

I POTENZIALI EFFETTI DELL'EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE IN CORSO DI COVID-19

Introduzione

Il più esteso rapporto sull'epidemia da COVID-19 prodotto dai Chinese Centers for Disease Control and Prevention che hanno esaminato i dati raccolti su 72.314 casi di infezione, riportano che, mentre nell'81% dei casi l'infezione decorreva in forma lieve-moderata, con un tasso di mortalità del 2,3%, in un piccolo sottogruppo di pazienti, pari al 5%, il quadro clinico era caratterizzato da una grave insufficienza respiratoria, shock e disfunzioni multiorgano condizione che era associata ad una elevata mortalità (pari al 50%).

Questa situazione ha fatto sì che, proprio nei confronti di questo sottogruppo di pazienti, fosse maggiore l'attenzione per definire strategie tese alla precoce individuazione dei possibili casi e tali da mettere in atto, sin da subito, adeguate ed efficaci misure salvavita¹.

Purtroppo, data la novità e rapidità della evoluzione della pandemia a livello mondiale, mancano ancora oggi strategie terapeutiche standardizzate, dato che tutte le attuali soluzioni proposte sono prevalentemente basate su un approccio puramente empirico, spesso strutturato nell'ambito di studi clinici prospettici, la maggior parte dei quali ancora in corso o che, in alcuni casi, hanno portato a risultati non conclusivi².

Nel decorso clinico della infezione da COVID-19, sono state individuate 3 distinte fasi cliniche, caratterizzate ciascuna da una gravità crescente, diversificate nella risposta alle terapie messe in atto, e conseguentemente diverse per quanto riguarda l'esito del paziente³.

Fase I (lieve) - Infezione precoce:

La fase iniziale della malattia, per la maggior parte delle persone, si associa a sintomi lievi e spesso aspecifici come malessere, febbre e tosse secca. Durante questo periodo, il SARS-CoV-2 si moltiplica concentrandosi principalmente nell'apparato respiratorio. L'emocromo può rivelare una linfopenia e neutrofilia senza altre anomalie significative. Il trattamento in questa fase è principalmente mirato al sollievo sintomatico e la prognosi, generalmente, è eccellente.

Fase II (moderata) - Coinvolgimento polmonare (IIa) senza e (IIb) con ipossia:

In questo caso la malattia evolve verso un secondo stadio caratterizzato dalla replicazione virale a livello polmonare ed anche dalla risposta infiammatoria dell'ospite. Durante questa fase, i pazienti sviluppano una polmonite virale con infiltrazioni bilaterali, tosse, febbre ed eventualmente ipossia (PaO₂/FiO₂ di <300 mmHg). Gli esami del sangue rivelano un aumento della linfopenia. I marcatori dell'infiammazione sistemica possono essere elevati, ma non in modo significativo.

Questa fase è caratterizzata da una progressiva instabilità clinica fino a richiedere l'assistenza respiratoria ed è la fase in cui la maggior parte dei pazienti affetta da COVID-19 viene ricoverata in ospedale.

Fase III (grave) – Iper-infiammazione sistemica:

Una minoranza di pazienti affetti da COVID-19 passerà, dal secondo, al terzo e più grave stadio della malattia, che si manifesta come una sindrome da iper-infiammazione sistemica.

In questa fase, si osserva una marcata e progressiva alterazione dei parametri infiammatori quali PCR, ferritina, citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) ma anche di quelli indicativi di un'alterazione della coagulazione, come aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina (D-dimero), consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia.

Questo stadio, per la sua gravità, oltre al peggioramento delle funzioni respiratorie, può sfociare in una insufficienza multiorgano con il coinvolgimento cardiaco, epatico, renale. La prognosi di questa fase, critica per gravità e rapidità di progressione, è, in molti casi, infausta.

Tenendo conto di quanto sopra esposto, esaminando il problema dal punto di vista dell'individuazione di possibili strategie terapeutiche da utilizzare nell'infezione da COVID-19, teoricamente, sembrerebbe razionale l'approccio che, nella prima e seconda fase (IIa), tenda al contenimento della crescita virale e, sempre nella seconda fase (IIb) e nella terza fase privilegi il controllo del quadro iper-infiammatorio.

