

Ospedale Luigi Sacco  
Via GB Grassi, 74 – Milano 20157

## PROTOCOLLO DI STUDIO

# **E**NOXAPARINA A DOSI PROFILATTICHE O TERAPEUTICHE CON **M**ONITORAGGIO DEGLI **Q**UTCOMES NEI **S**OGGETTI INFETTI DA **COVID-19: STUDIO PILOTA SU 300 CASI ARRUOLATI PRESSO** **ASST-FBF-SACCO**

*Codice dello Studio: **EMOS-COVID***

**Data della versione del Protocollo: 11 Maggio 2020**

EudraCT: 2020-002214-40

Versione 2.0

### **GRUPPO di LAVORO**

Massimo ARQUATI (Sperimentatore Principale), Spinello ANTINORI, Manuela NEBULONI,  
Umberto RUSSO, Maddalena Alessandra WU

Ospedale Universitario L. Sacco ASST-  
FBF-SACCO

### ***Con la collaborazione e consulenza in:***

- Anatomia Patologica: Manuela NEBULONI e Roberta ROSSI
- Anestesia e Rianimazione: Riccardo COLOMBO e Marco GEMMA
- Ematologia ed Emostasi: Augusto B. FEDERICI e Umberto RUSSO
- Malattie Infettive: Spinello ANTINORI e Giuliano RIZZARDINI
- Medicina Interna: Antonio BRUCATO, Chiara COGLIATI e Maddalena A. WU
- Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso: Massimo ARQUATI e Maurizio SALA
- Neurologia: Pierluigi BERTORA e Leonardo PANTONI
- Pneumologia: Gian Giuseppe NEGRETTO e Pier Achille SANTUS

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE E BACKGROUND</b>	4-5
<b>2. OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	5
<b>3. CRITERI DI ARRUOLAMENTO</b>	6
3.1 Criteri di inclusione	6
3.2 Criteri di esclusione	6
<b>4. DISEGNO SPERIMENTALE</b>	6-7
4.1 Randomizzazione e schema di trattamento	6
4.2 Monitoraggio clinico e di laboratorio dei pazienti randomizzati	7-8
4.2.1 Monitoraggio clinico	
4.2.2 Esami biochimici ed ematologici di primo livello	
4.2.3 Esami ematologici di secondo livello	
4.3 Esami strumentali	8
<b>5. OUTCOMES</b>	8-9
<b>6. COORDINAMENTO E GESTIONE DELLO STUDIO</b>	9
<b>7. VALUTAZIONE DEI RISULTATI AD INTERIM</b>	9
<b>8. ASPETTI ETICI</b>	9
<b>9. ANALISI STATISTICA</b>	10
<b>10. PROPRIETÀ DEI DATI E PUBBLICAZIONE</b>	10
<b>11. CONFLITTO DI INTERESSE</b>	11
<b>12. SINOSSI</b>	12-15
<b>13. CASE REPORT FORM</b>	16-27
<b>14. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE</b>	28

## **ABBREVIAZIONI USATE NEL TESTO**

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

CID: coagulazione intravascolare disseminata

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure Ventilation

EBPM: eparina a basso peso molecolare

ENF: eparina non frazionata

EP: embolia polmonare

FiO<sub>2</sub>: flusso inspiratorio di O<sub>2</sub>

ISTH: International Society of Haemostasis and Thrombosis

NIV: Non-invasive ventilation

PaO<sub>2</sub>: pressione arteriosa di O<sub>2</sub>

PSV: Pressure support ventilation

PT: tempo di protrombina

aPTT: tempo di tromboplastina parziale attivata

TEV. Tromboembolismo venoso

TVP: Trombosi venosa profonda

WHO: World Health Organization

**ENOXAPARINA A DOSI PROFILATTICHE O TERAPEUTICHE CON MONITORAGGIO  
DEGLI OUTCOMES NEI SOGGETTI INFETTI DA COVID-19: STUDIO PILOTA SU 300 CASI  
ARRUOLATI PRESSO ASST-FBF-SACCO**

## **1. INTRODUZIONE E BACKGROUND**

I pazienti ricoverati con infezione respiratoria grave da SARS-CoV-2 presentano un elevato rischio di eventi tromboembolici venosi (TVP/EP) in relazione alla malattia infettiva/inflammatoria acuta e alla degenza con immobilità talora protratta anche oltre le 6 settimane. Tale condizione impone l'applicazione di rigorose misure di profilassi antitrombotica con farmaci ad uso parenterale (EBPM, ENF). Nel corso delle ultime settimane sono apparse in letteratura segnalazioni relative al possibile sviluppo di una coagulopatia nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 [1]. In particolare, sono stati segnalati un allungamento del PT ed un aumento del D-dimero ( $>1000$  ng/mL) in circa il 6% e 36%-42% rispettivamente dei casi [2]. Tali dati supportano l'idea che, almeno in alcuni pazienti di particolare gravità, sia presente un'attivazione del processo coagulatorio in senso protrombotico con un impatto negativo determinante dal punto di vista prognostico [3, 4]. Soprattutto gli elevati valori di D-Dimero, spesso rilevabili già all'esordio della malattia, sembrano correlare nella maggior parte dei casi con i livelli di interleukina-6 (IL-6), la gravità dell'evoluzione e la mortalità dei pazienti [3, 5]. Il significato dei valori di D-Dimero non è ancora completamente chiarito, ma non sembra unicamente riconducibile a quadri di coagulopatia da consumo (CID) o di tromboembolismo venoso (TEV), che possono comunque presentarsi nel decorso della malattia. Un aiuto in termini interpretativi viene dai rilievi di esami autoptici condotti su pazienti ricoverati in terapia intensiva, che hanno evidenziato quadri trombotici a carico di vasi arteriosi polmonari di piccolo calibro (1 mm) con caratteristiche non riferibili a genesi tromboembolica. Tali reperti sembrano riferibili dal punto di vista eziopatogenetico al danno endoteliale secondario all'azione diretta del virus e alla "hyper-inflammatory response" associata alla sindrome da rilascio citochinico [6] in grado di rendere conto degli elevati valori di D-Dimero osservati.

Il peggioramento degli scambi respiratori può insorgere nelle fasi iniziali della malattia e portare rapidamente i pazienti alla dipendenza da un supporto ventilatorio; la trombosi dei vasi polmonari di piccolo calibro può essere all'origine di questa evoluzione.

