

SINOSI DELLO STUDIO

Titolo dello studio:	Steroidi e eparina non frazionata in pazienti critici con polmonite da COVID-19. Disegno di studio multicentrico, interventistico, randomizzato con tre bracci.
Codice:	STAUNCH-19 (STeroids And UNfraCtionated Heparin in covid-19 patients)
Versione e Data:	<i>Versione 1.1 of 26/04/2020</i>
Registrazione EudraCT:	2020-001921-30
Sponsor:	Prof. Massimo Girardis, Terapia intensiva, Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, L.go del Pozzo, 71, 41124 Modena, Italia.
Coordinatore dello studio:	Prof. Massimo Girardis, Terapia intensiva, Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, L.go del Pozzo, 71, 41124 Modena, Italia.
Supporto Finanziario:	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Contatto:	Prof. Massimo Girardis, Terapia intensiva, Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Modena, Italia. Indirizzo: Largo del Pozzo 71, 41124 Modena, Italia. Indirizzo e-mail: girardis.massimo@unimore.it Numero di telefono: +39 059 4224896.
Farmaci in studio:	Enoxaparina Sodica, Eparina non frazionata, Metilprednisolone
Fase:	III
Indicazioni:	Pazienti critici ventilati per polmonite e severa insufficienza respiratoria da SARS-CoV-2
Razionale:	<p>Da Dicembre 2019, in virus SARS-CoV-2 si è rapidamente diffuso dalla provincia di Hubei in Cina a tutto il mondo.</p> <p>E' probabile che la manifestazioni più severe dell'infezioni da COVID-19 siano correlate all'attivazione aberrante dei meccanismi immunitari di interazione tra ospite e patogeno in senso iper-infiammatorio, risultanti nel cosiddetto fenomeno della tempesta citochinica, caratterizzato da una aumentata produzione di molecole infiammatorie responsabili del danno d'organo.</p> <p>Questa aumentata attivazione della risposta iper-infiammatoria è comune nelle polmoniti comunitarie con ARDS e correla con minore risposta ai trattamenti ed outcome peggiori.</p> <p>Un'altra conseguenza dell'aumentato stimolo infiammatorio nei pazienti con manifestazioni severe da COVID-19 è costituito dall'elevata incidenza di disordini pro-trombotici del sistema emostatico.</p> <p>Pertanto, un approccio che mira a modulare la risposta infiammatoria e prevenire</p>

	<p>gli eventi trombotico potrebbe essere efficace nel migliorare l'outcome dei pazienti. Gli steroidi esercitano una potente attività anti-infiammatoria, tanto che un report Cinese su 201 pazienti con polmonite da COVID-19 ha evidenziato un aumento della sopravvivenza di oltre 15% nei pazienti con ARDS che avevano ricevuto un trattamento con Metilprednisolone. Tuttavia gli steroidi potrebbero essere un'arma a doppio taglio, come evidenziato da alcuni studi che riportano una clearance virale rallentata e nessun beneficio di sopravvivenza in pazienti con polmoniti virali da altri agenti eziologici.</p> <p>Una efficace anticoagulazione ricopre probabilmente un ruolo altrettanto importante, essendo stato dimostrato come la diatesi pro-trombotica dei pazienti con COVID-19 sia correlata con mortalità superiori. L'eparina, oltre alla nota azione anti-coagulante ha proprietà immuno-modulanti e protettive nei confronti del glicocalice. Non sono tuttavia ancora disponibili chiare evidenze sull'appropriato utilizzo dei farmaci anti-coagulanti in questi pazienti.</p>
Obbiettivi dello studio:	<p>L'obiettivo primario è verificare l'ipotesi che una terapia aggiuntiva con steroidi ed eparina non frazionata o con steroidi e eparina a basso peso molecolare sia più efficace nel ridurre la mortalità per qualsiasi causa in pazienti in condizioni critiche con polmonite da infezione da COVID-19 rispetto all'eparina a basso peso molecolare (LMWH) da sola. La mortalità sarà misurata a 28 giorni.</p> <p>La conferma dell'efficacia di questo trattamento composito nel ridurre il tasso di mortalità tra i pazienti critici con polmonite da infezione da COVID-19 porterà a una revisione dell'attuale approccio clinico a questa patologia.</p>
Disegno dello studio:	<p>Lo studio STAUNCH-19 è multicentrico, prospettico, interventistico, randomizzato in tre bracci, nazionale, disegnato allo scopo di valutare la superiorità della somministrazione di una terapia con steroidi ed eparina non frazionata rispetto alla somministrazione di eparina a basso peso molecolare (LMWH) da sola o con steroidi. I pazienti che soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione saranno randomizzati ad uno dei gruppi di trattamento sopra descritti in rapporto 1:1:1.</p>
Popolazione studiata:	<p>Sarà incluso un massimo di 210 pazienti, ricoverati nei reparti di terapia intensiva negli 8 centri italiani che partecipano allo studio, ventilati da più di 24 ma meno di 96 ore per insufficienza respiratoria severa da polmonite da SARS-CoV-2. I pazienti dovranno soddisfare tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione elencati di seguito.</p>
Criteri di inclusione:	<p>1. Diagnostica per infezione da SARS-CoV-2 positiva (su tampone faringeo o</p>

