

## **Il TEV secondario ad ospedalizzazione per COVID 19: gestione dei pazienti e prognosi a lungo termine**

**Caterina Cenci, Domenico Prisco**

**Keywords:** COVID 19, tromboembolismo venoso, SARS COV 2, terapia anticoagulante, recidiva

Diversi studi hanno riportato un'elevata incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti ospedalizzati per COVID 19, come risultato della disfunzione endoteliale e dell'attivazione sistemica della coagulazione indotte dall'infezione: si stima che l'incidenza di TEV vari dal 15% al 23% nei pazienti ricoverati in setting medico ed in terapia intensiva, rispettivamente. Ad oggi, sono scarse le evidenze disponibili circa la prognosi del TEV associato a COVID 19, in particolare riguardo alla durata ottimale della terapia anticoagulante ed al rischio di recidiva dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, un gruppo di ricercatori, coordinati da Walter Ageno, ha indetto uno studio allo scopo di confrontare le caratteristiche, le strategie di gestione, e la prognosi a lungo termine dei pazienti con TEV associato a COVID-19 e provocato da ospedalizzazione per altre malattie mediche acute. Si tratta di uno studio osservazionale prospettico, START COVID VTE, che ha arruolato pazienti con infezione da SARS COV2 dal giugno 2020 al dicembre 2021, seguiti per almeno 12 mesi dal termine della terapia anticoagulante. Questa coorte è stata confrontata con una popolazione di pazienti di controllo, utilizzando il database del registro START 2, tuttora in corso. Gli endpoint principali dello studio erano rappresentati da un composito di eventi trombotici venosi o arteriosi sintomatici durante il follow-up, sia durante il trattamento che dopo la sua interruzione, mortalità complessiva e sanguinamento maggiore durante il trattamento anticoagulante; gli endpoint secondari includevano il verificarsi dei componenti individuali dell'endpoint primario, ovvero trombosi venosa profonda (TVP) in qualsiasi sito, embolia polmonare (EP), infarto del miocardio, ictus ischemico e ischemia acuta periferica, sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. L'analisi è stata condotta su 278 pazienti con COVID 19 e 300 pazienti internistici (controlli). I risultati dimostrano che i pazienti con TEV secondario a infezione da SARS COV2 avevano più frequentemente EP isolata, non associata a TVP, rispetto ai controlli (83,1% vs 46,2%,  $P < 0.001$ ), minor prevalenza di malattia infiammatoria cronica (1,4% e 16,3%,  $P < 0.001$ ), eventi cerebrovascolari (2,2% e 4,7%,  $P < 0.001$ ), sanguinamento maggiore (1,8% e 5,0%,  $P < 0.001$ ) e storia di TEV (5,0% e 19,0%,  $P < 0.001$ ). Durante il trattamento della fase acuta, i pazienti con TEV associato a COVID-19 hanno ricevuto più frequentemente un anticoagulante parenterale, prevalentemente eparina a basso peso molecolare (EBPM), rispetto ai controlli (86,3% e 42,6%,  $P < 0.001$ ), mentre, superata la fase acuta, gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) sono stati prescritti più frequentemente ai pazienti con COVID-19 rispetto ai controlli (89,2% e 77,7%,  $P = 0.03$ ). Durante la terapia anticoagulante, si sono verificati un totale di 9 eventi trombotici e 6 sanguinamenti maggiori, senza alcuna differenza tra i pazienti con TEV associata a COVID-19 e i controlli. Anche i tassi di mortalità sono risultati simili tra i 2 gruppi.

La durata mediana del trattamento anticoagulante (194 e 225 giorni,  $P = 0,9$ ) e la percentuale di pazienti che hanno interrotto l'anticoagulazione (78,0% e 75,0%,  $P = 0,4$ ) erano simili tra i due gruppi; i tassi di eventi trombotici dopo la fine del trattamento erano rispettivamente 1,5 e 2,6 per 100 anni-paziente ( $P = 0,4$ ), senza differenze significative tra le due coorti.

Lo studio, seppur con le limitazioni dovute al disegno, offre importanti spunti di riflessione. Innanzi tutto, come atteso, i pazienti con TEV associato a COVID-19 hanno meno comorbidità ed una maggiore probabilità di sviluppare EP isolata, sono più frequentemente trattati con anticoagulanti parenterali nella fase acuta, ma ricevono più frequentemente

DOAC alla dimissione. Un altro aspetto interessante è che la durata del trattamento anticoagulante è risultata molto eterogenea in entrambe le coorti di pazienti, superando nel 53% dei pazienti con COVID-19 e nel 61% dei controlli i canonici 3-6 mesi consigliati per il TEV secondario a fattore di rischio transitorio, come ad indicare che l'infezione da SARS COV2 non abbia minimamente influenzato la decisione circa la durata della terapia. Probabilmente, i fattori di rischio sottostanti non sono gli unici elementi che guidano la scelta, ma essa si basa su una più generale stratificazione del rischio del singolo paziente che prende in considerazione anche il sito di TEV, la presenza di ulteriori fattori di rischio per recidiva e sanguinamento, e le preferenze del paziente.

Ad oggi, non vi sono indicazioni univoche circa la durata ottimale della terapia anticoagulante del TEV nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Precedenti studi avevano mostrato un potenziale incremento di complicanze cardiovascolari tardive, in particolare EP, a causa di un persistente stato infiammatorio secondario all'infezione, indipendentemente dalla gravità della malattia all'esordio. Tuttavia, i bassi tassi di eventi trombotici riscontrati in questo studio, anche dopo l'interruzione del trattamento, supportano l'uso di una durata definita di anticoagulazione anche in questi pazienti, come raccomandato dalle linee guida per tutti i pazienti con TEV secondario a un fattore di rischio transitorio, tra cui l'ospedalizzazione per una malattia medica acuta. Questi dati, se confermati in studi successivi, potranno contribuire a definire la più adeguata strategia terapeutica per i pazienti con TEV secondario a infezione da SARS COV2.

## **Bibliografia**

1. Ageno W, Antonucci E, Poli D, et al. Venous thromboembolism secondary to hospitalization for COVID-19: patient management and long-term outcomes. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7:100167.