Le attuali indicazioni della WHO [7] prevedono la profilassi con EBPM nei pazienti critici con COVID-19 per la prevenzione del TEV.

Un'analisi retrospettiva su 415 casi di polmonite grave in corso di COVID-19 (presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 atti/min; SpO<sub>2</sub><93% a riposo; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300) in pazienti ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di enoxaparina (alla dose di 40-60 mg die) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza (mortalità a 28 giorni del 32.8% nei soggetti trattati con EBPM vs 52.4% soggetti non trattati, p=0.017, pari a una riduzione della mortalità di circa il 20% nei pazienti trattati) [8]. L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano livelli molto elevati di D-dimero (>3000 ng/mL) o un punteggio elevato in una scala di "Sepsis-Induced Coagulopathy" (SIC score > 4) che considera parametri di laboratorio e clinici [9]. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stato osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici.

L'enoxaparina, che unisce attività anticoagulante e antiinfiammatoria, potrebbe quindi rappresentare un agente terapeutico aggiuntivo efficace nelle diverse fasi dell'evoluzione della malattia soprattutto se impiegato precocemente. L'azione antinfiammatoria include il legame con citochine, l'inibizione della chemiotassi e della migrazione leucocitaria e la neutralizzazione del fattore C5a del complemento [10-13]. Inoltre l'enoxaparina potrebbe avere un ruolo nell'antagonizzare lo sviluppo e progressione della disfunzione endoteliale, che sempre maggiori dati dimostrano contribuire alla patogenesi della ARDS da SARS-CoV-2. Infine recenti studi sperimentali evidenziano la possibilità di un'azione antivirale dell'enoxaparina, attraverso un'inibizione della serina proteasi che concorre all'attivazione delle glicoproteine degli spikes virali indispensabili per l'ingresso nelle cellule e un meccanismo di legame competitivo al SARS-CoV-2, garantito dalla struttura molecolare e dalla natura polianionica del farmaco [14].

Scopo di questo studio è valutare se un trattamento precoce con enoxaparina a dose terapeutica (off-label), somministrata ai primi segni del deterioramento della funzionalità respiratoria e degli scambi respiratori, sia in grado di ridurre la mortalità e migliorare l'outcome dei pazienti COVID-19.

## **2. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Valutazione dell'efficacia e sicurezza dell'impiego di enoxaparina a dose profilattica vs enoxaparina a dose terapeutica in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><250) e/o elevati valori di D-dimero.

### **3. CRITERI di ARRUOLAMENTO**

#### **3.1 Criteri di inclusione**

- polmonite da COVID-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave ( $PaO_2/FiO_2 < 250$ ) e/o elevati valori di D-dimero ( $> 2000$  ng/ml)
- consenso informato scritto valido per la partecipazione allo studio

#### **3.2 Criteri di esclusione**

- età  $< 18$  e  $> 80$  anni
- emorragia in atto o anamnesi emorragica (ulcera peptica in trattamento, varici esofagee, aneurismi cerebrali, neoplasia a rischio emorragico, cirrosi epatica, ictus emorragico  $< 1$  anno)
- piastrinopenia ( $< 100 \times 10^9/L$ )
- anemia ( $Hb < 8$  g/dl)
- alterazioni emostasi (PT e/o aPTT  $> 1.5$ ; fibrinogeno  $< 150$  mg/dl)
- coagulopatia da consumo (criteri ISTH) [15, 16]
- trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare documentata all'ingresso
- duplice terapia antiaggregante
- terapia anticoagulante in atto
- allergia a EBPM
- pregressa piastrinopenia da eparina
- chirurgia maggiore  $< 1$  mese; neurochirurgia  $< 3$  mesi; chirurgia oculistica  $< 3$  mesi (esclusa cataratta)
- gravidanza
- ipertensione arteriosa non controllata ( $PAS > 160$  mmHg;  $PAD > 100$  mmHg)
- insufficienza renale definita come clearance creatinina  $< 30$  ml/min
- ricovero in rianimazione o intubazione orotracheale
- $PaO_2/FiO_2 > 250$

### **4. DISEGNO SPERIMENTALE**

#### **4.1 Randomizzazione e schema di trattamento**

A tutti i pazienti ricoverati presso i reparti di Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina Urgenza, Pneumologia verrà somministrata EBPM a dose profilattica (standard of care).

La randomizzazione e l'arruolamento saranno effettuati nel momento in cui vengano soddisfatti i criteri di inclusione.

Ognuno dei 300 pazienti arruolati verrà randomizzato in uno dei due bracci di intervento:

- **braccio A:** enoxaparina, in profilassi (standard 4.000 U; 6000 U se peso > 100 kg)
- **braccio B:** enoxaparina alla dose terapeutica di 70 U/Kg x 2 ogni 12 ore

Dopo la dimissione è prevista una profilassi post-ricovero per 4 settimane (dose 4000 U die). La somministrazione di enoxaparina sia del braccio A sia del braccio B verrà monitorata con esami clinici e di laboratorio di 1° livello e 2° livello nei tempi:

- All'arruolamento prima della randomizzazione
- Dopo una settimana dalla randomizzazione

Alcuni esami di 1° livello verranno ripetuti ogni 72 ore come indicato nel Case Report Form (CRF) e nel prospetto riassuntivo.

## **4.2 Monitoraggio clinico e di laboratorio dei pazienti randomizzati**

### **4.2.1 Monitoraggio clinico**

I parametri clinici utilizzati per monitorare i pazienti durante il periodo di somministrazione di enoxaparina saranno raccolti dai medici dei reparti di ricovero secondo quanto riportato nella CRF (vedi di seguito).