	<p>material respiratorio profondo)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Ventilazione a pressione positive (sia non invasiva che invasiva) da > 24 ore 3. Ventilazione meccanica invasive da < 96 ore 4. Rapporto P/F \leq 150 5. D-dimero \geq 6 x il limite superiore del range di normalità del laboratorio locale 6. PCR \geq 6 il limite superiore del range di normalità del laboratorio locale
Criteri di esclusione:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Età < 18 anni 2. Trattamenti in corso con farmaci anti-coagulanti o anti-aggreganti 3. Conta piastrinica < 100.000/mmc 4. Storia di trombocitopenia indotta da eparina 5. Allergia all'eparina sodica o ad altre eparine a basso peso molecolare, all'eparina non frazionata o al metilprednisolone. 6. Sanguinamento attivo o condizioni cliniche intercorrenti per cui il paziente ha un elevato rischio di sanguinamento che controindica in trattamento anti-coagulante. 7. Recente (nell'ultimo mese prima della randomizzazione) 8. Recente chirurgia all'encefalo, Colonna vertebrale o oftalmica nell'ultimo mese prima della randomizzazione 9. Assunzione cronica di corticosteroidi 10. Gravidanza o allattamento al seno o test di gravidanza positivo. Nelle donne in età fertile verrà effettuato un test di gravidanza prima dell'inclusione dello studio; 11. Decisione clinica di interrompere i trattamenti di supporto o pazienti troppo gravi per beneficiare delle cure. 12. Presenza di altre malattie gravi in grado di ridurre l'aspettativa di vita (es. pazienti per i quali non ci si aspetta una sopravvivenza a 28 giorni a causa della loro condizione medica preesistente non correggibile); 13. Mancanza o ritiro del consenso informato
Intervento:	<p>I pazienti che soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione verranno assegnati in modo casuale a un gruppo LMWH (gruppo 1), LMWH + steroidi (gruppo 2) o UFH + gruppo steroidi (gruppo 3).</p> <p>Lo studio è concepito come in aperto: i pazienti e tutto il personale sanitario saranno a conoscenza del gruppo assegnato. I trattamenti saranno iniziati il prima possibile dopo la randomizzazione (tempo di inizio massimo consentito 12 ore dopo la randomizzazione). In entrambi i gruppi, prima dell'iscrizione allo studio sarà consentita la somministrazione di steroidi a basso dosaggio per il trattamento</p>

	<p>dell'ARDS (massimo 320 mg di Metilprednisolone al giorno per un massimo di 2 giorni).</p> <p>Gruppo 1 (gruppo LMWH): ai pazienti di questo gruppo verrà somministrata enoxaparina alla dose profilattica standard (ovvero 4000 UI una volta al giorno, aumentata a 6000 UI una volta al giorno per pazienti con peso superiore a 90 kg). Il trattamento verrà somministrato per via sottocutanea, quotidianamente fino alla dimissione in terapia intensiva. Dopo la dimissione in terapia intensiva, può essere continuato o interrotto nel reparto di destinazione fino al giudizio clinico del medico curante.</p> <p>Gruppo 2 (LMWH + gruppo steroidi): i pazienti di questo gruppo riceveranno enoxaparina e metilprednisolone. L'Enoxaparina verrà somministrata alla dose profilattica standard (ovvero 4000 UI una volta al giorno, aumentata a 6000 UI una volta al giorno per pazienti con peso superiore a 90 kg). Il trattamento verrà somministrato per via sottocutanea ogni giorno fino alla dimissione in terapia intensiva. Dopo la dimissione in terapia intensiva, può essere continuato o interrotto nel reparto di destinazione fino al giudizio clinico del medico curante. Il metilprednisolone verrà somministrato per via endovenosa con un bolo iniziale di 0,5 mg / kg seguito dalla somministrazione di 0,5 mg / kg 4 volte al giorno per 7 giorni, 0,5 mg / kg 3 volte al giorno dal giorno 8 al giorno 10, 0,5 mg / kg 2 volte al giorno ai giorni 11 e 12 e 0,5 mg / kg una volta al giorno ai giorni 13 e 14.</p> <p>Gruppo 3 (UFH + gruppo steroidi): i pazienti di questo gruppo riceveranno eparina non frazionata e metilprednisolone. L'eparina non frazionata verrà somministrata per via endovenosa a dosi terapeutiche. L'infusione verrà avviata a una velocità di infusione di 18 UI/kg/ora e quindi modificata per mantenere l'aPTT nell'intervallo 1,5-2,0. L'aPTT verrà periodicamente controllato ad intervalli non superiori a 12 ore. Il trattamento con eparina non frazionata verrà somministrato fino alla dimissione in terapia intensiva. Dopo la dimissione in terapia intensiva, la terapia anticoagulante può essere interrotta o passata alla profilassi con LMWH nel reparto di destinazione fino al giudizio clinico del medico curante. Il metilprednisolone verrà somministrato per via endovenosa con un bolo iniziale di 0,5 mg / kg seguito dalla somministrazione di 0,5 mg / kg 4 volte al giorno per 7 giorni, 0,5 mg / kg 3 volte al giorno dal giorno 8 al giorno 10, 0,5 mg / kg 2 volte al giorno ai giorni 11 e 12 e 0,5 mg / kg una volta al giorno ai giorni 13 e 14.</p>
Randomizzazione:	<p>In ogni centro i pazienti che soddisferanno tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione saranno randomizzati con un rapporto 1:1:1. La randomizzazione sarà centralizzata e verrà effettuata accedendo ad una piattaforma</p>