Fino ad oggi, risultati sono stati ottenuti proprio in questo secondo campo attraverso l'utilizzazione dei nuovi farmaci biologici capaci di bloccare la cascata citochinica, ma verosimilmente anche degli steroidi ad alto dosaggio e di altri farmaci caratterizzati da effetti immunomodulatori quali la cloroquina e l'idrossicloroquina.

Va comunque sottolineato che, in particolare nella 2° e 3° fase, la tempestività di inizio di questi provvedimenti terapeutici è fondamentale per determinare il migliore esito clinico del paziente^{3,4}.

Tra i farmaci che sono stati proposti nella strategia di trattamento della fase iper-infiammatoria e delle sue possibili conseguenze, troviamo anche le eparine a basso peso molecolare (EBPM).

Razionale dell'uso dell'Eparina nell'infezione da COVID-19

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono una classe di farmaci ad azione anticoagulante ottenuti per frazionamento dall'eparina. Le principali indicazioni terapeutiche⁵ ne prevedono l'utilizzo:

- a) nella profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, e nei pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta;
- b) nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP), dell'embolia polmonare (EP);
- c) nella sindrome coronarica acuta.

Tra tutte le EBPM, solo **enoxaparina** ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici. In questo caso, la dose raccomandata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è di 40 mg (4.000 U) al giorno per uso sottocutaneo, per almeno 6-14 giorni^{4,5}.

Al momento non è chiaro se i pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19 esprimano un rischio di **tromboembolismo venoso** più elevato rispetto ad altri pazienti con infezioni polmonari e valori elevati di D-Dimero. D'altra parte, la coesistenza nel paziente affetto da COVID-19 di uno stato infiammatorio indotto dall'infezione, insieme alla immobilizzazione, all'insufficienza respiratoria, all'eventuale uso di ventilazione meccanica e/o di un catetere venoso centrale può spiegare da sola una condizione di ipercoagulabilità^{6,7} favorente il TEV e tale da poter giustificare l'uso in profilassi della enoxaparina.

E' invece frequentemente descritta, nel corso di infezione da SARS-CoV-2, una **coagulopatia** che è associata ai quadri più gravi di malattia. In uno studio⁸ condotto su 191 pazienti affetti da COVID-19, una coagulopatia (estensione di 3" del tempo di protrombina o un'estensione di 5" del tempo di tromboplastina parziale attivata) era presente nel 50% dei pazienti deceduti e solo nel 7% di quelli sopravvissuti ($p < 0,0001$). Nella stessa popolazione, la contemporanea trombocitopenia risultava essere un fattore prognostico sfavorevole. Questo tipo di situazione è stata confermata in un'altra serie di pazienti affetti da infezione da COVID-19, nei quali la presenza di una coagulopatia era più frequentemente associata alla comparsa della sindrome da disfunzione multiorgano e ad una peggiore prognosi⁶.

L'uso delle EBPM in corso di infezione da COVID-19, nasce da una serie di osservazioni che dimostrano da una parte come nei pazienti affetti da SARS-CoV-2, nel corso dell'infezione, sia presente un'elevazione dei valori di D-dimero e che tale incremento è associato ad una più elevata mortalità^{9,10}, dall'altra, che l'uso di enoxaparina è capace di diminuire la mortalità nei pazienti affetti da COVID-19¹¹. Si tratta in particolare di quelli che presentano un SIC score o score di "coagulopatia indotta da sepsi"¹², uguale o superiore a 4, associato ad un D-dimero marcatamente elevato (maggiore di sei volte al limite superiore della norma). Nello studio in questione, la mortalità a 28 giorni dei pazienti trattati con eparina era inferiore del 20% (32,8% vs 52,4%, $P=0,017$) rispetto ai non trattati. L'uso dell'eparina, tuttavia, era gravato dalla comparsa di un maggior numero di eventi avversi emorragici^{4,11}.