### **4.2.2 Esami biochimici ed ematologici di primo livello (effettuati presso il laboratorio centrale):**

- emocromo\*
- coagulazione (PT\*, aPTT\*, fibrinogeno\*, D-Dimero\*),
- biochimica (proteina C reattiva\*, aptoglobina\*, urea\*, creatinina\*, sodio\*, potassio\*, cloro\*, calcio\*, magnesio\*, bilirubina totale\*, ALT-AST\*, fosfatasi alcalina, gamma-GT, LDH\*, CPK\*, albumina\*, troponina, sideremia, transferrina, ferritina\*, trigliceridi, colesterolo + HDL)
- interleukina-6\*\*
- HBsAg, Ab anti HBs, Ab anti HBc, Ab anti HCV, HIV, Treponema pallidum Ab

(\* *esami di laboratorio da ripetere ogni 72 ore*; \*\* *esame ripetuto a sette giorni*)

### **4.2.3 Esami ematologici di secondo livello (eseguiti presso laboratorio del Centro Emostasi e Trombosi della UOC di Ematologia e Medicina Trasfusionale):**

-Fibrinogeno metodo Clauss

- Fattori VII, X, e VIII
- VWF antigene ed attività
- Antitrombina, Proteina C e Proteina S
- Plasminogeno
- Alpha2-antiplasmina

Verranno effettuati contemporaneamente nuovi test di emostasi per la valutazione dei processi di trombo-infiammazione del microcircolo in collaborazione con i Ricercatori della SCRIPPS CLINIC di LA JOLLA, CA, USA che lavoreranno presso il laboratorio del Centro Emostasi e Trombosi dell'Ospedale Sacco in un sottoprogetto biologico chiamato “Studio dei Processi TromboInflammatori Microvascolari Associati a difetti dell'Emостasi nei pazienti con COVID19 (Acronimo = **STIMA-EMOS-COVID**)

#### 4.3 Esami strumentali

Ecografia compressiva venosa (CUS) degli arti inferiori all'ingresso e dopo 7 giorni in caso di negatività e persistenza di elevati valori di D-Dimero per escludere la presenza di una TVP.

### 5. OUTCOMES

I 300 pazienti previsti dallo studio EMOS-COVID verranno analizzati per i seguenti esiti (OUTCOMES) sia di efficacia sia di sicurezza della enoxaparina impiegata a dosi profilattiche (Confronto standard) oppure a dosi terapeutiche (Nuovo trattamento OFF-LABEL)

#### A) Efficacia

OUTCOME primario:

- Mortalità (durante il ricovero ospedaliero e a 30 giorni dall'arruolamento)
- Progressione del quadro di insufficienza respiratoria valutata in termini di:
  - giorni di ventilazione a pressione positiva (CPAP)
  - percentuale di trasferimenti in rianimazione
  - necessità di intubazione oro-tracheale

OUTCOMES secondari:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 a 72 h e 1 settimana dalla randomizzazione
- FR < 20 atti/min a 72 h e 1 settimana dalla randomizzazione
- Eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus ischemico)\*



- TVP documentata alla CUS\*

#### B) Sicurezza

- Emorragie maggiori (criteri ISTH) [15-17]\*
- Emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti\*

**\* insorti durante il ricovero o entro 6 mesi dalla randomizzazione**

## **6. COORDINAMENTO E GESTIONE DELLO STUDIO**

Lo sperimentatore principale (PI) coadiuvato dai vari specialisti del gruppo di lavoro è deputato al coordinamento e corretto svolgimento dello studio secondo le modalità descritte nel presente protocollo. Il PI è responsabile dell'archiviazione di tutta la documentazione inerente al presente studio (Protocollo, Emendamenti, CRF, Database, Report parziale e conclusivo). Tutta la documentazione verrà conservata su supporto elettronico.

## **7. VALUTAZIONE DEI RISULTATI AD INTERIM**

Il gruppo di lavoro prevede la possibilità di eseguire report ad interim sullo stato di avanzamento dello studio con analisi sintetiche dei dati.

Lo studio potrà essere interrotto esclusivamente per motivazioni relate alla safety. Dopo l'arruolamento dei primi 100 pazienti e in seguito dopo l'arruolamento dei primi 200 pazienti verrà confrontata l'incidenza di eventi trombotici clinicamente significativi (segni clinici di TVP o EP successivamente documentate strumentalmente) e di eventi emorragici maggiori (criteri ISTH) [17] nei due bracci di trattamento. Tali variabili saranno confrontate con Pearson's Chi Square Test e una differenza significativa per  $\alpha < 0.05$  per almeno uno di tali confronti porterà ad interruzione dello studio.

Il report finale verrà compilato al termine dello studio.

## **8. ASPETTI ETICI**

Questo studio sarà condotto in accordo alle norme di "Buona pratica farmacoepidemiologica" (Good Pharmacoeepidemiology Practice, GPP) e alle "Linea guida sulla buona pratica di farmacovigilanza" (Good Pharmacovigilance Practices, GVP) – Modulo VIII (Rev 1) EMA/813938/2011 Rev 1. Saranno di conseguenza adottati i relativi meccanismi di controllo della qualità (ad es. controlli sulla plausibilità dei dati, monitoraggio dei dati).

Lo studio verrà condotto nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki.

## **9. ANALISI STATISTICA**

Consideriamo come end-point primario l'evenienza di morte o necessità di supporto ventilatorio con pressione positiva, analizzato con un modello di Cox Proportional Hazard per trial clinico di confronto fra due gruppi (Experimental e Control) di uguali dimensioni. Consideriamo un errore alpha di 0.05 ed una potenza dell'80% ( $1 - \beta = 0.8$ ). Ipotizziamo una incidenza dell'end-point primario del 30% nel gruppo Control e del 20% nel gruppo Experimental sull'intero periodo di durata dello studio. La percentuale del 30% è riferita all'incidenza di applicazione di assistenza ventilatoria a pressioni positive (CPAP, NIV, PSV) nei pazienti finora trattati presso il nostro centro.

Per osservare un Hazard Ratio di 0.5 si calcola una dimensione campionaria di 142 pazienti/gruppo (totale 284 pazienti), che incrementiamo a 150/gruppo (totale 300 pazienti) [calcolo di campione effettuato con `powerCT.default` del pacchetto `powerSurvEpi` di R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>].

Gli endpoints primari verranno studiati con Cox Proportional Hazard model.

Tutti i dati relativi agli endpoints primari e secondari verranno espressi in termini di media e deviazione standard e il confronto verrà eseguito mediante test t di Student. Le variabili continue verranno espresse tramite statistica descrittiva (media, deviazione standard, mediana). Le variabili categoriche verranno espresse come percentuali e intervalli di confidenza. La sicurezza e la tollerabilità del trattamento verrà valutata in termini di parametri clinici (parametri vitali e indici degli scambi respiratori), eventi avversi, dati di laboratorio e strumentali, dati che verranno registrati per tutti i pazienti. Modelli di analisi di regressione logistica univariata e multivariata verranno impiegati per tenere in considerazione tutti i potenziali fattori confondenti.

