet and anticoagulant) in various clinical contexts prevalent during the SARS-CoV-2 outbreak: in-home management of oral anticoagulant therapy; interactions between drugs used in the SARS-CoV-2 infection and antithrombotic agents; in-hospital management of antithrombotic therapies; diagnosis, risk stratification and treatment of in-hospital thrombotic complications.

Key words. Coronavirus; Anticoagulant treatment; Antiplatelet therapy; Thrombosis.

G Ital Cardiol 2020;21(7):489-501

INTRODUZIONE

Dalla fine di dicembre 2019, con i primi casi identificati di polmonite interstiziale ad eziologia infettiva nella provincia di Wuhan in Cina, la diffusione della sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha rapidamente coinvolto una gran parte della popolazione mondiale, raggiungendo il grado di pandemia globale. In Italia, a partire dal 19 febbraio 2020, quando è stato diagnosticato il primo paziente, vi è stata un'esplosione di casi che ha messo a dura prova il Sistema Sanitario Nazionale, comportando una serie di problematiche di natura non solo assistenziale, ma anche gestionale. Inoltre, l'elevata prevalenza di comorbilità cardiovascolari e l'alta incidenza di eventi cardiovascolari intraospedalieri rendono complessa e, nello stesso tempo, cruciale l'ottimizzazione della terapia antitrombotica nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Purtroppo, in questo ambito, le evidenze attualmente disponibili sono spesso basate su studi retrospettivi che hanno incluso casistiche limitate. In questo position paper abbiamo raccolto le evidenze attuali, allo scopo di fornire raccomandazioni pratiche sulla gestione delle terapie antitrombotiche (antiaggregante ed anticoagulante) in vari contesti clinici prevalenti durante l'infezione da SARS-CoV-2.

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 17.05.2020; accettato 22.05.2020.
G.P.: relatore/consulente/advisory board per Amgen, Sanofi, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS Pfizer, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Sigma-Tau, Malesci, PIAM, MSD. I.C.: relatore per Boehringer Ingelheim, BMS Pfizer. L.R.: onorari per relazioni a congressi e lavori scientifici da Boehringer Ingelheim, Bayer e Daiichi-Sankyo. P.C.: relatore/consulente/advisory board per Amgen, Sanofi, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS Pfizer, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, MSD. G.D.P.: advisory board e relazioni a congressi per Boehringer Ingelheim, BMS Pfizer, Bayer, Daiichi-Sankyo. V.P.: partecipazione al comitato consultivo di Bayer e Daiichi-Sankyo ed onorari per presentazioni a congressi da Bayer, Daiichi-Sankyo, Werfen Group. A.R.: onorari per letture da e/o consulenza per AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, BMS Pfizer. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Giuseppe Patti Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità, Via Solaroli 17, 28100 Novara
e-mail: giuseppe.patti@uniupo.it

GESTIONE DOMICILIARE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-CoV-2

In Italia oltre un milione di pazienti sono in trattamento con anticoagulanti orali, rappresentando l'1.5-2% della popola-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

zione generale. Le indicazioni alla terapia anticoagulante orale (TAO) per la prevenzione del rischio tromboembolico sono rappresentate in ordine di frequenza da: 1) fibrillazione atriale (FA); 2) tromboembolismo venoso (TEV); 3) protesi valvolari. La durata della TAO in caso di FA è generalmente *sine die,* in accordo con il punteggio CHA_2DS_2-VASc del paziente (≥1 per i maschi e ≥2 per le femmine)[1]. I pazienti con TEV hanno indicazione alla TAO per 3-6 mesi dall'evento, ma il trattamento può essere prescritto a lungo termine in caso di episodi ricorrenti o elevato rischio di recidiva (come nel tromboembolismo idiopatico, nelle neoplasie, nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi ed in alcune gravi trombofilie congenite)[2]. Infine, i portatori di protesi valvolare meccanica devono assumere la TAO per tutta la vita, mentre in caso di protesi biologica il tempo della TAO è limitato ai soli 3 mesi post-impianto.

La gestione della TAO con gli antagonisti della vitamina K (AVK) è complessa e presenta numerose limitazioni. Gli AVK (warfarin e acenocumarolo) hanno un lento inizio d'azione, richiedendo alcuni giorni per raggiungere i livelli terapeutici. Inoltre, esiste una variabilità inter-individuale nel metabolismo degli AVK legata ai polimorfismi genetici del citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Esistono infine interazioni degli AVK con la dieta e con numerosi farmaci, con la conseguente necessità di frequenti aggiustamenti della dose per mantenere i livelli di international normalized ratio (INR) nel range terapeutico. La risposta non prevedibile, la necessità di monitoraggio routinario della coagulazione e la stretta finestra terapeutica rendono quindi più complesso l'impiego degli AVK nella pratica clinica, anche per il coinvolgimento di varie figure nella gestione del trattamento[3]. Numerosi pazienti vengono seguiti in Centri dedicati all'Anticoagulazione, che prevedono la responsabilità globale della sorveglianza di questi soggetti mediante determinazione dell'INR, prescrizione appropriata della terapia antitrombotica, raccolta dei dati sulle variazioni cliniche e terapeutiche, e che rappresentano il modello organizzativo migliore di gestione della TAO. In alcune realtà italiane la gestione della TAO viene operata dai medici di medicina generale, talvolta integrata con i Centri dell'Anticoagulazione.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha inevitabilmente coinvolto numerosi pazienti in TAO e in letteratura sono emersi comunicati ed alcune raccomandazioni circa la gestione di questi pazienti. Occorre distinguere due scenari:

- pazienti in TAO che, per il rischio di contagio da SARS-CoV-2, è opportuno che non si allontanino dal domicilio, se non in caso di necessità;
- pazienti infetti da SARS-CoV-2 mantenuti in terapia domiciliare.

Pazienti in terapia anticoagulante cronica a rischio di contagio da SARS-CoV-2

L'obiettivo in questi pazienti (specialmente nei più anziani) è ridurre il più possibile i controlli periodici dell'INR, indipendentemente dall'indicazione alla TAO. La Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (F.C.S.A.) ha comunicato che per i pazienti "stabili" che non hanno avuto variazioni sostanziali (mediamente non superiori ad un punto) nei controlli recenti dell'INR, il prelievo per il controllo di tale parametro può essere effettuato anche dopo 4-6 settimane[4]. In casi selezionati l'intervallo può essere prolungato fino a 8 settimane. Al contempo deve essere però fornita un'assistenza telematica ai pazienti anticoagulati, in modo che possano comunicare sia variazioni terapeutiche (date le numerose interazioni farmacologiche degli AVK), sia eventuali modificazioni del quadro clinico (es. variazioni di peso o della dieta, infezioni intercorrenti). I Centri devono quindi rimanere aperti e gli ambulatori devono essere organizzati in modo da consentire, quando è programmato il controllo dell'INR, l'afflusso di non oltre 3-4 pazienti alla volta.

Un'altra soluzione per limitare gli spostamenti dei pazienti è rappresentata dall'utilizzo di coagulometri portatili (CoaguChek XS, Roche Diagnostics), che determinano in modo immediato ed accurato il tempo di protrombina (PT) e l'INR da una singola goccia di sangue[5]. La determinazione dell'INR può essere fatta da un infermiere che visita il paziente a domicilio o dal paziente stesso. Nel primo caso l'infermiere comunica al Centro per la terapia anticoagulante il risultato dell'INR e il Centro comunica al paziente il dosaggio del farmaco fino al controllo successivo. Nel secondo caso, il paziente può autogestirsi la terapia, confrontandosi eventualmente con il medico di medicina generale o con il referente del proprio Centro dell'Anticoagulazione. In Italia l'utilizzo dei coagulometri portatili non è esteso, sia perché non vi è ancora una diffusa mentalità a supporto del loro impiego, sia, soprattutto, a causa dei costi elevati. L'acquisto del coagulometro portatile e delle strisce reattive è a carico esclusivo del paziente che non beneficia, come per altri trattamenti cronici quali ad esempio quelli per il diabete mellito, di alcun intervento di supporto da parte del Sistema Sanitario Nazionale. Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato però che i costi sostenuti dal paziente monitorato mediante coagulometro portatile sono inferiori rispetto a quelli sostenuti con il monitoraggio convenzionale degli AVK[6]. Nella nostra realtà italiana il *self-monitoring* (auto-esecuzione del test dell'INR e tele-comunicazione del dosaggio di AVK) non è ancora praticato su larga scala; quando lo sarà, ridurrà significativamente i costi di sorveglianza dell'anticoagulazione con AVK, evitando anche il costo dell'infermiere che esegue i controlli a domicilio.