Lo studio citato pur presentando, una serie di limiti importanti è, ad oggi, la principale evidenza clinica disponibile sulla possibile utilità delle EBPM in corso di infezione da COVID-19.

Il quesito quindi che rimane aperto è se l'apparente positiva azione dell'eparina a basso peso molecolare, in corso di infezione da COVID 19, possa essere attribuita non solo alla sua azione preventiva antitrombotica ma possa essere l'espressione di potenziali attività benefiche in altri ambiti (**Figura 1** a pag. 7).

Azione antinfiammatoria

Sembra che la grave infiammazione polmonare e l'alterazione dello scambio gassoso a livello polmonare in corso di Covid 19, sia dovuta alla "up-regulation" delle citochine pro-infiammatorie¹³. Il marcato aumento del D-dimero, infatti, sembra dovuto a questa intensa infiammazione che stimola la fibrinolisi intrinseca nei polmoni che poi si trasferisce nel sangue¹⁴. Sulla base del modello dell'immuno-trombosi, che evidenzia la relazione bidirezionale tra il sistema

immunitario e la generazione di trombina, il blocco della trombina da parte dell'eparina può contribuire ad attenuare la stessa risposta infiammatoria¹⁵. Nello stesso tempo, l'azione antinfiammatoria dell'eparina si estrinseca anche in altri ambiti: nel legame alle citochine infiammatorie, nell'inibizione della chemiotassi dei neutrofili e della migrazione dei leucociti, nella neutralizzazione del fattore C5a del complemento e nel sequestro delle proteine della fase acuta¹⁶⁻¹⁹. Ad apparente conferma di ciò, una revisione sistematica del 2015 ha concluso che, in ambito clinico, l'eparina può diminuire il livello dei biomarcatori infiammatori, anche se, per consolidare questa ipotesi²⁰, sono necessari ulteriori evidenze da studi più ampi.

Azione anticoagulante a livello polmonare

La sindrome acuta da distress respiratorio (ARDS) è una delle più comuni complicazioni dell'infezione da Covid-19 e sembra che nella sua patogenesi sia rilevante l'attivazione del sistema della coagulazione. Ozolina et al.²¹ hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche del fattore tissutale e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, in settima giornata, sono significativamente più alte nei pazienti con Sindrome da Distress Respiratorio (ARDS), rispetto ai non-ARDS.

I meccanismi che contribuiscono a questa coagulopatia polmonare sono la generazione localizzata di trombina, mediata dal fattore tissutale, e la depressione della fibrinolisi broncoalveolare, mediata dall'attivatore del plasminogeno^{21,22}.

Una recente metanalisi ha rilevato che il trattamento coadiuvante con EBPM entro i primi sette giorni di insorgenza dell'ARDS riduce il rischio di mortalità a 7 giorni del 48% ed il rischio di mortalità a 28 giorni del 37%, oltre a migliorare significativamente il rapporto PaO₂/FiO₂ (il miglioramento è particolarmente importante nel sottogruppo che riceve LMWH ad alte dosi ≥5000 unità/giorno)^{23,24}.

Azione protettiva sull'endotelio vascolare

L'endotelio vascolare è spesso colpito dall'invasione di patogeni con conseguente disfunzione endoteliale. Oltre all'agente patogeno in sé, può essere causa di danneggiamento endoteliale anche il rilascio di istoni da parte delle stesse cellule infettate²⁵. L'eparina può antagonizzare gli istoni e quindi 'proteggere' l'endotelio^{26,27}. Questa attività protettiva può estendersi, a livello polmonare, anche nei confronti delle "giunzioni serrate" (*tight junctions*) come dimostrato in vitro nei modelli della sepsi, ove le eparine a basso peso molecolare possono contribuire a diminuire l'edema polmonare ed il "leakage vascolare", con un potenziale impatto nella limitazione del danno microcircolatorio e possibile effetto sul danno d'organo in corso di ARDS^{28,29}.

La stessa azione protettiva potrebbe essere espressa dall'eparina sull'endotelio vascolare del cuore che sappiamo essere un altro degli organi bersaglio del SARSCoV-2³⁰. Oltre a questo, sempre a livello cardiaco, la stessa eparina potrebbe contribuire a ridurre la infiammazione miocardica come dimostrato in modelli animali in corso di miocardite cronica³¹.