## **10. PROPRIETÀ DEI DATI E PUBBLICAZIONE**

La proprietà dei dati sarà del gruppo di lavoro. Le pubblicazioni originanti dallo studio saranno inviate a riviste internazionali peer-reviewed. Il nome e l'ordine degli autori saranno identificati per consenso dal gruppo di lavoro guidato dal PI.

## **11. CONFLITTI DI INTERESSE**

Nessuno degli sperimentatori ha conflitti di interesse da dichiarare.

## 12. SINOSSI

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
<b>TITOLO STUDIO:</b> <u>E</u> NOXAPARINA A DOSI PROFILATTICHE O TERAPEUTICHE CON <u>M</u> ONITORAGGIO DEGLI <u>O</u> UTCOMES NEI <u>S</u> OGGETTI INFETTI DA COVID-19: STUDIO PILOTA SU 300 CASI ARRUOLATI PRESSO ASST-FATEBENEFRATELLI-SACCO ( <b>STUDIO EMOS-COVID</b> )
<b>SPONSOR/PROMOTORE:</b> ASST-FBF-SACCO
<b>SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO</b> Dr. Massimo Arquati
<b>CENTRO COORDINATORE</b> <i>(solo per studi multicentrici):</i> ASST-FATEBENEFRATELLI-SACCO
<b>CENTRI COINVOLTI NELLA SPERIMENTAZIONE:</b> Reparti di Anestesia e Rianimazione, Ematologia ed Emostasi, Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina d'Urgenza, Neurologia, Pneumologia - Ospedale Universitario ASST-FBF-SACCO , Milano.
<b>FARMACO/I O INTERVENTO TERAPEUTICO</b> Le attuali indicazioni della WHO prevedono la profilassi con Eparina a Basso Peso Molecolare nei pazienti critici con COVID-19 per la prevenzione del VTE. Un'analisi retrospettiva su 415 casi di polmonite grave in corso di COVID-19 (presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 atti/min; SpO2<93% a riposo; PaO2/FiO2 <300) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di enoxaparina (dose di 40-60 mg/die) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza (mortalità a 28 giorni del 32.8% nei soggetti trattati con enoxaparina vs 52.4% soggetti non trattati, p=0.017, pari a una riduzione della mortalità di circa il 20% nei pazienti trattati) . L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano livelli molto elevati di D-DIMERO (>3000 ng/mL) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score > 4) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con enoxaparina con valori di D-DIMERO nella norma è stata osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici. La somministrazione di enoxaparina potrebbe quindi rappresentare un agente terapeutico aggiuntivo efficace nelle diverse fasi dell'evoluzione della malattia. Al momento tuttavia non ci sono indicazioni certe relative alla posologia più idonea soprattutto nelle situazioni di maggior criticità. Tra le proprietà non-anticoagulanti più note dell'eparina è da annoverarsi l'azione antinfiammatoria, che include il legame con citochine, l'inibizione della chemiotassi e della migrazione leucocitaria e la neutralizzazione del fattore C5a del complemento. Inoltre l'enoxaparina potrebbe avere un ruolo nell'antagonizzare lo sviluppo e progressione della disfunzione endoteliale, che sempre maggiori dati dimostrano contribuire alla patogenesi della ARDS da SARS-CoV-2. Infine recenti studi sperimentali evidenziano la possibilità di un'azione antivirale dell'enoxaparina, attraverso un meccanismo di legame competitivo al SARS-CoV-2, garantito dalla struttura molecolare e dalla natura polianionica del farmaco. Tra le diverse formulazioni di EBPM solo enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti non chirurgici: la dose raccomandata è di 40 mg (4000 U) al giorno sottocute per almeno 6-14 giorni. Nello studio EMOS-COVID enoxaparina viene utilizzata a dose terapeutica nel braccio di confronto vs dose di profilassi, dopo randomizzazione al momento dell'arruolamento dei pazienti con COVID-

### **TIPO di STUDIO**

SPERIMENTALE RANDOMIZZATO di FASE 3 che confronta l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di enoxaparina a dose profilattica (trattamento standard) ed enoxaparina a dose terapeutica (Trattamento OFF-LABEL) in 300 pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ) e/o elevati valori di D-dimero arruolati da vari reparti (Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina Urgenza, Pneumologia) di un singolo istituto, la ASST-FBF-SACCO.

A tutti i pazienti ricoverati verrà somministrata EBPM a dose profilattica (standard of care).

La randomizzazione sarà effettuata nel momento in cui vengano soddisfatti i criteri di arruolamento.

I pazienti con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  e/o D-Dimero  $> 2000$  ng/ml verranno randomizzati per l'assegnazione a uno dei due bracci di intervento:

- **braccio A:** enoxaparina a dose di profilassi (4.000 U)
- **braccio B:** enoxaparina alla dose terapeutica di 70 U/Kg x 2 ogni 12 ore

### **POPOLAZIONE IN STUDIO**

I 300 pazienti previsti dallo studio verranno arruolati in maniera consecutiva dopo il ricovero in uno dei vari reparti (Malattie Infettive, Medicina Interna, Medicina Urgenza, Pneumologia) della ASST-FBF-SACCO nel momento in cui vengano soddisfatti i seguenti criteri:

#### **Criteri di inclusione**

- polmonite da COVID-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ) e/o elevati valori di D-DIMERO ( $> 2000$  ng/ml)
- consenso informato scritto valido