Per i pazienti con FA, in caso di INR instabile con tempo in range terapeutico non soddisfacente (<60%), la soluzione più semplice sarebbe fare lo switch agli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (o anticoagulanti orali diretti, DOAC), che sono risultati efficaci almeno quanto il warfarin nella prevenzione del tromboembolismo, ma soprattutto sono associati ad un minor rischio emorragico, principalmente per riduzione dei sanguinamenti intracranici[7]. Lo switch da AVK e la prescrizione del DOAC deve però essere adeguatamente gestito in centri specialistici: occorrono infatti la sospensione dell'AVK per almeno 2 giorni, il successivo controllo dell'INR e la prescrizione (con compilazione del piano terapeutico) per l'inizio del nuovo trattamento con il DOAC. Il paziente deve inoltre essere informato mediante un colloquio sulla gestione del DOAC in merito alla modalità di assunzione, alle eventuali dimenticanze ed alle, seppur limitate, interazioni farmacologiche segnalate[8]. La prescrizione dei DOAC ha anche il vantaggio del prolungamento della durata dei piani terapeutici concesso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in concomitanza con la pandemia da SARS-CoV-2. In tal modo il paziente si sposterebbe solo per il controllo degli esami ematici, raccomandato, in assenza di insufficienza renale, ogni 6 mesi. È inoltre noto che il piano terapeutico dei DOAC sia finalizzato al contenimento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

delle prescrizioni degli stessi ed in tal senso, nel contesto attuale, andrebbe presa in considerazione la sua abolizione.

Anche nei pazienti in TAO per TEV può essere effettuato lo switch a DOAC, data l'efficacia e la sicurezza ampiamente dimostrate[9], con l'eccezione della rara sindrome da anticorpi antifosfolipidi, nella quale sono controindicati.

Lo switch a DOAC non può essere preso in considerazione nei portatori di protesi valvolari meccaniche, in quanto i nuovi farmaci non sono risultati efficaci per questo impiego[10].

Per i pazienti in TAO a rischio di contagio da SARS-CoV-2, il Servizio Sanitario britannico (NHS) consiglia di utilizzare i DOAC in sostituzione del warfarin in tutti i casi, laddove non siano controindicati. In caso di controindicazione ai DOAC l'ultima opzione è rappresentata dalla sostituzione della TAO con eparina a basso peso molecolare (EBPM)[11].

Pazienti con infezione da SARS-CoV-2

Pazienti che non assumono cronicamente terapia anticoagulante orale e vengono trattati a domicilio

La tromboprofilassi con EBPM non viene consigliata nei soggetti asintomatici con sola positività laboratoristica per SARS-CoV-2. Nei soggetti con infezione clinicamente lieve che sono mantenuti a domicilio, la terapia antitrombotica profilattica con EBPM è indicata solo in presenza di multipli fattori di rischio per TEV e di basso rischio di sanguinamento[12].

Pazienti che assumono cronicamente terapia anticoagulante orale e vengono trattati a domicilio

Dato che la durata dell'isolamento domiciliare in questo caso può essere anche >4 settimane, per i pazienti in terapia con AVK è da incoraggiare l'uso dei coagulometri portatili o è da prendere in considerazione lo switch ai DOAC, se non controindicati, valutando eventuali interazioni farmacologiche.

In pillole
Pazienti in TAO con AVK a rischio di contagio da SARS-CoV-2
• In presenza di sostanziale "stabilità" dei valori è indicato un allungamento degli intervalli di controllo dell'INR (ogni 4-8 settimane)
• È da incoraggiare l'uso di coagulometri portatili con automisurazione dell'INR
• È da prendere in considerazione lo switch ai DOAC, se non controindicati. Tale switch è da raccomandare in caso di valori instabili di INR
Pazienti non in TAO con infezione asintomatica o clinicamente lieve, trattati a domicilio
• Soggetti asintomatici con sola positività laboratoristica per SARS-CoV-2: non è indicata nessuna tromboprofilassi
• Pazienti con infezione lieve mantenuti a domicilio: la terapia antitrombotica profilattica con EBPM è indicata in presenza di multipli fattori di rischio per TEV e di basso rischio di sanguinamento
Pazienti in TAO con AVK ed infezione clinicamente lieve, trattati a domicilio
• È da prendere in considerazione lo switch ai DOAC, se non controindicati, valutando eventuali interazioni farmacologiche
• È da incoraggiare l'uso di coagulometri portatili (con automisurazione dell'INR)

In conclusione, nei pazienti in TAO o con indicazione alla TAO a rischio di contagio o infetti da SARS-CoV-2, a seconda dell'indicazione clinica (FA, TEV e protesi valvolari), la scelta della strategia terapeutica è da individualizzare in base alle caratteristiche del paziente, alla gravità dell'infezione e alle terapie prescritte per l'infezione da SARS-CoV-2.

INTERAZIONI TRA FARMACI IMPIEGATI NELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 ED AGENTI ANTITROMBOTICI

Terapia dell'infezione da SARS-CoV-2

Gli approcci di trattamento impiegati nell'infezione da SARS-CoV-2 comprendono una combinazione di diversi farmaci a cui si attribuisce un potenziale effetto sinergico[13]. Le evidenze scientifiche al riguardo sono attualmente scarse, ma in continua e rapida evoluzione. Tali farmaci sono utilizzati off-label e includono: l'idrossiclorochina (antimalarico e antinfiammatorio utilizzato nell'artrite reumatoide e nel lupus eritematoso sistemico)[14,15]; gli inibitori delle proteasi lopinavir, darunavir e atazanavir (associati a ritonavir o cobicistat e tradizionalmente utilizzati per inibire la replicazione virale nell'infezione da HIV)[16-19]; gli analoghi nucleotidici remdesivir[20-22] (sviluppato come trattamento per le infezioni da virus Ebola e Marburg) e ribavirina[23]; il macrolide azitromicina[14]. L'interferone-β (attualmente autorizzato per la terapia della sclerosi multipla) è stato impiegato nel trattamento delle infezioni da MERS-CoV con alcuni risultati preclinici favorevoli[17], sulla cui base è stato incluso in alcuni protocolli terapeutici sperimentali anti-SARS-CoV-2 in associazione al lopinavir/ritonavir. Nei casi più compromessi trova spazio la terapia immunosoppressiva con glucocorticoidi e/o tocilizumab (inibitore dell'interleuchina 6 [IL-6], con il quale sono in corso studi *ad hoc*)[24,25]. In pazienti con infezione da SARS-CoV-2 asintomatici o paucisintomatici che vengono mantenuti a domicilio, la terapia generalmente comprende idrossiclorochina associata o meno ad azitromicina.

Il paracetamolo è il farmaco di prima scelta nell'iperpiressia e nel trattamento del dolore a bassa intensità in tutti i pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

Terapia anticoagulante nei pazienti SARS-CoV-2 positivi

Nei pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2 vi è una quota rilevante in terapia anticoagulante cronica. Inoltre, si è ampiamente osservato come l'infezione di per sé comporti alterazioni della cascata coagulativa in senso pro-trombotico[11,26-29], aspetto che generalmente conduce ad un uso estensivo della profilassi antitrombotica nei pazienti ricoverati. Le possibili interazioni farmacologiche tra farmaci anticoagulanti e principi attivi impiegati nell'infezione da SARS-CoV-2 devono essere pertanto attentamente valutate per ridurre al minimo il rischio sia di sanguinamento che di complicanze tromboemboliche, in particolare nei pazienti anziani, con basso peso corporeo e/o funzionalità renale ridotta[30]. Parallelamente occorre monitorare l'andamento della funzionalità epatica, da cui dipende l'efficienza del metabolismo di diversi farmaci antitrombotici.

Il farmaco più utilizzato nei protocolli terapeutici anti-SARS-CoV-2 è l'idrossiclorochina, che si associa ad un rischio maggiore, specialmente nei pazienti cardiopatici, di allungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta. Non sono de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

scritte interazioni clinicamente rilevanti tra questo farmaco ed alcun farmaco anticoagulante.

Nella profilassi antitrombotica parenterale il farmaco più impiegato è l'EBPM, grazie alla sua maneggevolezza ed al fatto che non presenta significative interazioni con i farmaci anti-SARS-CoV-2. Inoltre, ha mostrato risultati favorevoli in termini di prognosi nei pazienti ospedalizzati per tale infezione[31], ma servono dati più estesi. L'eparina non frazionata (ENF), sicuramente meno maneggevole, ha invece interazioni con l'azitromicina, che ne potenzia significativamente l'effetto anticoagulante, e con il metil-prednisolone che ne riduce, seppur in maniera lieve, l'azione. Non sono descritte interazioni tra tutti i sopracitati farmaci usati nell'infezione da SARS-CoV-2 e dalteparina o fondaparinux[13].

Per quanto riguarda gli anticoagulanti orali, sono descritte numerose interazioni con i farmaci anti-SARS-CoV-2, che rendono la gestione terapeutica più complessa. Gli AVK, soprattutto il warfarin, hanno interazioni con la ribavirina[32] e il lopinavir/ritonavir[33], che ne riducono l'effetto anticoagulante interferendo con il citocromo P450 3A4 (CYP3A4), e con atazanavir che ne incrementa lievemente l'azione anticoagulante. Anche l'azitromicina ne potenzia in maniera significativa l'effetto anticoagulante[34] e se ne dovrebbe pertanto evitare la co-somministrazione o quanto meno intensificare i controlli dell'INR durante la terapia.