Azione antivirale

Un'ultima interessante proprietà attribuita all'eparina è anche la sua potenziale attività antivirale che è stata studiata nei modelli sperimentali. La natura polianionica dell'eparina fa sì che essa possa legarsi a diverse proteine e quindi agire come efficace inibitore dell'attaccamento del virus alla superficie cellulare³². In uno studio italiano, l'uso di eparina ad una concentrazione di 100 microg/ml ha dimezzato la comparsa di infezione in colture cellulari infettate con l'espettorato di un paziente affetto da SARS33.

Possiamo quindi concludere che, sebbene il reale effetto clinico di queste presunte proprietà dall'EBMP rimanga ancora da dimostrare, esistono motivazioni oggettive che spingono a valutare la potenziale efficacia di questa classe di farmaci nel trattamento delle varie manifestazioni cliniche in corso di infezione da Covid-19.

La posizione dell'AIFA

Recentemente, l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato un documento sull'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare in corso di Covid-19⁴. In questo documento, riferendosi alle principali linee guida esistenti sul tema, AIFA ha raccomandato, l'uso delle EBPM:

- a) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità alla dose di 40mg/die (4.000UI) e per l'intero periodo dell'immobilità;
- b) nei casi gravi di CoViD-19 (definiti per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 respiri/min; SpO₂<93% a riposo; PaO₂/FiO₂ <300 mmHg) in presenza di livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC > 4. In queste forma avanzate della malattia il dosaggio di enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg 4.000-6.000 UI/die. Considerando, secondo AIFA, una maggiore sensibilità alle eparine riscontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei, la dose potrebbe arrivare anche a coincidere con quella terapeutica (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die ovvero 100 UI/kg sc ogni 12 ore/die) ma questa assunzione non è stata verificata in studi clinici.

In tutti i casi AIFA sottolinea che tali indicazioni si basano su evidenze molto preliminari e che per tale ragione la somministrazione di eparina deve essere considerata solo dopo un'attenta valutazione dei singoli casi in considerazione del fatto che gli studi disponibili, dimostrano che in pazienti che non presentano gravi livelli di attivazione della coagulazione, tale terapia non apporta beneficio ma anzi può indurre un peggioramento del quadro clinico e la comparsa di gravi Reazioni Avverse.

Nello stesso tempo, poiché l'uso terapeutico dell'EBPM sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze, incomplete e incerte, anche in merito alla sicurezza, AIFA sottolinea l'urgente necessità di studi clinici randomizzati che valutino l'efficacia clinica e la sicurezza delle EBPM in questo specifico campo

La proposta della International Society on Thrombosis and Haemostasis

La International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), ha prodotto recentemente delle linee guida (non ancora definitive ed in divenire rispetto all'acquisizione di nuove evidenze) sulla gestione della coagulopatia associata ad infezione da COVID-19³⁴.

Scopo del documento è quello di fornire, partendo da parametri laboratoristici facilmente reperibili:

- 1) una stratificazione del rischio del paziente affetto da COVID-19 al momento del ricovero;
- 2) elementi per la gestione della grave coagulopatia che può svilupparsi in alcuni di questi pazienti.

I punti chiave della suddetta linea guida sono i seguenti:

- Alla presentazione del quadro clinico dell'infezione, per la valutazione dell'assetto coagulativo è consigliata la esecuzione, in ordine di importanza, dei seguenti esami di laboratorio:
 - il D-dimero,
 - il tempo di protrombina (PT)
 - la conta piastrinica.
- Oltre ai parametri precedentemente citati, è suggerito anche il monitoraggio del fibrinogeno.
- Relativamente al quadro clinico, l'ISTH mette in evidenza che:
 - nelle forme gravi di infezione da SARS CoV-2, è frequente il riscontro di un importante aumento di valori del D-dimero, la cui entità di incremento può essere considerato un fattore predittivo di mortalità;
 - possono essere presenti un prolungamento del tempo di Protrombina (PT) ed una trombocitopenia ($100-150 \times 10^9/L$), anche se solo di modesta entità;
 - in corso di malattia grave, i pazienti deceduti hanno, per la maggior parte, sviluppato una Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) intorno al quarto giorno dall'esordio dell'aggravamento. Inoltre, un significativo peggioramento dei parametri coagulativi è stato riportato anche al decimo ed al quattordicesimo giorno dall'esordio della malattia.

