

## EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE IN PROFILASSI ORTOPEDICA IN PAZIENTI COVID-19: OFF-LABEL PER DOSAGGIO O IN INDICAZIONE PER AUMENTATO RISCHIO?

A. Giraldi<sup>1</sup>, B. Crivelli<sup>1</sup>, M.A. Tivegna<sup>1</sup>, M. Briguglio<sup>2</sup>, T. Crespi<sup>3</sup>, P. Perazzo<sup>3</sup>, F.E. Pregliasco<sup>4</sup>, F. Pieri<sup>1</sup>

1. U.O. Farmacia-IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, 2. Direzione scientifica – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi

3. U.O. Terapia Intensiva - IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, 4. Direzione Sanitaria – IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi

5. Ufficio Acquisti - IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi

### Background e obiettivi

La profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore è attuata utilizzando Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM). In un quadro anatomico-patologico da COVID-19, in cui le complicanze tromboemboliche rappresentano una delle più rilevanti variabili associate alla mortalità, è stato proposto l'impiego di EBPM a dosaggio terapeutico, quindi off-label, per contrastare il noto aumento dei fenomeni tromboembolici. Lo scopo del presente lavoro è di mettere in luce se l'impiego di EBPM è da considerarsi effettivamente off-label per dosaggio oppure se la presenza della patologia può determinare la necessità di somministrarle a dosaggi terapeutici e quindi in indicazione.

	Pazienti trattati	Terapia Eparinica	Terapie associate	Eventi Fatali	Mortalità
Prima serie	7	EBPM 4000 UI/DIE	Idrossiclorochina, idratazione	4	57,1%
Seconda serie	9	EBPM 4000 UI/BID	Idrossiclorochina, idratazione	1	11,1%

### Materiali e metodi

Tra marzo e aprile 2020, sedici pazienti adulti COVID-19 ricoverati nella nostra struttura, con livello di gravità 2 (pazienti severi ma senza necessità di intubazione) e sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore non differibile, sono stati trattati con idratazione, idrossiclorochina e terapia eparinica. In particolare una prima serie di 7 pazienti ha ricevuto un trattamento profilattico con EBPM 4000 UI/DIE, mentre la seconda serie, costituita da 9 pazienti, è stata trattata con EBPM 4000 UI/BID.

### Risultati

Nella prima serie di pazienti sono stati registrati 4 eventi cardiovascolari fatali, sulla base dei quali è stato deciso di raddoppiare la dose giornaliera di EBPM nella seconda serie di pazienti, caratterizzata da un solo evento cardiovascolare fatale. Lo studio ha evidenziato una riduzione della mortalità dei pazienti trattati con EBPM 4000 UI/BID dal 57,1% al 11,1%; il dato non raggiunge la significatività statistica (2-sided Fisher's exact test,  $p=0.106$ ), vista anche la ridotta numerosità del campione, ma indica comunque un outcome migliore con sopravvivenza aumentata nei pazienti trattati con dose terapeutica di ebpm probabilmente per riduzione delle microtrombosi massive polmonari che inducono ipossia e danno d'organo disseminato

### Conclusioni

I dati fino ad ora raccolti e pubblicati indicano che le EBPM presentano un rapporto beneficio/rischio favorevole con un'efficacia nella profilassi dei fenomeni tromboembolici in pazienti COVID-19 sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, superiore rispetto agli eventuali eventi avversi. La riduzione dei fenomeni di TEV disseminato associata all'impiego di EBPM a dosaggio terapeutico non rappresenta la cura per il COVID-19 ma potrebbe favorire la sopravvivenza. Sarà necessario raccogliere ulteriori dati sull'uso off-label di EBPM in questo setting di pazienti per poter far fronte ad una possibile nuova condizione di emergenza e per legittimare una richiesta di estensione di indicazione alle autorità regolatorie.



I.R.C.C.S. Istituto  
Ortopedico Galeazzi

Gruppo San Donato