I DOAC sono in parte metabolizzati dal CYP3A4 (tranne il dabigatran) e sono tutti substrato della glicoproteina-P intestinale[8]. In caso di incertezza su possibili interferenze farmacologiche, sebbene non raccomandato di routine, potrebbe essere considerato il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche dei DOAC. I macrolidi possono inibire l'azione della glicoproteina-P intestinale, con conseguente potenziale aumento dei livelli ematici dei DOAC ed incremento del rischio emorragico. Al momento, non è stata riportata nessuna interazione clinicamente rilevante tra azitromicina e dabigatran, rivaroxaban o apixaban. In caso di terapia con claritromicina ed eritromicina occorre ridurre il dosaggio di edoxaban, mentre non vi sono dati specifici sull'interazione tra azitromicina ed edoxaban; di conseguenza, nella scheda tecnica di questo DOAC non è riportato nulla riguardo ad un'eventuale riduzione di dosaggio. Nello studio randomizzato Hokusai VTE Cancer, che ha confrontato edoxaban vs dalteparina in pazienti con neoplasia e TEV, era però indicata la riduzione del dosaggio di edoxaban anche per terapia concomitante con azitromicina[35]. I farmaci antivirali attualmente usati per l'infezione da SARS-CoV-2 (lopinavir/ritonavir, atazanavir, darunavir) sono competitori della glicoproteina-P intestinale e inibitori del CYP3A4; incrementano quindi il rischio emorragico dei DOAC a causa dell'aumento significativo delle loro concentrazioni ematiche[8,36]. È quindi da porre una controindicazione all'associazione delle sopracitate sostanze antivirali con tutti i DOAC; anche se dabigatran non è metabolizzato da CYP3A4, tale controindicazione è ragionevolmente da estendere anche a questo DOAC, che è comunque un substrato della glicoproteina-P intestinale. In pazienti con chiara e stabilita indicazione alla terapia con i sopracitati farmaci antivirali, i DOAC, pertanto, andranno temporaneamente sospesi e sostituiti nel breve termine con EBPM. Non sono descritte interazioni clinicamente significative tra DOAC e ribavirina.

Non sono state descritte significative interazioni tra anticoagulanti orali, sia diretti che indiretti, e tocilizumab; tuttavia, l'epatotossicità che questo anticorpo monoclonale può comportare[37] rende necessario il monitoraggio degli indici coagulativi in caso di concomitante somministrazione di anticoagulanti. Inoltre, visto il possibile aumento dell'espressione di CYP3A4 da parte del tocilizumab, in caso di associazione con un DOAC (soprattutto apixaban e rivaroxaban), si possono praticare gli specifici monitoraggi funzionali della coagulazione.

Non vi sono evidenze sull'interazione tra corticosteroidi e DOAC; è invece descritta una possibile interazione tra terapia steroidea in cronico e warfarin, che richiede un monitoraggio più stretto dell'INR[38]. Infine, non sono descritte interazioni tra anticoagulanti, sia orali che parenterali, e remdesivir (farmaco che sta dando risultati promettenti)[39,40] o interferoni.

Non vi sono interazioni tra DOAC e paracetamolo. Il paracetamolo si è dimostrato ridurre i meccanismi enzimatici che portano alla produzione dei fattori coagulativi vitamina K-dipendenti[41]; in virtù del più elevato rischio emorragico, l'associazione tra AVK e paracetamolo va quindi usata con cautela, monitorizzando più frequentemente i valori di INR.

In Figura 1 sono graficamente riportate le interazioni tra le sostanze usate nell'infezione da SARS-CoV-2 ed i farmaci anticoagulanti, con le relative indicazioni pratiche[13].

Terapia antiaggregante nei pazienti SARS-CoV-2 positivi

Sebbene l'incidenza di sindrome coronarica acuta (SCA) abbia apparentemente subito una flessione nel periodo di massima diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2[42], si è osservato che il 20-30% dei pazienti ospedalizzati a causa dell'infezione virale presenta in anamnesi patologie cardiovascolari[43]. La gestione della terapia antiaggregante riveste quindi un ruolo considerevole in questa categoria di pazienti.

La terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è stata ipotizzata come potenziale fattore di rischio per una presentazione clinica più grave dell'infezione da SARS-CoV-2, ma tale dato non ha trovato conferma nelle più recenti evidenze di letteratura[44]. L'aspirina alla dose antiaggregante (75-100 mg/die) ha un effetto antinfiammatorio molto limitato e non presenta significative interazioni con la terapia anti-SARS-CoV-2, per cui, a fronte dei significativi benefici soprattutto in chi la assume per prevenzione secondaria, non si ritiene indicata la sospensione di tale farmaco.

Per quanto riguarda gli inibitori del recettore $P2Y_{12}$, l'agente antivirale lopinavir-ritonavir riduce l'attività antipiastrinica di clopidogrel e prasugrel (di quest'ultimo non in maniera significativa), mentre aumenta le concentrazioni ematiche di ticagrelor. In caso di SCA in corso di infezione da SARS-CoV-2 sarebbe quindi opportuno privilegiare l'associazione tra aspirina e prasugrel. Qualora il prasugrel fosse controindicato, si può considerare l'utilizzo di clopidogrel o ticagrelor, eventualmente testandone l'efficacia antiaggregante[45].

Nei pazienti post-impianto di stent intracoronarico in duplice terapia antiaggregante con aspirina e ticagrelor o clopidogrel, che contraggono l'infezione da SARS-CoV-2 a distanza ravvicinata dalla procedura (≤3 mesi) e necessitano di terapia con lopinavir-ritonavir, non è indicata la sospensione dell'inibitore $P2Y_{12}$ e si raccomanda di monitorare con particolare attenzione l'emocromo e i possibili eventi ischemici o emorragici[46]. Se il paziente aveva ricevuto l'intervento percutaneo (≤3 mesi) per una SCA si può anche considerare la sostituzione di ticagrelor con prasugrel.

Il metabolismo del cangrelor è indipendente dalla funzione epatica; non ci si attende pertanto alcuna interazione farma-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

		ANTICOAGULANTI ORALI E PARENTERALI									
		DOAC				AVK		EBPM, ENF			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Warfarin	Acenocumarolo	Enoxaparina	Dalteparina	Fondaparinux	Eparina sodica
FARMACI ANTI SARS-CoV-2	(Idrossi)clorochina	↑		↑							
	Azitromicina	↑	↑	↑↑	↑	↑↑↑					↑↑↑
	Lopinavir/ritonavir	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓↓				
	Atazanavir	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑					
	Ribavirina					↓↓					
	Remdesivir										
	Interferone										
	Tocilizumab		↓		↓	↓	↓				
	Metilprednisolone					↓↓					↓
	Paracetamolo					↑↑	↑↑				

Figura 1. Schema che riassume le interazioni tra i farmaci utilizzati nell'infezione da SARS-CoV-2 e le varie terapie anticoagulanti. AVK, antagonisti della vitamina K; DOAC, anticoagulanti orali diretti; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata.
Bianco: mancano informazioni. *Verde*: non note interazioni clinicamente significative. *Giallo*: potenziale interazione minore, che può richiedere riduzione di dosaggio (se DOAC) o controlli addizionali (es. international normalized ratio se AVK). *Rosso*: i farmaci non devono essere co-somministrati.
Le frecce verso l'alto indicano un aumento di attività del farmaco antitrombotico, proporzionale al numero di frecce. Le frecce verso il basso indicano una diminuzione di attività del farmaco antitrombotico, proporzionale al numero di frecce.
Modificata da[13].

cologica con tutti i farmaci sopracitati per l'infezione da SARS-CoV-2[47].

Va infine segnalato che, similarmente a quanto avviene per la donazione degli altri componenti ematici, al momento è prassi comune escludere i pazienti cronicamente in terapia con farmaci antitrombotici (antiaggreganti o anticoagulanti), una volta guariti dall'infezione da SARS-CoV-2, dagli studi attualmente in corso sulla donazione del plasma iperimmune.