Sulla base di questi presupposti, allo scopo di prevenire coagulopatie simili a quelle riscontrate in corso di sepsi e lo stesso tromboembolismo venoso, il "panel" di esperti della ISTH consiglia che, nei pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19, sia usata l'eparina in dose profilattica (se non vi siano controindicazioni quali un sanguinamento attivo o una conta piastrinica inferiore a $25 \times 10^9/L$) seguendo l'algoritmo sintetizzato in **Figura 2** a pag. 8.

La stessa linea guida consiglia inoltre il monitoraggio stretto, in ordine di importanza, del D-Dimero, del PT, del numero di piastrine e del fibrinogeno.

Nello stesso tempo l'ISTH suggerisce:

- in caso di piastrinopenia, di supportare il paziente mantenendo una conta delle piastrine superiore a $50 \times 10^9/L$, in caso di sanguinamento e superiore a $20 \times 10^9/L$ in assenza di sanguinamento;
- allo stesso modo, di mantenere il livello del Fibrinogeno a valori superiori a 2.0 g/L, mentre il PT ratio a valori <1.5 (in questo contesto non deve essere preso in considerazione l'INR che non permette di cogliere minime variazioni in secondi del PT).

Al momento attuale, il suggerimento di utilizzare le EBMP nel corso della infezione da SARS CoV-2 è formulato solo per i pazienti ospedalizzati o che accedono a cure ospedaliere e monitorati strettamente da un punto di vista laboratoristico. Ad oggi, non esistono evidenze sull'eventuale uso di EBMP nelle fasi iniziali di malattia, quando più frequentemente il paziente viene seguito a livello domiciliare, e comunque quando non si dispone di dati di riferimento rispetto ai valori del D-Dimero.

D'altra parte, il fatto che, la maggior parte della popolazione affetta da COVID-19 effettivamente, nelle prime fasi della malattia possa trovarsi a domicilio, pone il problema se iniziare in questi pazienti un trattamento profilattico con eparina.

E' certo comunque che l'uso di EBPM a dosaggio terapeutico (p.e. enoxaparina 100 mg/kg x2/die) è da riservare solo ai pazienti ospedalizzati ed in situazioni cliniche di malattia più gravi o nel caso di diagnosi di un quadro di trombosi venosa profonda o di tromboembolismo polmonare

Conclusioni

La comparsa improvvisa e la rapidità di diffusione della pandemia da COVID-19 a livello mondiale, dà ragione del fatto che, ancora oggi, la maggior parte delle soluzioni terapeutiche proposte siano basate su un approccio puramente empirico, anche se, più spesso, organizzato nell'ambito di studi clinici, alcuni dei quali ancora in corso. Questo spiega perché, al momento, non siano ancora disponibili indicazioni univoche per strategie terapeutiche standardizzate, sostenute da chiare evidenze.

Questa condizione non risparmia, anche l'uso delle EBPM che, pur presentandosi come classe di farmaci con un profilo di utilità promettente nel trattamento delle conseguenze connesse all'infezione da COVID-19, mancano ancora di una sostanziale e certa dimostrazione di efficacia e della definizione di un chiaro profilo di beneficio/rischio. Tra le altre questioni che rimangono aperte dal punto di vista clinico-terapeutico: l'identificazione dei dosaggi da somministrare, la tipologia di pazienti da trattare ed in quale fase della malattia, il setting (domiciliare vs. ospedaliero) in cui il trattamento debba essere iniziato. E' auspicabile, in accordo con le indicazioni date dall'AIFA, che tutte queste risposte possano essere ottenute attraverso la raccolta sistematica di nuove informazioni e soprattutto l'organizzazione di studi clinici randomizzati che possano dare, una volta per tutte, chiare evidenze dell'utilità di questa strategia.