#### **Criteri di esclusione**

- età  $< 18$  e  $> 80$  anni
- emorragia in atto o pregressa (ulcera peptica in trattamento, varici esofagee, aneurismi cerebrali, neoplasia a rischio emorragico, cirrosi epatica, ictus emorragico  $< 1$  anno)
- piastrinopenia ( $< 100 \times 10^9/\text{L}$ )
- anemia ( $\text{Hb} < 8$  g/dl)
- alterazioni emostasi (PT e/o aPTT  $> 1.5$ ; fibrinogeno  $< 150$  mg/dl)
- coagulopatia da consumo (criteri ISTH) [15, 16]
- trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare documentata all'ingresso
- duplice terapia antiaggregante
- terapia anticoagulante in atto
- allergia a EBPM
- pregressa piastrinopenia da eparina
- chirurgia maggiore  $< 1$  mese; neurochirurgia  $< 3$  mesi; chirurgia oculistica  $< 3$  mesi (esclusa cataratta)
- gravidanza
- ipertensione arteriosa non controllata ( $\text{PAS} > 160$  mm Hg;  $\text{PAD} > 100$  mm Hg)
- insufficienza renale definita come clearance creatinina  $< 30$  ml/min
- ricovero in rianimazione o intubazione oro-tracheale
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$

## **INTERVENTO**

Ognuno dei 300 pazienti arruolati verrà randomizzato in uno dei due bracci di intervento:

**braccio A:** enoxaparina a dose di profilassi (standard 4.000 U; 6.000 U se peso > 100 Kg)

**braccio B:** enoxaparina alla dose terapeutica di 70 U/Kg x 2 ogni 12 ore\*

\* Per uniformità di somministrazione si prevede la possibilità di applicare un calcolo semplificato della dose terapeutica di enoxaparina secondo il seguente schema:

- peso < 65 Kg: 4.000 U x 2    - peso > 65 Kg: 6.000 U x 2    - peso > 100 Kg: 8.000 U x 2

# Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min verrà valutata la posologia più idonea.

Dopo la dimissione è prevista una profilassi post-ricovero per 4 settimane (dose 4000 U die).

Il trattamento con enoxaparina sia del braccio A sia del braccio B verrà monitorato con esami clinici e di laboratorio di 1° livello e 2° livello nei tempi:

- All'arruolamento prima della randomizzazione
- A una settimana dalla randomizzazione

Alcuni esami di 1° livello verranno ripetuti ogni 72 ore secondo il prospetto successivo.

### **Esami biochimici ed ematologici di primo livello (presso il Laboratorio Centrale):**

- emocromo\*
- coagulazione (PT\*, PTT\*, fibrinogeno\*, D-dimero\*),
- biochimica (urea\*, creatinina\*, sodio\*, potassio\*, cloro\*, calcio\*, magnesio\*, bilirubina totale\*, ALT-AST\*, fosfatasi alcalina, gamma-GT, LDH\*, CPK\*, PCR\*, albumina\*, troponina, sideremia, transferrina, ferritina\*, trigliceridi, colesterolo + HDL, aptoglobina)
- interleukina-6\*\*
- HBsAg, Ab anti HBs, Ab anti HBc, Ab anti HCV, HIV, Treponema pallidum Ab

(\* *esami di laboratorio da ripetere ogni 72 ore*; \*\**da ripetere dopo sette giorni*)

### **Esami ematologici di secondo livello (presso il laboratorio del Centro Emostasi e Trombosi della UOC di Ematologia e Medicina Trasfusionale):**

- Fibrinogeno metodo Clauss,
- Fattori VII, X, e VIII, VWF antigene ed attività,
- Antitrombina, Proteina C, Proteina S,
- Plasminogeno, Alpha2-antiplasmina.

Verranno effettuati contemporaneamente nuovi test di emostasi per la valutazione dei processi di trombo-infiammazione del microcircolo in collaborazione con i Ricercatori della SCRIPPS CLINIC di LA JOLLA, CA, USA in uno studio biologico chiamato "Studio dei Processi TromboInfiammatori Microvascolari Associati a difetti dell'Emostasi nei pazienti con COVID19 (Acronimo = **STIMA-EMOS-COVID**)

### **Esami strumentali**

CUS arti inferiori all'ingresso e dopo 7 giorni in caso di negatività e persistenza di elevati valori di D-Dimero per escludere la presenza di una TVP.

## CONTROLLO

Il gruppo di confronto è rappresentato dal braccio A che va considerato il trattamento di riferimento rispetto al braccio B. Lo studio potrà essere interrotto esclusivamente per motivazioni relate alla safety evidenziate nel conso di valutazioni ad interim durante le quali verrà confrontata l'incidenza di eventi trombotici clinicamente significativi (segni clinici di TVP o EP successivamente documentate strumentalmente) e di eventi emorragici maggiori (criteri ISTH)[17] nei due bracci di trattamento.

## TERAPIE CONCOMITANTI

Non sono ammesse le terapie elencate nei criteri di esclusione (VKA, DOAC, duplice antiaggregazione). Sono ammesse tutte le terapie previste per il trattamento della infezione da COVID-19 (idrossiclorochina, azitromicina, tocilizumab, corticosteroidi, ritonavir/lopinavir) e per le patologie croniche anamnestiche.

Tutti i trattamenti effettuati durante il ricovero saranno registrati nella CRF di ogni paziente

## OUTCOMES

I 300 pazienti previsti dallo studio EMOS-COVID verranno analizzati per i seguenti esiti (OUTCOMES) sia di efficacia sia di sicurezza della enoxaparina impiegata a dosi profilattiche (Confronto standard) oppure a dosi terapeutiche (Nuovo trattamento OFF-LABEL)

### A) Efficacia

#### OUTCOME primario:

- Mortalità (durante il ricovero ospedaliero e a 30 giorni dall'arruolamento)
- Progressione del quadro di insufficienza respiratoria valutata in termini di:
  - giorni di ventilazione a pressione positiva (CPAP)
  - percentuale di trasferimenti in rianimazione
  - necessità di intubazione oro-tracheale

#### OUTCOMES secondari:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 a 72 h e 1 settimana dalla randomizzazione
- FR < 20 atti/min a 72 h e 1 settimana dalla randomizzazione
- Eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus ischemico)\*
- TVP documentata alla CUS\*

### B) Sicurezza

- Emorragie maggiori (criteri ISTH) [15-17]\*
- Emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti\*

**\* insorti durante il ricovero o entro 6 mesi dalla randomizzazione**

**Durata di arruolamento dello studio:** 12 mesi

**Durata della somministrazione del farmaco:** durante tutto il periodo di ricovero in ospedale.

**Periodo di arruolamento:** da Maggio 2020 fino a Maggio 2021.

**Periodo di Follow-up:** 3 e 6 mesi dopo la dimissione.

### 13. CASE REPORT FORM

#### Informazioni paziente

ID PAZIENTE	DATA DI NASCITA	ETA'	GENERE <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
PROVENIENZA <input type="checkbox"/> DOMICILIO <input type="checkbox"/> STRUTTURA ASSISTENZIALE/SANITARIA		PRESENZA CAREGIVER <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SÌ AIUTO COMPLETO <input type="checkbox"/> SÌ AIUTO PARZIALE	
PESO	ALTEZZA	BMI	