In pillole

Terapia antiaggregante nei pazienti SARS-CoV-2 positivi

- L'aspirina può essere somministrata insieme a tutti i trattamenti utilizzati per l'infezione
- Lopinavir-ritonavir riduce l'attività antipiastrinica di clopidogrel, per cui l'associazione va preferibilmente evitata (rischio di eventi ischemici)
- Lopinavir-ritonavir aumenta le concentrazioni sieriche di ticagrelor, per cui l'associazione va preferibilmente evitata (rischio di eventi emorragici)
- Vi è un'interazione minore, non clinicamente rilevante, tra lopinavir-ritonavir e prasugrel
- Nei pazienti candidati a trattamento con lopinavir/ritonavir che sono in terapia con aspirina + clopidogrel per impianto di stent (≤3 mesi) dopo una sindrome coronarica stabile, il clopidogrel va continuato, monitorando attentamente l'emocromo ed eventuali eventi ischemici
- Nei pazienti candidati a trattamento con lopinavir/ritonavir che sono in terapia con aspirina + clopidogrel/ticagrelor ed impianto di stent (≤3 mesi) per una SCA, è da preferire la sostituzione di clopidogrel/ticagrelor con prasugrel. Se prasugrel è controindicato, si continua la terapia con clopidogrel/ticagrelor, monitorando attentamente l'emocromo ed eventuali eventi ischemici o emorragici
- Non vi sono interazioni clinicamente significative tra clopidogrel/prasugrel/ticagrelor e gli altri farmaci (oltre a lopinavir-ritonavir) utilizzati per l'infezione
- Non vi sono interazioni clinicamente significative tra cangrelor e tutti i farmaci utilizzati per l'infezione

GESTIONE INTRAOSPEDALIERA DELLE TERAPIE ANTITROMBOTICHE IN PAZIENTI RICOVERATI PER INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Diatesi trombotica in pazienti con infezione da SARS-CoV-2

La risposta infiammatoria innescata da un'infezione, sia essa virale o batterica, è un processo vitale per la difesa dell'ospite, che tuttavia determina l'attivazione della cascata emocoagulativa, della fibrinolisi e delle piastrine[48,49] (Figura 2). I dati relativi ai primi 99 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ricoverati a Wuhan, Cina, confermano il riscontro di elevati valori di D-dimero ed un aumento in circa un terzo dei casi dei biomarcatori dell'infiammazione, tra cui l'IL-6, la velocità di eritrosedimenta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

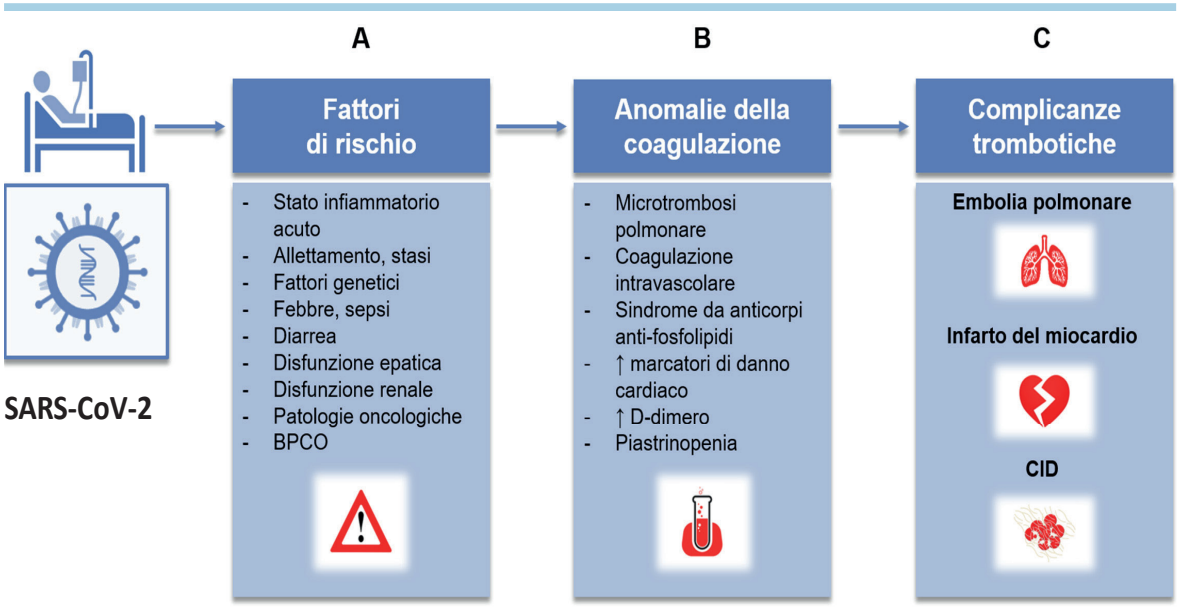

Figura 2. Patogenesi della coagulopatia e delle complicanze trombotiche nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. (*A*) L'infezione determina un'intensa risposta infiammatoria, con attivazione endoteliale, rilascio di mediatori dell'infiammazione e peggioramento del quadro clinico sistemico. (*B*) Lo stato infettivo-infiammatorio innesca una serie di alterazioni del sistema coagulativo-fibrinolitico e può determinare danno d'organo (es. epatico, renale). (*C*) Lo stato pro-coagulativo secondario all'infezione da SARS-CoV-2 può causare complicanze trombotiche come l'embolia polmonare, l'infarto del miocardio, e la coagulazione intravasale disseminata (CID). BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

zione (VES) e la proteina C-reattiva (PCR). Inoltre, il 5% circa dei pazienti presentava valori elevati di tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e PT[50]. Sul piano clinico, dati osservazionali hanno evidenziato nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 una concomitante tromboembolia venosa nel 25-40% dei casi (associata a variabile effettuazione di tromboprofilassi), mentre più incerta è l'associazione con le SCA (anche perché il danno miocardico documentato dall'elevazione della troponina osservato in questi pazienti può riconoscere meccanismi diversi dalla trombosi coronarica). Al di fuori del quadro di coagulazione intravascolare disseminata (CID), l'associazione tra emorragie e infezione da SARS-CoV-2 appare meno frequente[11].

Oltre a rappresentare un epifenomeno dell'infezione da SARS-CoV-2, la diatesi trombotica sembra avere un impatto rilevante sulla prognosi. In un'analisi condotta su 191 pazienti ricoverati in due dei principali ospedali di Wuhan sono stati evidenziati tra i predittori di mortalità, oltre all'età avanzata e comorbilità quali ipertensione arteriosa, diabete e malattia coronarica, anche valori di D-dimero al ricovero >1.0 µg/ml, di PT >16 s, di conta piastrinica <100 000/µl ed elevati livelli di IL-6 e troponina I ad alta sensibilità. In particolare, valori di D-dimero >1.0 µg/ml erano associati ad un aumento della mortalità di circa 18 volte (odds ratio 18.4, intervallo di confidenza 95% 2.6-128.5, p=0.003)[51]. Sulla base di queste osservazioni, il monitoraggio dei parametri coagulativi e degli indici piastrinici e la prevenzione degli eventi tromboembolici sono entrati a far parte della gestione clinica dei pazienti ricoverati per SARS-CoV-2.

Di seguito affronteremo alcune tematiche relative alla gestione della terapia cronica con antiaggreganti o anticoagulanti e le strategie di stratificazione del rischio e di profilassi del TEV nei pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2, fornendo alcune raccomandazioni pratiche.

Gestione dei pazienti in terapia cronica con antiaggreganti o anticoagulanti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2

Dal punto di vista pratico, prima di prendere una decisione in merito alle suddette terapie, suggeriamo di:

1. valutare l'indicazione alla terapia antitrombotica;
2. valutare il bilancio attuale tra rischio trombotico ed emorragico;
3. valutare le eventuali interazioni con altri farmaci da somministrare durante l'ospedalizzazione.

Alla luce di queste considerazioni è possibile decidere se proseguire o sospendere la terapia in corso, oppure considerare un eventuale switch. In linea generale, nell'ambito dei farmaci antiaggreganti, sembrerebbe ragionevole:

– proseguire gli antiaggreganti assunti cronicamente in prevenzione primaria, a meno che siano sopraggiunte evidenti controindicazioni (es. elevato rischio emorragico conseguente ad insufficienza epatica acuta; presenza di insufficienza renale; severa piastrinopenia; interazioni farmacologiche documentate; procedure invasive in programma) o vi sia necessità di impostare strategie di prevenzione del TEV;
– proseguire gli antiaggreganti assunti cronicamente in prevenzione secondaria, considerando le possibili interazioni precedentemente descritte[11].

Nell'ambito dei farmaci anticoagulanti:

– se l'indicazione appare adeguata e non sussistono attuali controindicazioni assolute, anche ai fini di facilitare la gestione clinica, appare ragionevole eseguire uno switch iniziale ad anticoagulanti parenterali (EBPM).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

In pillole

Pazienti in terapia cronica con farmaci antiaggreganti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2

- In prevenzione primaria tali farmaci vanno proseguiti, a meno che siano sopraggiunte evidenti controindicazioni o vi sia necessità di tromboprofilassi venosa
- In prevenzione secondaria tali farmaci vanno proseguiti, considerando le possibili interazioni

Pazienti in terapia cronica con farmaci anticoagulanti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2

- Se l'indicazione alla terapia anticoagulante è adeguata e non sussistono controindicazioni appare ragionevole eseguire inizialmente lo switch ad EBPM

Stratificazione del rischio e profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2

Il rilascio di una grande quantità di mediatori infiammatori pro-trombotici, l'immobilizzazione prolungata, la ventilazione meccanica ed il cateterismo venoso centrale aumentano il rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Pertanto, tutti i pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 devono essere stratificati sulla base del rischio di complicanze tromboemboliche ed emorragiche.