Bibliografia

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122
2. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
3. Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal Pre-proof o appear in: Journal of Heart and Lung Transplantation [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7
5. Enoxaparina Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: 1061-69.
7. 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.
8. 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.
9. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Apr 2.

10. 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 epublished
11. 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 epublished.
12. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(11):1989–1994.
13. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020 Mar 18. pii: ehaa231. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231
14. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S213-20.
15. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol.* 2016 Dec;28(6):561-569
16. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thrombosis Research.* 2008;122(6):743–752.
17. Li JP, Vlodavsky I. Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb Haemost.* 2009 Nov;102(5):823-8.
18. Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014 Apr 1;111(4):625-33
19. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017 Feb 28;117(3):437-444
20. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015; 2015: 507151
21. Ozolina A, Sarkele M, Sabelnikovs O, Skesters A, Jaunalksne I, Serova J, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Front Med (Lausanne)* 2016; 3: 64.
22. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):17-25
23. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(2):414-422
24. Hanify JM, Dupree LH, Johnson DW, Ferreira JA. Failure of chemical thromboprophylaxis in critically ill medical and surgical patients with sepsis. *J Crit Care.* 2017 Feb;37:206-210
25. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med.* 2009 Nov;15(11):1318-21
26. Iba T, Hashiguchi N, Nagaoka I, Tabe Y, Kadota K, Sato K. Heparins attenuated histone-mediated cytotoxicity in vitro and improved the survival in a rat model of histone-induced organ dysfunction. *Intensive Care Med Exp.* 2015 Dec;3(1):36.
27. Zhu C, Liang Y, Li X, Chen N, Ma X. Unfractionated heparin attenuates histone-mediated cytotoxicity in vitro and prevents intestinal microcirculatory dysfunction in histone-infused rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Sep;87(3):614-622
28. X. Liu Y, Mu S, Li X, et al. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J Surg Res.* 2019 Jun; 238:175-185.
29. Ma J, Bai J, Protecting effects of heparin on endothelial cells sepsis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Apr 15; 8 (4): 5547-52.
30. Wojnicz R, Nowak J, Szyguła-Jurkiewicz B, Wilczek K, Lekston A, Trzeciak P, et al. Adjunctive therapy with low-molecular-weight heparin in patients with chronic heart failure secondary to dilated cardiomyopathy: one- year follow-up results of the randomized trial. *Am Heart J.* 2006;152(4):713.e1-7
31. Frizelle S, Swhwarz J, Huber SA et al. Evaluation of the effects of low molecular weight heparin on inflammation and collagen deposition in chronic coxsackievirus B3-induced myocarditis in A/J mice. *Am J Pathol.* 1992 Jul; 141 (1):203-
32. Shukla D, Spear PG. Herpesviruses and heparan sulfate: an intimate relationship in aid of viral entry. *J Clin Invest.* 2001 Aug;108(4):503-10.
33. Vincenzi E, Canducci F, Pinna D et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis* 2004 Mar; 10(3): 413-8.
34. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C. and Iba, T. (2020), ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14810
35. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in Chinese). *Chin J Infect.* 2020, 38: Traduzione in inglese al seguente link: <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/21/shanghai-expert-consensus-on-covid-19-treatment/>

Figura 1: POTENZIALITA' DELL'EPARINA IN CORSO DI COVID-19

Modificato da: Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Apr 2.