#### Sintomi all'ingresso

Febbre <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Tosse <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Faringodinia <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Dispnea <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Astenia <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Addominalgia e / o diarrea <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Anosmia <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Disgeusia <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Artromialgie <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Cefalea <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
Altri sintomi _____



### Criteri di inclusione

(paziente arruolabile se presenza di consenso informato più almeno un criterio clinico)

Criterio	Sì	No
POLMONITE DA COVID-19 CON PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250		
D-DIMERO >2000 ng/ml		
CONSENSO INFORMATO SCRITTO FIRMATO <input type="checkbox"/> sì		

### Criteri di esclusione

(paziente NON arruolabile se almeno un criterio soddisfatto, ovvero Sì)

Criterio	Sì	No
ETÀ < 18 E > 80 ANNI		
EMORRAGIA IN ATTO O PREGRESSA*		
PIASTRINOPENIA (<100 X10 <sup>9</sup> /L)		
ANEMIA (Hb < 8 g/dl)		
ALTERAZIONI EMOSTASI (PT E/O PTT > 1.5; FIBRINOGENO < 150 mg/dl)		
COAGULOPATIA DA CONSUMO (CRITERI ISTH)[15, 16]		
TROMBOSI VENOSA PROFONDA ALL'INGRESSO		
EMBOLIA POLMONARE ALL'INGRESSO		
DUPLICE TERAPIA ANTIAGGREGANTE		
TERAPIA ANTICOAGULANTE IN ATTO		
ALLERGIA A EBPM		
PREGRESSA PIASTRINOPENIA DA EPARINA		
INTERVENTI CHIRURGICI RECENTI **		
GRAVIDANZA		
IPERTENSIONE ARTERIOSA NON CONTROLLATA (PAS>160 mmHg; PAD>100 mmHg)		
INSUFFICIENZA RENALE (CLEARANCE CREATININA < 30 ml/min)		
RICOVERO IN RIANIMAZIONE O INTUBAZIONE OROTRACHEALE		
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 250		

\* ulcera peptica in trattamento, varici esofagee, aneurismi cerebrali, neoplasia a rischio emorragico, cirrosi epatica, ictus emorragico < 1 anno

\*\* chirurgia maggiore < 1 mese; neurochirurgia <3 mesi; chirurgia oculistica <3 mesi (esclusa cataratta)

### Anamnesi

FUMO: <input type="checkbox"/> EX FUMATORE <input type="checkbox"/> FUMATORE (PACK/YEAR _____) <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE A FUMO PASSIVO/POLVERI/ESP LAVORAT			
<input type="checkbox"/> IPERTENSIONE ARTERIOSA		<input type="checkbox"/> DISLIPIDEMIA	
<input type="checkbox"/> DIABETE MELLITO	<input type="checkbox"/> IPOTIROIDISMO	<input type="checkbox"/> IPERTIROIDISMO	
<input type="checkbox"/> CARDIOPATIA ISCHEMICA	<input type="checkbox"/> pregresse TVP/TEP	<input type="checkbox"/> IPERTENSIONE POLMONARE	<input type="checkbox"/> CUORE POLMONARE CRONICO
<input type="checkbox"/> TIA/STROKE ISCHEMICO	<input type="checkbox"/> FA	<input type="checkbox"/> BPCO	<input type="checkbox"/> ASMA
<input type="checkbox"/> INTERSTIZIOPATIA POLMONARE CRONICA	<input type="checkbox"/> PREGRESSA ULCERA PEPTICA	<input type="checkbox"/> INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	<input type="checkbox"/> EMODIALISI/DIALISI PERITONEALE
<input type="checkbox"/> ANEMIA CRONICA		<input type="checkbox"/> TRASFUSIONI NEGLI ULTIMI 3 MESI	<input type="checkbox"/> TRASFUSIONI CRONICHE
IBD <input type="checkbox"/> ATTIVA <input type="checkbox"/> IN REMISSIONE		PREGRESSA NPL <input type="checkbox"/> EMATOLOGICA <input type="checkbox"/> GE <input type="checkbox"/> ALTRO	
PATOLOGIA DEI GLOBULI ROSSI <input type="checkbox"/> FAVISMO <input type="checkbox"/> TRAIT TALASSEMICO <input type="checkbox"/> SFEROCTOSI <input type="checkbox"/> ALTRI DIFETTI			
PATOLOGIA NEUROPSICHIATRICA <input type="checkbox"/> DEMENZA <input type="checkbox"/> DEPRESSIONE <input type="checkbox"/> ALTRO			

### Terapia domiciliare

<input type="checkbox"/> INTEGRAZIONE DI FERRO (in corso o nell'ultimo mese)		<input type="checkbox"/> VITAMINA B12 O FOLATI (in corso o nell'ultimo mese)	<input type="checkbox"/> VITAMINA D (in corso)
<input type="checkbox"/> ERITROPOIETINA	<input type="checkbox"/> ANTIAGGREGANTE	<input type="checkbox"/> SINGOLA	<input type="checkbox"/> DOPPIA
<input type="checkbox"/> ANTICOAGULANTE <input type="checkbox"/> DICUMAROLICI <input type="checkbox"/> DOAC			
<input type="checkbox"/> IPOLIPEMIZZANTI		<input type="checkbox"/> IPOGLICEMIZZANTI ORALI <input type="checkbox"/> INSULINA	
<input type="checkbox"/> PPI	<input type="checkbox"/> DIURETICO	<input type="checkbox"/> BETABLOCCANTE	<input type="checkbox"/> ACE-I o SARTANO
<input type="checkbox"/> CALCIO- ANTAGONISTA			<input type="checkbox"/> ALTRO ANTI-IPERTENSIVO
<input type="checkbox"/> O2	<input type="checkbox"/> STEROIDE <input type="checkbox"/> SISTEMICO <input type="checkbox"/> INALATORIO	<input type="checkbox"/> LABA e/o LAMA	
<input type="checkbox"/> METIMAZOLO	<input type="checkbox"/> LEVOTIROXINA	<input type="checkbox"/> FANS	
<input type="checkbox"/> TERAPIA PSICOTROPA			

### Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score all'ingresso

PUNTEGGIO					
Sistema	0	1	2	3	4
<b>Respirazione</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
<b>Coagulazione</b>					
Piastrine (x10 <sup>3</sup> /μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Epatico</b>					
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
<b>Cardiovascolare</b>					
MAP (mmHg) o supporto aminico	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 μg/kg/min o dobutamina (a qualsiasi dose)	Dopamina > 5 μg/kg/min (5,1– 15) o noradrenalina ≤ 0.1 μg/kg/min	Dopamina > 15 μg/kg/min o noradrenalina > 0,1 μg/kg/min
<b>Sistema nervoso centrale</b>					
GCS	15	13 - 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<b>Renale</b>					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
<b>Diuresi (ml/die)</b>				< 500	< 200

### Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score dopo 7 giorni

PUNTEGGIO					
Sistema	0	1	2	3	4
<b>Respirazione</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
<b>Coagulazione</b>					
Piastrine (x10 <sup>3</sup> /μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Epatico</b>					
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
<b>Cardiovascolare</b>					
MAP (mmHg) o supporto aminico	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 μg/kg/min o dobutamina (a qualsiasi dose)	Dopamina > 5 μg/kg/min (5,1– 15) o noradrenalina ≤ 0.1 μg/kg/min	Dopamina > 15 μg/kg/min o noradrenalina > 0,1 μg/kg/min
<b>Sistema nervoso centrale</b>					
GCS	15	13 - 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<b>Renale</b>					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
<b>Diuresi (ml/die)</b>				< 500	< 200

ESAMI EMATOCHIMICI ALL'INGRESSO				
Hb _____ g/dL	MCV _____ fl	MCH _____ pg	GR _____ x 10 <sup>12</sup> /l	Hct _____ %
GB _____ x 10 <sup>9</sup> /l		Neutr _____ %	Linf _____ %	
Plt _____ x 10 <sup>9</sup> /l		PCR _____ mg/L	PCT _____ μg/l	
PT _____ s	INR _____	aPTT _____ s	Fibrinogeno _____ g/l	D-Dimero _____ ng/ml

Creatinina ____ mg/dL	Urea ____ mg/dl	Sodio ____ mmol/l	Potassio ____ mmol/l	Cloro ____ mmol/l
Calcio ____ mg/dl	Magnesio ____ mg/dl	Glicemia ____ mg/dl	AST ____ U/l	
ALT ____ U/l	CK ____ U/l	LDH ____ U/l	Fosfatasi alcalina ____ U/l	
GammaGT ____ U/l	bilirubina ____ mg/dl	TnT ____ ng/l	IL-6 ____ ng/l	
Alb ____ g/dL	Ferro ____ µg/dl	Ferritina ____ ng/ml	Trasferrina ____ mg/dL	Aptoglobina ____ mg/dl
Colesterolo tot ____ mg/dl	Colesterolo HDL ____ mg/dl	Trigliceridi ____ mg/dl		
HBsAg ____ S/CO	Ab anti HBs ____ mUI/ml	Ab anti HBc ____ S/CO		
Ab anti HCV ____	HIV 1 / 2 Ag-Ab ____	Treponema pallidum Ab ____ S/CO		

ESAMI EMOSTASI DI SECONDO LIVELLO ALL'INGRESSO e A SETTE GIORNI		
Antitrombina ____	Proteina C ____	Proteina S ____
Fibrinogeno (Clauss) ____	Fatt VII ____	Fatt VIII ____
Fatt X ____	vWf Ag ____	vWf RCO ____
Plasminogeno ____	Alpha2 antiplasmina ____	

ESAMI EMATOCHIMICI DA RIPETERE OGNI 72 ORE				
Hb ____ g/dL	MCV ____ fl	MCH ____ pg	GR ____ x 10 <sup>12</sup> /l	Hct ____ %
GB ____ x 10 <sup>9</sup> /l	Neutr ____ %	Linf ____ %		
Plt ____ x 10 <sup>9</sup> /l	PCR ____ mg/L	PCT ____ µg/l		
PT ____ s	INR ____	aPTT ____ s	Fibrinogeno ____ g/l	D-Dimero ____ ng/ml
Creatinina ____ mg/dL	Urea ____ mg/dl	Sodio ____ mmol/l	Potassio ____ mmol/l	Cloro ____ mmol/l
Calcio ____ mg/dl	Magnesio ____ mg/dl	Glicemia ____ mg/dl	AST ____ U/l	
ALT ____ U/l	CK ____ U/l	LDH ____ U/l		
bilirubina ____ mg/dl	Alb ____ g/dL	Ferritina ____ ng/ml		

#### Parametri vitali all'ingresso

PARAMETRO	VALORE	UNITA' DI MISURA
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA		mmHg
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA		mmHg

FREQUENZA CARDIACA		bpm
FREQUENZA RESPIRATORIA		atti/min
TEMPERATURA CORPOREA		°C
SpO2		%
SUPPORTO AMINICO IN CORSO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Si _____		

**Parametri vitali ogni 72 ore**

PARAMETRO	VALORE	UNITA' DI MISURA
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA		mmHg
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA		mmHg
FREQUENZA CARDIACA		bpm
FREQUENZA RESPIRATORIA		atti/min
TEMPERATURA CORPOREA		°C
SpO2		%
SUPPORTO AMINICO IN CORSO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Si _____		

**Parametri vitali alla dimissione**

PARAMETRO	VALORE	UNITA' DI MISURA
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA		mmHg
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA		mmHg
FREQUENZA CARDIACA		bpm
FREQUENZA RESPIRATORIA		atti/min
TEMPERATURA CORPOREA		°C
SpO2		%

**Emogasanalisi arteriosa all'ingresso**

PARAMETRO	VALORE	UNITA' DI MISURA
pH		

pO <sub>2</sub>		mmHg
pCO <sub>2</sub>		mmHg
SO <sub>2</sub>		%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		mmol/l
lattati		mmol/l
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		

OSSIGENOTERAPIA / SUPPORTO VENTILATORIO in corso all'esecuzione dell'emogasanalisi:

☐ NESSUNO

☐ NASOCANNULE \_\_\_\_\_

☐ MASCHERA DI VENTURI \_\_\_\_\_ ☐ MASCHERA CON RESERVOIR

☐ CPAP FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ PEEP \_\_\_\_\_ ☐ VENTILAZIONE MECCANICA

#### Emogasanalisi arteriosa nel corso del ricovero

PARAMETRO	VALORE	UNITA' DI MISURA
pH		
pO <sub>2</sub>		mmHg
pCO <sub>2</sub>		mmHg
SO <sub>2</sub>		%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		mmol/l
lattati		mmol/l
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		

OSSIGENOTERAPIA / SUPPORTO VENTILATORIO in corso all'esecuzione dell'emogasanalisi:

☐ NESSUNO

☐ NASOCANNULE \_\_\_\_\_

☐ MASCHERA DI VENTURI \_\_\_\_\_ ☐ MASCHERA CON RESERVOIR

☐ CPAP FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ PEEP \_\_\_\_\_ ☐ IOT / VENTILAZIONE MECCANICA

#### Emogasanalisi arteriosa alla dimissione

PARAMETRO	VALORE	UNITA' DI MISURA
pH		

pO <sub>2</sub>		mmHg
pCO <sub>2</sub>		mmHg
SO <sub>2</sub>		%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		mmol/l
lattati		mmol/l
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		

#### ECOGRAFIA VENOSA BEDSIDE-CUS ALL'INGRESSO

##### REFERTO SCHEMATICO:

	DESTRA		SINISTRA
V. FEMORALE COMUNE			
V. FEMORALE SUPERFICIALE			
V. POPLITEA			

**LEGENDA:** C comprimibile; PC parzialmente comprimibile; NC non comprimibile

##### NOTE:

**DIAGNOSI SINTETICA:** ☐ Normale ☐ TVP parziale ☐ TVP occludente

#### ECOGRAFIA VENOSA BEDSIDE-CUS DOPO UNA SETTIMANA

##### REFERTO SCHEMATICO:

	DESTRA		SINISTRA



V. FEMORALE COMUNE			
V. FEMORALE SUPERFICIALE			
V. POPLITEA			

**LEGENDA:** **C** comprimibile; **PC** parzialmente comprimibile; **NC** non comprimibile

**NOTE:**

**DIAGNOSI SINTETICA:** ☐ Normale ☐ TVP parziale ☐ TVP occludente

**Terapia effettuate durante il ricovero**

PRINCIPIO ATTIVO	DOSE	NUMERO DI SOMMINISTRAZIONI DIE	DURATA

**OUTCOMES PRIMARI**

Mortalità	No	Sì	Se Sì, quanti giorni dopo l'ingresso?

DECESSO DURANTE IL RICOVERO			
DECESSO A 30 GIORNI			
<b>Quadro di insufficienza respiratoria</b>			
GIORNI DI VENTILAZIONE A PRESSIONE POSITIVA (CPAP) _____			
GIORNI DI VENTILAZIONE MECCANICA _____			
TRASFERIMENTO IN RIANIMAZIONE <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO			
INTUBAZIONE OROTRACHEALE <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO			

#### OUTCOMES SECONDARI

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 300	A 72 h <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO A 1 SETTIMANA DALLA RANDOMIZZAZIONE <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
FR < 20 ATTI/MIN	A 72 h <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO A 1 SETTIMANA DALLA RANDOMIZZAZIONE <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI (INFARTO MIOCARDICO, ICTUS ISCHEMICO) <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	
TVP DOCUMENTATA ALLA CUS <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO	

#### SICUREZZA

EMORRAGIE MAGGIORI (CRITERI ISTH) [15-17]	<input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
EMORRAGIE NON MAGGIORI MA CLINICAMENTE RILEVANTI	<input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO
NUMERO DI UNITA' DI EMASIE CONCENTRATE TRASFUSE _____	
NUMERO DI UNITA' DI PLASMA FRESCO CONGELATO TRASFUSE _____	
NUMERO DI POOL PIASTRINICI TRASFUSI _____	

#### PROSPETTO RIASSUNTIVO DELLE VALUTAZIONI

	Ingresso -	Ogni 72 ore	Dopo 7	Dimissione	Follow-up

	arruolamento		giorni		
Consenso informato	X				
Valutazione criteri inclusione e esclusione	X				
Anamnesi	X				
Esame obiettivo	X	X	X	X	X
Parametri antropometrici (peso, altezza, BMI)	X				
Parametri vitali	X	X	X	X	X
SOFA score	X		X		
Esami ematochimici di primo livello	X	X	X	X	X
Esami ematochimici di secondo livello	X		X		
Emogasanalisi arteriosa	X	X		X	
Ecografia venosa compressiva (CUS)	X		X		
Terapie in corso	X	X	X	X	X
Valutazione eventi avversi		X	X	X	X

## 14. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Han, H., et al., *Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection*. Clin Chem Lab Med, 2020.
2. Tang, N., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(4): p. 844-847.
3. Zhou, F., 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**(10229): p. 1054-1062.
4. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA Intern Med, 2020.
5. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 507-513.
6. McGonagle, D., et al., *The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease*. Autoimmun Rev, 2020: p. 102537.
7. WHO. *Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected: Interim guidance*. 13 March 2020 19/04/2020]; Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
8. Tang, N., et al., *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*. J Thromb Haemost, 2020.
9. Iba, T., et al., *New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey*. BMJ Open, 2017. **7**(9): p. e017046.
10. Young, E., *The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds*. Thromb Res, 2008. **122**(6): p. 743-52.
11. Poterucha, T.J., P. Libby, and S.Z. Goldhaber, *More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects?* Thromb Haemost, 2017. **117**(3): p. 437-444.
12. Mousavi, S., et al., *Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review*. Adv Pharmacol Sci, 2015. **2015**: p. 507151.
13. Thachil, J., *The versatile heparin in COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020.
14. Milewska, A., et al., *Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells*. J Virol, 2014. **88**(22): p. 13221-30.
15. Barrett, C.D., et al., *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment*. J Thromb Haemost, 2020.
16. Wada, H., et al., *Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines*. J Thromb Haemost, 2013.
17. Schulman, S., et al., *Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(4): p. 692-4.