I pazienti più gravi, ossia quelli ricoverati in terapia intensiva e quelli con insufficienza respiratoria acuta, indipendentemente dalla necessità di ventilazione meccanica, devono essere considerati di default a rischio tromboembolico elevato; in questi soggetti, in assenza di controindicazioni, le strategie di profilassi sono sempre raccomandate[11,52]. Nei pazienti meno compromessi, con sintomi respiratori lievi o moderati, con o senza evidenza di polmonite, il rischio tromboembolico deve essere valutato mediante il Padua Prediction Score o l'IMPROVE score (Tabella 1)[53,54]. Un Padua score ≥4 identifica soggetti ad alto rischio di TEV. Un punteggio IMPROVE tra 2 e 3 indica un rischio intermedio, un valore ≥4 identifica pazienti ad alto rischio. I dati di una casistica cinese indicano che, utilizzando il Padua score, il 40% dei pazienti ospedalizzati con SARS-CoV-2 è da considerare ad alto rischio di TEV; purtroppo, da questo studio non possiamo ricavare altre informazioni utili ai fini pratici, in quanto non sono stati riportati dati sull'uso della profilassi e sull'effettiva incidenza di eventi tromboembolici[55]. Alla luce del risultato della stratificazione del rischio è opportuno impostare strategie di profilassi delle complicanze nei soggetti a rischio almeno moderato, sempre se non vi sono controindicazioni[11,52] (Figura 3). Vale la pena sottolineare che la stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico è un processo dinamico da rivalutare periodicamente sulla base del decorso clinico e degli esami di laboratorio. La valutazione del rischio emorragico comprende fattori legati al paziente (età, storia di sanguinamento, piastrinopenia, coagulopatie ereditarie), alle sue comorbilità (ipertensione arteriosa non controllata, ulcera peptica, malattie intracraniche, neoplasie, insufficienza renale o epatica), alla terapia concomitante e alle eventuali procedure invasive effettuate.

La scelta e il dosaggio dei farmaci per la tromboprofilassi devono basarsi sulle raccomandazioni generali delle linee guida[56]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha espresso un orientamento provvisorio a favore dell'utilizzo di una dose profilattica giornaliera di EBPM[57]. In generale, appare preferibile prediligere enoxaparina alla dose giornaliera di 4000 UI in mono-somministrazione nella maggior parte dei pazienti, da aumentare fino ad un massimo di 8000 UI negli obesi oppure nadroparina alla dose di 2850 UI/die o 5700 UI/die in caso di peso corporeo >100 kg. Può anche essere considerato il fondaparinux. Tinzaparina/dalteparina andrebbero riservati ai pazienti con clearance della creatinina tra 20 e 30 ml/min[52]. In caso di insufficienza renale viene consigliato il dosaggio dell'attività anti-Xa plasmatica, regolando la posologia per mantenere livelli anti-Xa di 0.2-0.5 U/ml. L'ENF dovrebbe essere riservata ai pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min (suggerite 5000 UI x 2/die sottocute). In considerazione della diatesi trombotica che si verifica nell'infezione da SARS-CoV-2, alcuni clinici preferiscono somministrare in maniera routinaria dosi intermedie o terapeutiche di eparina, rispetto alle dosi profilattiche, ipotizzando che tale strategia possa conferire un significativo beneficio in termini di prevenzione della trombosi micro- e macrovascolare. In effetti, l'incidenza di eventi tromboembolici del 27% riportata nella casistica multicentrica di Klok et al.[26] si riferisce ad una popolazione di soggetti trattati con eparina a dose standard di tromboprofilassi. Se la profilassi farmacologica è controindicata, è possibile effettuare una profilassi meccanica nei pazienti immobilizzati mediante compressione pneumatica intermittente[58]. Nonostante queste indicazioni generalmente condivise, è necessario essere consapevoli del fatto che i dati esistenti sul beneficio clinico della profilassi tromboembolica nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sono molto limitati e si basano principalmente sull'analisi di un sottogruppo di circa 100 pazienti inclusi in uno studio retrospettivo[11]. Da questi

Tabella 1. Punteggi per la stratificazione del rischio tromboembolico nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e sintomi respiratori lievi o moderati[53,54].

Padua Prediction score	
Cancro in fase attiva	+3
Pregresso tromboembolismo venoso	+3
Mobilità ridotta	+3
Trombofilia nota	+3
Trauma e/o chirurgia entro 1 mese	+2
Età ≥70 anni	+1
Scompenso cardiaco o insufficienza respiratoria	+1
Infarto miocardico acuto o ictus ischemico	+1
Infezione acuta o malattia reumatologica	+1
Obesità (indice di massa corporea ≥30 kg/m^2)	+1
Ormonoterapia	+1
≥4 alto rischio	
IMPROVE score	
Cancro in fase attiva	+1
Pregresso tromboembolismo venoso	+3
Trombofilia nota	+3
Età >60 anni	+1
2-3 rischio intermedio ≥4 alto rischio	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

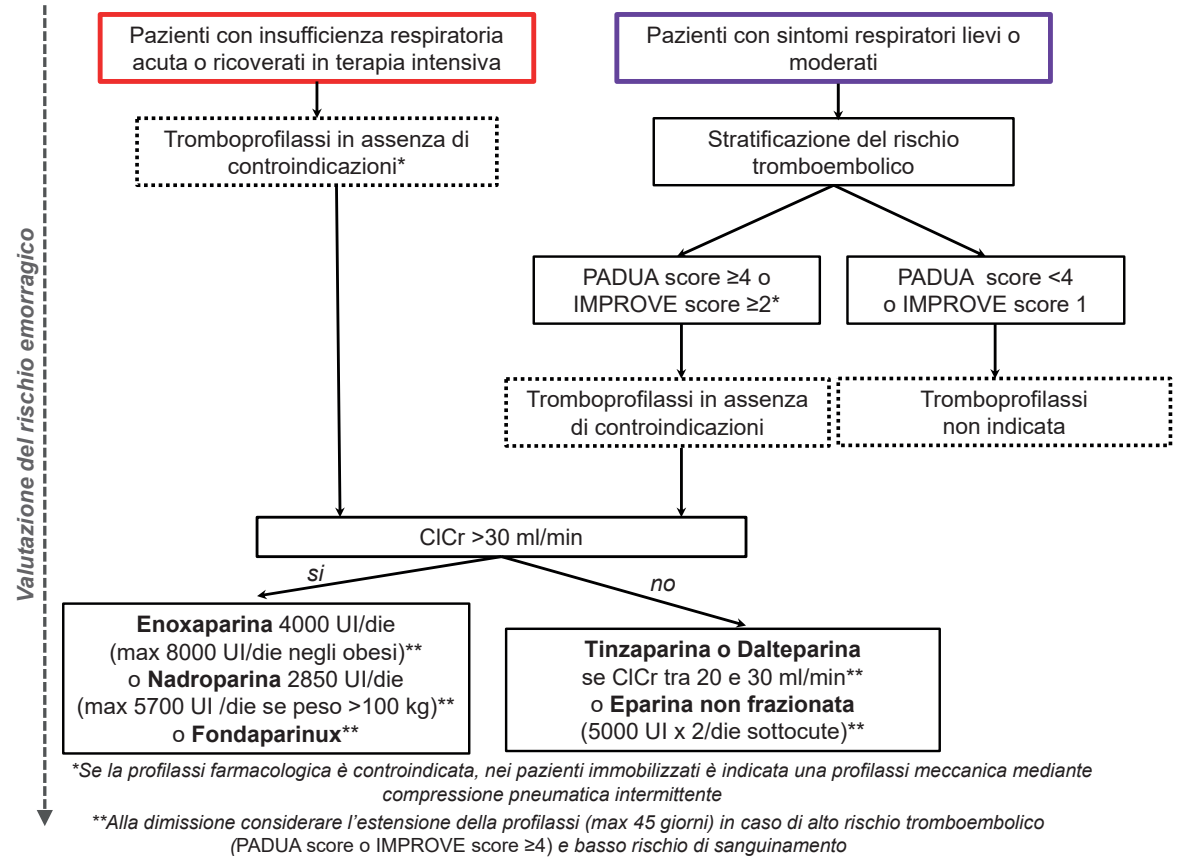

Figura 3. Indicazioni alla tromboprofilassi in pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2.
ClCr, clearance della creatinina.

dati emerge che la profilassi si associa ad una prognosi migliore, in termini di mortalità, solo nei soggetti con i criteri per la diagnosi di coagulopatia sepsi-indotta o con valori di D-dimero 6 volte superiori rispetto al limite di riferimento. In questo momento, in assenza di evidenze chiare, sembrerebbe ragionevole, qualora indicato dopo opportuna stratificazione del rischio, utilizzare eparina a dose profilattica. Ad oggi, non ci sono dati sul beneficio clinico netto dell'estensione della profilassi tromboembolica successivamente alla dimissione nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2; per questo motivo è consigliabile procedere in maniera individualizzata e considerare l'estensione della profilassi fino ad un massimo di 45 giorni solo nei pazienti ad alto rischio tromboembolico ed a basso rischio di sanguinamento.