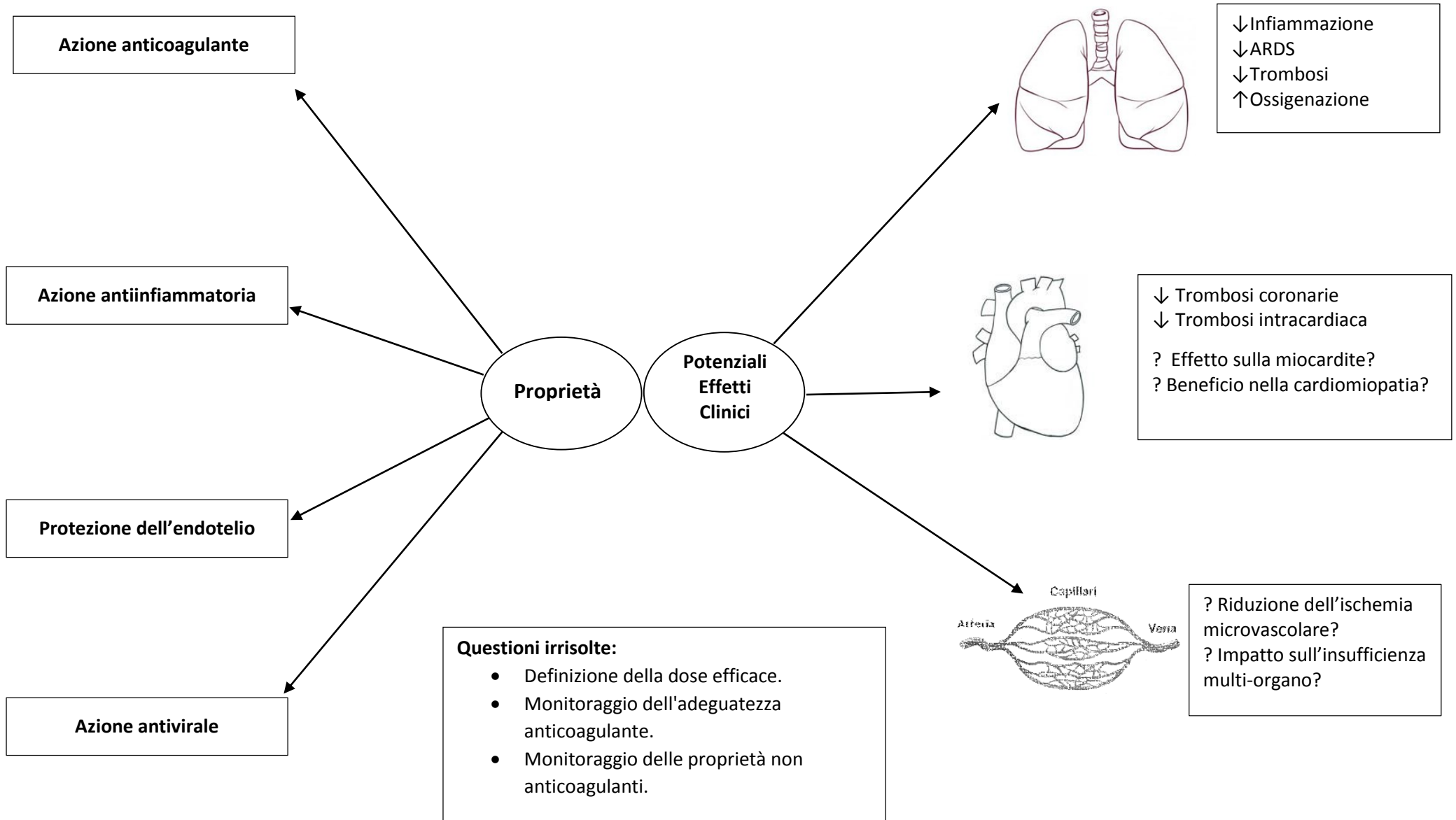
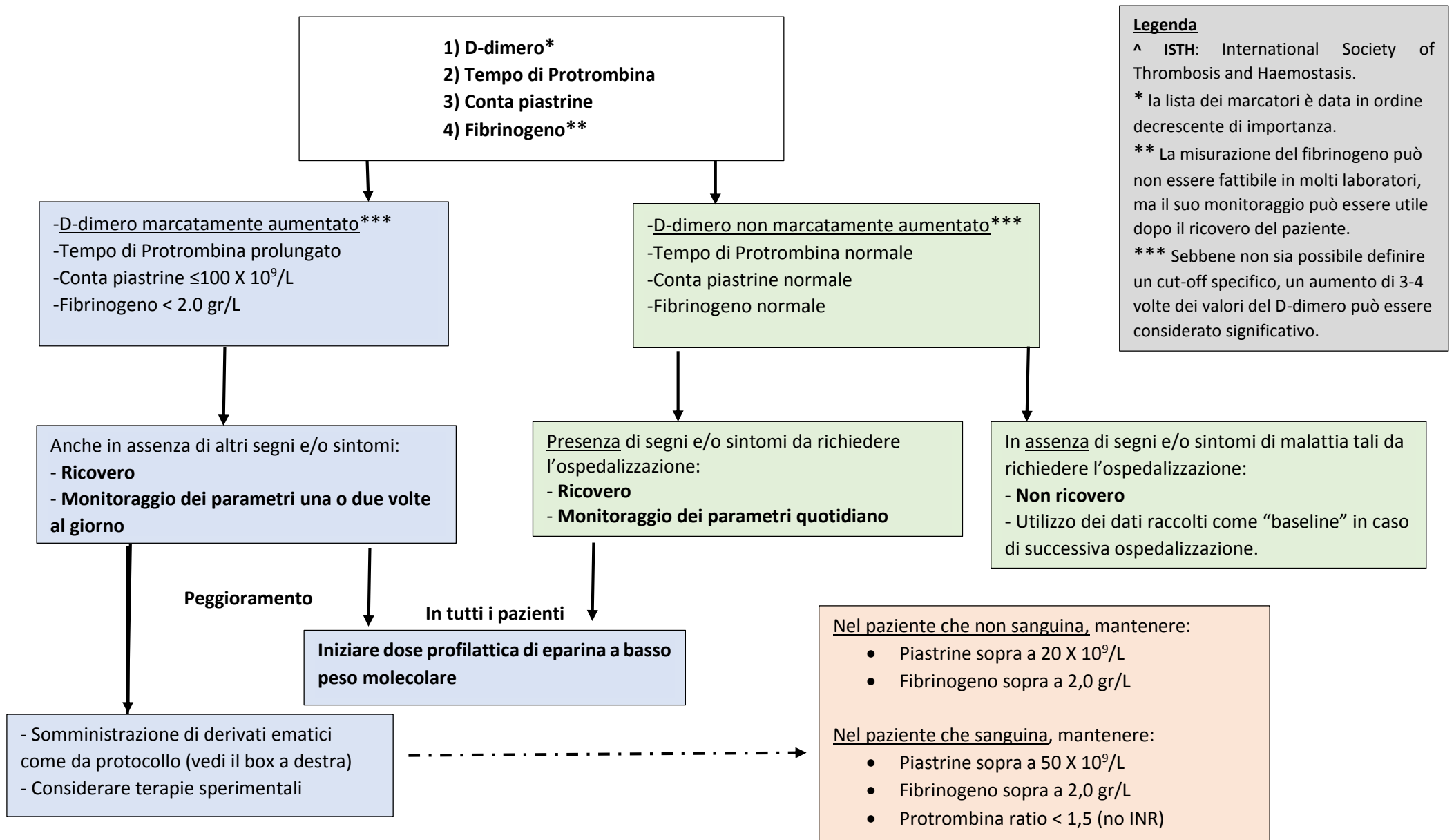


Figura 2. ISTH[^]: ALGORITMO PER LA GESTIONE DELLA COAGULOPATIA IN CORSO DI COVID-19 BASATO SU SEMPLICI MARKERS DI LABORATORIO

Modificato da: Thachil, J., et al. (2020), ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14810



N.B. Particolarmente in questo periodo, si ricorda l'importanza della tempestiva segnalazione delle Reazioni Avverse da Farmaci attraverso l'apposita scheda AIFA (<https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>) o registrando il caso attraverso il sito web: www.vigifarmaco.it

Per comunicazioni

Centro Regionale di Farmacovigilanza – Regione Umbria – farmacovigilanza@regione.umbria.it

Giampaolo Bucaneve – gbucaneve@regione.umbria.it – giampaolo.bucaneve@ospedale.perugia.it

Rosalba Elisabetta Rocchi – rerocchi@regione.umbria.it

Mariangela Rossi – mrossi@regione.umbria.it