Pazienti che sviluppano fibrillazione atriale durante il ricovero per SARS-CoV-2

L'insorgenza di FA nei pazienti affetti da polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e sepsi è frequente. Un recente studio ha riportato una prevalenza di FA pari a circa il 25% in pazienti con SARS-CoV-2[59,60]. In accordo con il position paper della Società Europea di Cardiologia sulla gestione delle malattie cardiovascolari in era SARS-CoV-2, la TAO per FA deve essere prescritta in base al rischio tromboembolico del paziente e quindi presa in considerazione in pazienti maschi con CHA_2DS_2-VASc score ≥1 e femmine con CHA_2DS_2-VASc score ≥2 e raccomandata negli uomini con CHA_2DS_2-VASc score ≥2 e nelle donne con CHA_2DS_2-VASc score ≥3[13]. In tal caso si inizia terapia con EBPM a dosi profilattiche (a meno che non vi sia una concomitante condizione clinica che ne richiede dosaggi terapeutici) e successivamente durante la degenza, tenendo conto delle possibili interazioni farmacologiche, si inizia TAO, preferenzialmente con un DOAC.

In pillole

Pazienti SARS-CoV-2 positivi che sviluppano FA durante il ricovero

- È ragionevole iniziare terapia con EBPM a dosi profilattiche e successivamente durante la degenza, tenendo conto delle possibili interazioni farmacologiche, si inizia TAO, preferenzialmente con un DOAC

GESTIONE DELLE COMPLICANZE TROMBOTICHE INTRAOSPEDALIERE

Le complicanze trombotiche acute nei pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 rappresentano un fattore centrale nella storia naturale della malattia e hanno un decisivo impatto sulla prognosi[11,28,61] (Figura 2). Per questo motivo, una corretta e tempestiva diagnosi e un'appropriata terapia rivestono un ruolo di primaria importanza. Una diagnosi precoce deve presupporre una radicata consapevolezza dell'elevato rischio di tali complicanze in questa tipologia di pazienti. In presen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

za di un peggioramento del quadro clinico, la possibilità che un evento trombotico acuto, soprattutto a carico del circolo venoso, possa esserne la causa sottostante deve esser sempre sospettata, fino a prova contraria.

Meccanismi

Attraverso effetti diretti del virus o indiretti (mediati dalla sindrome da risposta infiammatoria sistemica), i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 possono sviluppare complicanze trombotiche sia del circolo venoso che arterioso, fino a quadri di CID, in modo simile a quanto già visto in precedenti epidemie da infezioni respiratorie da coronavirus[28,29,62]. I meccanismi predisponenti, in grado di alterare il sistema coagulativo-fibrinolitico e/o ridurre l'efficacia dei farmaci anticoagulanti, sono molteplici e includono: 1) lo stato iper-infiammatorio acuto, 2) la presenza di ipossia, 3) l'attivazione piastrinica, 4) la disfunzione endoteliale, 5) la stasi circolatoria, 6) la disfunzione epatica, 7) il deficit nutrizionale, 8) l'utilizzo della ventilazione meccanica e 9) l'utilizzo dei cateteri venosi centrali[11,62]. La diversa prevalenza e la complessa interazione di tali fattori influiscono sul timing (precoce o tardivo), sulla localizzazione (venosa e/o arteriosa) e sulla severità delle manifestazioni trombotiche[11]. Occorre però precisare che le evidenze disponibili in questo ambito derivano per lo più da studi retrospettivi e di piccole dimensioni; devono pertanto essere interpretate alla luce di possibili bias nella raccolta, analisi ed interpretazione dei dati.

Tromboembolismo venoso

I pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2 presentano un aumentato rischio di TEV (trombosi venosa profonda o embolia polmonare)[11,26]. In uno studio multicentrico che ha incluso 183 pazienti, un episodio di TEV incidente – documentato attraverso ecografia vascolare e/o angio-tomografia computerizzata (TC) polmonare – era presente in 28 pazienti (15%) durante trattamento con tromboprofilassi sistemica con nadroparina, che era comunque sotto-dosata in due dei tre centri coinvolti. In 25 dei 28 casi (89%) i pazienti hanno presentato una diagnosi di embolia polmonare[26]. Al pari dei pazienti non-SARS-CoV-2, il rischio di TEV può essere stratificato in maniera accurata attraverso algoritmi e score già utilizzati (Caprini, IMPROVE, Padua)[11].

Diagnosi

La diagnosi di TEV nei pazienti SARS-CoV-2 positivi deve necessariamente basarsi sull'integrazione dei dati clinici, laboratoristici e strumentali[11,61,63]. Il D-dimero rappresenta un marker diagnostico centrale per TEV, ed il suo monitoraggio può favorire una diagnosi precoce, ma allo stesso tempo, se non contestualizzato, può risultare aspecifico. Oltre il 50% dei pazienti può presentare livelli di D-dimero elevati (nella maggior parte dei casi <1.0 µg/ml), anche in assenza di complicanze trombotiche[51]. In uno studio monocentrico cinese, valori >1.5 µg/ml mostravano una sensibilità e specificità rispettivamente dell'85% e 88.5% per la diagnosi di TEV[11]. In tale contesto, il dosaggio di tale marcatore andrebbe effettuato se vi è un sospetto di TEV ed in linea con gli algoritmi diagnostici forniti dalle linee guida[63]. Al contrario, livelli elevati isolati di D-dimero non dovrebbero guidare il processo diagnostico (nella richiesta di ulteriori esami di imaging) e/o terapeutico, in assenza di un concomitante peggioramento clinico[11,61,63]. In particolare, l'embolia polmonare deve essere sempre sospettata se elevati livelli di D-dimero si accompagnano a sintomi/segni clinici di trombosi venosa profonda, ad un peggioramento dell'ipossiemia non proporzionale al grado di coinvolgimento respiratorio e/o a disfunzione acuta del ventricolo destro[11].

L'utilizzo dell'imaging nella diagnosi di TEV risulta complesso, in primo luogo per la possibile trasmissione dell'infezione ad altri pazienti e operatori sanitari, e deve essere regolato da protocolli intraospedalieri che ne limitino il rischio (es. individuando percorsi differenziati)[11,64-66]. Con tale premessa, l'esame ecografico vascolare o cardiaco approfondito dovrebbe essere riservato a casi selezionati sulla base del contesto clinico, precedere l'imaging radiologico ed inizialmente essere rappresentato da esami ecoscopici mirati, utilizzando dispositivi portatili a letto del paziente, sempre con l'utilizzo degli opportuni dispositivi di protezione individuale e delle specifiche modalità di sanificazione degli strumenti[64,65]. Inoltre, considerando l'elevato rischio di embolia polmonare, i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sottoposti a TC polmonare per un peggioramento della funzione respiratoria dovrebbero ricevere di default sequenze angio-TC per un'appropriata definizione diagnostica anche del circolo polmonare[67], dopo valutazione dei possibili rischi associati all'uso di mezzo di contrasto (es. danno renale, reazione allergica). Nei pazienti con sospetto TEV ed ARDS severa, gli esami di imaging sono spesso complicati dalla posizione prona e dalle condizioni cliniche instabili. In questi casi, l'evidenza ecocardiografica di un deterioramento della funzione ventricolare destra e/o (più raramente) di trombo in transito rappresentano un dato rilevante che giustifica la necessità di ulteriori approfondimenti diagnostici e su tale base l'inizio di una terapia specifica[11,64,65,66].

Stratificazione prognostica

La stratificazione prognostica nei pazienti SARS-CoV-2 positivi con TEV deve seguire le preesistenti indicazioni e gli stessi algoritmi raccomandati dalle linee guida europee[63]. Tra i marker di prognosi, il dosaggio di troponina e peptide natriuretico cerebrale (BNP) risulta centrale nella stratificazione del rischio, indicando la presenza di danno miocardico acuto e sovraccarico emodinamico[11,68,69]. Anomalie dei parametri emostatici tipiche dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, in particolare la trombocitopenia e, come già precedentemente descritto, l'incremento dei livelli di D-dimero, sono state associate ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, ventilazione meccanica e mortalità[11,61,68,70]. Recenti studi hanno inoltre suggerito una possibile correlazione tra severità del decorso clinico ed aumento dei prodotti di degradazione della fibrina, del PT (prolungamento spontaneo >3s) e dell'aPTT (prolungamento spontaneo >5s)[11,28,68]. Per questo motivo, i marker della funzione emostatico-coagulativa andrebbero monitorati di routine in questi pazienti, con l'obiettivo di una più accurata stratificazione prognostica.

Terapia

Le indicazioni basate sulle attuali linee guida[63] in pazienti SARS-CoV-2 positivi devono essere integrate con valutazioni specifiche contingenti. La selezione del regime terapeutico ottimale richiede infatti, come già ampiamente descritto, ulteriori considerazioni correlate alla severità del quadro clinico, all'eventuale presenza di disfunzione renale e/o epatica, alla concomitante trombocitopenia ed alle possibili interazioni farmacologiche con farmaci antivirali[11].

L'utilizzo di anticoagulanti parenterali dovrebbe essere preferito per la maggiore maneggevolezza ed il minor rischio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

di interazioni farmacologiche[11,61,63]. In particolare, data la maggiore praticità e facilità di utilizzo e monitoraggio, l'EBPM a dosi anticoagulanti (enoxaparina 100 UI/kg x 2/die s.c. oppure nadroparina 86 UI/kg x 2/die s.c.) dovrebbe essere preferita all'ENF, che richiede una più estesa esposizione degli operatori sanitari per i frequenti prelievi ematici necessari all'aggiustamento della dose. L'ENF dovrebbe essere riservata solo ai pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min. Il trattamento invasivo "con catetere" del TEV (terapia trombolitica locoregionale, embolectomia) va riservato a casi selezionati con controindicazioni all'utilizzo di farmaci anticoagulanti, con eventi ricorrenti in corso di anticoagulazione adeguata o impossibilità ad eseguire fibrinolisi sistemica.

I dati sull'utilizzo dei DOAC sono limitati ed a livello intraospedaliero può essere previsto in pazienti clinicamente stabili, in virtù dei vantaggi derivanti dall'assenza di necessità di monitoraggio dell'attività anticoagulante e dalla semplificazione sia nella gestione durante il ricovero, che nella transizione al successivo regime domiciliare.[11,63] In ogni caso l'uso degli anticoagulanti orali deve essere sempre valutato alla luce delle sopracitate possibili interazioni con farmaci anti-SARS-CoV-2, che sono invece molto limitate con l'impiego degli anticoagulanti parenterali.

In pillole

TEV nei pazienti SARS-CoV-2 positivi

- In presenza di un peggioramento del quadro clinico, soprattutto in assenza di terapia anticoagulante in atto, la diagnosi di TEV deve essere sempre sospettata
- L'iter diagnostico-terapeutico si basa sull'integrazione di dati clinici e di laboratorio, che deve supportare un eventuale successivo approfondimento diagnostico con imaging
- Il dosaggio del D-dimero per la diagnosi di TEV va effettuato solo se vi è un sospetto clinico di TEV
- Compatibilmente con le situazioni logistiche locali, l'utilizzo dell'imaging ecografico per la diagnosi di TEV dovrebbe precedere l'imaging radiologico, in prima battuta al letto del paziente e con dispositivi portatili
- In caso di TC polmonare eseguita per un peggioramento della funzione respiratoria, l'integrazione di sequenze angio-TC per il circolo polmonare dovrebbe sempre essere presa in considerazione, per escludere un quadro di embolia polmonare
- In pazienti con documentato TEV, ai fini della stratificazione prognostica deve essere eseguito il monitoraggio di troponina, BNP, D-dimero, emocromo (per valutare eventuale trombocitopenia), PT (prolungamento spontaneo >3 s), aPTT (prolungamento spontaneo >5 s) e prodotti di degradazione della fibrina
- Per il trattamento di un episodio di TEV deve essere privilegiata la terapia anticoagulante, in prima battuta con EBPM a dosi terapeutiche
- L'ENF dovrebbe essere riservata solo ai pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min
- Il trattamento invasivo "con catetere" del TEV va riservato ai pazienti con controindicazioni ai farmaci anticoagulanti, con eventi ricorrenti in corso di anticoagulazione adeguata o impossibilità ad eseguire fibrinolisi sistemica
- Per il trattamento intraospedaliero di un episodio di TEV i DOAC possono rappresentare un'alternativa terapeutica solo nei pazienti clinicamente stabili
- È ragionevole che i pazienti con TEV alla dimissione ricevano terapia con DOAC in presenza di quadro clinico e segni di infiammazione in risoluzione

Trombosi arteriosa

I pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sono potenzialmente esposti ad un rischio più elevato di complicanze trombotiche arteriose, descritte in circa il 4% dei casi[11,26]. Come evidenziato anche in altre sindromi infiammatorie virali[71], una trombosi coronarica acuta può scaturire dall'instabilizzazione di lesioni coronariche preesistenti, come risultato della tempesta citochinica secondaria all'infezione, provocando una SCA. Visti i limitati dati specifici esistenti, la diagnosi e la gestione farmacologico-interventistica dei pazienti con SCA deve seguire le preesistenti linee guida internazionali[72] e prevedere, comunque, la messa in atto di specifici percorsi intraospedalieri ed opportune misure per la prevenzione del contagio del personale sanitario[73]. Come già evidenziato, devono essere anche valutate le possibili interazioni tra la terapia antiaggregante e i farmaci anti-SARS-CoV-2. In casi selezionati, i test di funzionalità piastrinica possono essere considerati per orientare le scelte terapeutiche[11].

Sono stati riportati in letteratura casi di infezione da SARS-CoV-2 con presentazione "STEMI-like", in assenza di lesioni coronariche; possibili cause possono essere rappresentate da miocardite acuta, infarto miocardico di tipo 2 (da mismatch tra domanda ed apporto di ossigeno) o cardiopatia acuta da stress ("Takotsubo-like")[74]. In particolare, dati recenti hanno mostrato che circa il 40% dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ed infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST non presentava lesioni culprit all'angiografia coronarica[75]. Data la possibilità di questa evenienza, la terapia fibrinolitica nei pazienti SARS-CoV-2 positivi (o sospetti tali) deve essere utilizzata in casi selezionati, in cui l'angiografia coronarica e l'eventuale rivascolarizzazione percutanea non possono essere eseguite tempestivamente ed in sicurezza.

Per quel che riguarda le complicanze trombotiche non coronariche, alcuni studi hanno riportato casi di ictus ischemico[26], in una circostanza associato ad ischemia bilaterale acuta degli arti inferiori nel contesto di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi[76]. In questo ambito, è stato ipotizzato che l'idrossiclorochina possa avere anche effetti sui pattern coagulativi, ma al momento non ci sono dati definitivi a riguardo[77].

In pillole

Trombosi arteriosa nei pazienti SARS-CoV-2 positivi

- La diagnosi e la terapia dei pazienti con SCA devono seguire le preesistenti linee guida e percorsi ospedalieri dedicati
- Le possibili interazioni tra farmaci antivirali e farmaci antiaggreganti devono essere attentamente valutate
- In casi selezionati, se disponibili, i test di funzionalità piastrinica possono supportare le scelte terapeutiche
- In considerazione della possibile presentazione "STEMI-like" senza evidenza di trombosi coronarica e/o lesioni coronariche significative, l'utilizzo della trombolisi deve essere riservato solo ai casi in cui l'angiografia coronarica non può essere eseguita tempestivamente ed in sicurezza
- In caso di eventi trombotici ricorrenti e/o multi-distrettuali, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi deve essere sospettata ed indagata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

Tabella 2. Criteri dell'International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) per la diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata (CID)[78].

Approccio diagnostico alla CID	
Valutazione del rischio di CID	Il paziente presenta condizioni cliniche potenzialmente associate a CID? *Sì*: procedere con lo score sottostante *No*: Non proseguire con lo score
SCORE ISTH per la diagnosi di CID	
Valutazione della funzione coagulativa	Tempo di protrombina, conta delle piastrine, fibrinogeno, D-dimero, prodotti di degradazione della fibrina
Punteggio da assegnare agli esami di laboratorio	• *Prolungamento del tempo di protrombina*: (1) ≤3 s=0 punti, (2) >3 e ≤6 s=1 punto, (3) >6 s=2 punti • *Piastrine*: (1) ≥100*10^9/l=0 punti, (2) <100*10^9/l=1 punto, (3) <50*10^9/l=2 punti • *D-dimero, prodotti di degradazione della fibrina*: (1) non aumentati=0 punti, (2) aumento moderato=2 punti, (3) aumento marcato=3 punti • *Fibrinogeno*: (1) >1 g/l=0 punti, (2) ≤1 g/l=1 punto
Calcolo dello score ISTH	*≥5 punti*: compatibile con una diagnosi di CID *<5 punti*: non suggestivo per una diagnosi di CID

Coagulazione intravascolare disseminata

La CID rappresenta una possibile complicanza in tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva con patologie infettive critiche[11,28,78]. Nel caso di infezione da SARS-CoV-2, un decorso clinico severo può associarsi a CID in oltre la metà dei casi. La valutazione seriata della conta piastrinica, del PT, del D-dimero e del fibrinogeno riveste pertanto un ruolo importante nel monitoraggio delle alterazioni coagulative[28,78]. La Tabella 2 riassume i criteri diagnostici per la CID[78].

La gestione di questi pazienti prevede l'identificazione e il trattamento aggressivo delle cause scatenanti (es. sovra-infezioni batteriche). È inoltre necessario istituire una terapia specifica, in linea con le raccomandazioni internazionali, basata su trasfusione di piastrine, fattori della coagulazione (plasma fresco concentrato) e fibrinogeno (crio-precipitato) in presenza di complicanze emorragiche, o, più raramente, sull'uso della terapia anticoagulante con eparina in caso di una presentazione a predominante carattere tromboembolico[78]. In caso di CID, la terapia con farmaci antiaggreganti dovrebbe essere limitata ai casi in cui è strettamente necessaria (es. recente impianto di stent coronarico). In linea generale, per quanto riguarda la duplice terapia antiaggregante: in caso di conta piastrinica ≥50 000*10^9/l dovrebbe essere continuata; in presenza di conta piastrinica tra 25 000 e 50 000*10^9/l andrebbe sospeso un farmaco antiaggregante; se la conta piastrinica è <25 000*10^9/l andrebbero sospesi entrambi i farmaci antipiastrinici. In ogni caso, la gestione di questi pazienti deve essere individualizzata, bilanciando rischio trombotico ed emorragico[79].

In pillole

CID nei pazienti SARS-CoV-2 positivi

- La CID deve essere sempre sospettata in presenta di un quadro clinico/laboratoristico suggestivo
- La diagnosi e il trattamento della CID devono seguire le preesistenti raccomandazioni delle linee guida internazionali
- La valutazione laboratoristica seriata permette un'accurata stratificazione del rischio e consente di individualizzare la terapia in modo da bilanciare il rischio trombotico ed emorragico e prevenirne le complicanze

RIASSUNTO

Data l'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari preesistenti e l'alta incidenza di eventi cardiovascolari avversi in pazienti ospedalizzati per infezione da SARS-CoV-2, l'identificazione di approcci antitrombotici ottimali in termini di rapporto rischio/beneficio e di miglioramento della prognosi ha un ruolo cruciale in tale contesto clinico. In questo position paper abbiamo raccolto le evidenze attualmente disponibili per fornire raccomandazioni pratiche relative alla gestione delle terapie antitrombotiche (antiaggregante ed anticoagulante) in alcuni scenari prevalenti durante l'infezione da SARS-CoV-2: gestione domiciliare della terapia anticoagulante orale; interazioni tra farmaci impiegati nell'infezione da SARS-CoV-2 ed agenti antitrombotici; gestione intraospedaliera delle terapie antitrombotiche; diagnosi, stratificazione del rischio e terapia delle complicanze trombotiche intraospedaliere.

Parole chiave. Coronavirus; Terapia anticoagulante; Terapia antipiastrinica; Trombosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962.

2. Kearon C, Akl EA, Camerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-494S.

3. Di Pasquale G, Riva L. Profilassi cardioembolica 2011: siamo vicini al tramonto del warfarin? G Ital Cardiol 2011;12:556-65.

4. Porter AL, Margolis AR, Staresinic CE, et al. Feasibility and safety of a 12-week INR follow-up protocol over 2 years in an anticoagulation clinic: a single-arm prospective cohort study. J Thromb Thrombolysis 2019;47:200-8.

5. Plesch W, van den Besselaar AM. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. Int J Lab Hematol 2009;31:20-5.

6. Meyer S, Frei CR, Kelly RD. Impact of a new method of warfarin management

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

on patient satisfaction, time and cost. Pharmacotherapy 2013;33:1147-55.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J2018;39:1330-93.
9. Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Safety of direct oral anticoagulants versus traditional anticoagulants in venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2019;48:439-53.
10. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369:1206-14.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol 2020 Apr 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031 [Epub ahead of print].
12. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus 2020 Apr 8. doi: 10.2450/2020.0083-20 [Epub ahead of print].
13. European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Apr 21, 2020. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance [ultimo accesso 22 maggio 2020].
14. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020 Mar 9. doi: 10.1093/cid/ciaa237 [Epub ahead of print].
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020 Mar 20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 [Epub ahead of print].
16. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4875-84.
17. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. J Infect Dis 2015;212:1904-13.
18. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2018;19:81.
19. Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. J Hosp Infec 2019;101:42-6.
20. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med 2017;9:eaal3653.
21. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci USA 2020;117:6771-6.
22. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020;11:222.
23. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for evaluation concerning COVID-19. J Med Virol 2020 Mar 30. doi: 10.1002/jmv.25798 [Epub ahead of print].
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033-4.
25. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GO. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020 Mar 29. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954 [Epub ahead of print].
26. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013 [Epub ahead of print].
27. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020 Apr 27. doi: 10.1182/blood.2020006000 [Epub ahead of print].
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18:844-7.
29. Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020;95:E131-4.
30. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL 2nd, Gluckman TJ. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2020;75:1341-50.
31. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020;18:1094-9.
32. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. Ann Pharmacother 2016;50:909-17.
33. Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. CMAJ 2007;177:357-9.
34. Mergenhagen KA, Olbrych PM, Mattappallil A, Krajewski MP, Ott MC. Effect of azithromycin on anticoagulation-related outcomes in geriatric patients receiving warfarin. Clin Ther 2013;35:425-30.
35. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018;378:615-24.
36. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. J Thromb Haemost 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jht.14871 [Epub ahead of print].
37. Mahamid M, Mader R, Safadi R. Hepatotoxicity of tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: management decisions. Clin Pharmacol 2011;3:39-43.
38. Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy. Ann Pharmacother 2006;40:2101-6.
39. Wang Y, Zhang D, Guanhua D, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78.
40. Mahase E. Covid-19: remdesivir is helpful but not a wonder drug, say researchers. BMJ 2020;369:m1798.
41. Mahé I, Bertrand N, Drouet, L, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Haematologica 2006;91:1621-7.
42. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med 2020 Apr 28. doi: 10.1056/NEJMc2009166 [Epub ahead of print].
43. Kang Y, Chen T, Mui D. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. Heart 2020 Apr 30.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 08:09:17

doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056 [Epub ahead of print].
44. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? Ecancermedicalscience 2020;14:1023.
45. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. J Am Coll Cardiol 2020;75:2352-71.
46. Zhou X, Li Y, Yang Q. Antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention in patients complicated by COVID-19: implications from clinical features to pathological findings. Circulation 2020 Apr 16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046988 [Epub ahead of print]
47. Kengreal [package insert]. Cary, NC: Chiesi USA, Inc.; 2015.
48. Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. Thromb Res 2019;179:11-4.
49. Cangemi R, Pignatelli P, Carnevale R, et al. Low-grade endotoxemia, gut permeability and platelet activation in community-acquired pneumonia. J Infect 2016;73:107-14.
50. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-13.
51. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-62.
52. Zhai Z. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. Thromb Haemost 2020 Apr 21. doi: 10.1055/s-0040-1710019 [Epub ahead of print].
53. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8:2450-57.
54. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. J Am Heart Assoc 2014;3:e001152.
55. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Lancet Haematol 2020;7:e362-3.
56. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. Blood Adv 2018;2:3198-225.
57. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance, 13 March 2020. https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected [ultimo accesso 22 maggio 2020].
58. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. Circulation 2013;128:1003-20.
59. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. Circulation 2020;141:1648-55.
60. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683 [Epub ahead of print].
61. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:1023-6.
62. Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. JAMA 2003;290:374-80.
63. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41:543-603.
64. Katz JN, Sinha SS, Alviar CL, et al. Disruptive modifications to cardiac critical care delivery during the Covid-19 pandemic: an international perspective. J Am Coll Cardiol 2020 Apr 14. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.029 [Epub ahead of print].
65. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21:592-8.
66. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. Chest 2020 Apr 7. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.003 [Epub ahead of print].
67. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: time to change the paradigm of computed tomography. Thromb Res 2020;190:58-9.
68. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020 Mar 3. doi: 10.1515/cclm-2020-0198 [Epub ahead of print].
69. Jannuzzi JL Jr. Troponin and BNP use in COVID-19. ACC Cardiology Magazine Mar 18, 2020. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19 [ultimo accesso 22 maggio 2010].
70. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. Thromb Haemost 2020;120:876-8.
71. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med 2018;378:2540-1.
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40:87-165.
73. Scotto di Uccio F, Valente S, Colivicchi F, et al. Position paper ANMCO: Organizzazione della Rete per il trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta durante emergenza pandemica COVID-19. G Ital Cardiol 2020;21:332-35.
74. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950 [Epub ahead of print].
75. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: Clinical and angiographic outcomes. Circulation 2020 Apr 30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525 [Epub ahead of print].
76. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382:e38.
77. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. Semin Arthritis Rheum 2013;43:264-72.
78. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol 2009;145:24-33.
79. Ueki Y, Bär S, Losdat S, et al. Validation of bleeding risk criteria (ARC-HBR) in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores. EuroIntervention 2020 Feb 18. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00052 [Epub ahead of print].