	web-based sviluppata appositamente per lo studio. La sequenza di allocazione verrà generata attraverso l'utilizzo del software statistico STATA. La randomizzazione sarà stratificata per tre fattori: Centro, BMI (<30 ; ≥ 30) e Età (<75 e ≥ 75).
--	---

Fornitura del farmaco:	Il trattamento assegnato, disponibile sul mercato, sarà fornito dalla farmacia dell'ospedale.
Farmaci concomitanti:	<p>A seconda del loro stato clinico, i pazienti saranno trattati secondo i principi della Buona Pratica Clinica e del giudizio clinico del medico curante. Nessun'altra terapia o trattamento farmacologico sarà influenzato dal protocollo di studio. Non ci sono restrizioni ai trattamenti concomitanti forniti ai pazienti in questo studio. Saranno registrati tutti i farmaci e trattamenti concomitanti pertinenti assunti o somministrati nelle 24 ore prima dello screening e durante il periodo di studio.</p> <p>In base al giudizio clinico dei medici curanti, i pazienti possono ricevere la somministrazione di salvataggio di steroidi ad alto dosaggio o di farmaci immunomodulatori. Saranno registrate le necessità e i tempi della somministrazione dei trattamenti di salvataggio.</p>
Durata dello studio:	<p>Fase di reclutamento: approssimativamente 10 mesi.</p> <p>Fase di trattamento:</p> <p>Gruppo 1: Enoxaparina dalla randomizzazione alla dimissione dalla terapia intensiva</p> <p>Gruppo 2: Enoxaparina dalla randomizzazione alla dimissione dalla terapia intensiva + Metilprednisolone dalla randomizzazione al giorno 14</p> <p>Fase di follow-up: 28±3 giorni</p> <p>Gruppo 3: Eparina non frazionata: dalla randomizzazione alla dimissione dalla terapia intensiva + Metilprednisolone dalla randomizzazione al giorno 14</p> <p>Fase di follow-up: 28±3 giorni.</p> <p>Durata dello studio: approssimativamente 12 mesi a seconda del numero di centri coinvolti.</p>
Endpoint:	<p><i>Endpoint primario</i> saranno valutati mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalità per ogni causa a 28 giorni. <p><i>Endpoint secondari:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Giorni liberi da ventilazione (VFD) al giorno 28, definito come il numero totale di giorni in cui il paziente è vivo e privo di ventilazione tra la randomizzazione e il giorno 28 (censurato alla dimissione dall'ospedale). La ventilazione è considerata come ventilazione a pressione positiva, invasiva o non invasiva. I periodi di respirazione assistita di durata inferiore a 24 ore per le procedure chirurgiche non verranno conteggiati nel calcolo dei giorni senza ventilazione;

	<ul style="list-style-type: none"> - Necessità di somministrazione di salvataggio di steroidi ad alto dosaggio o di farmaci immunomodulatori; - Passaggio dalla ventilazione meccanica non invasiva a quella meccanica invasiva durante la permanenza in terapia intensiva; - Ritardo dall'inizio della ventilazione non invasiva alla ventilazione invasiva; - Mortalità per qualsiasi causa alla dimissione dalla terapia intensiva e alla dimissione ospedaliera; - Giorni liberi dalla terapia intensiva (IFD) al giorno 28, definito come il numero totale di giorni tra la dimissione dalla terapia intensiva e il giorno 28. Se il decesso si verifica durante la permanenza in terapia intensiva prima del giorno 28, il calcolo dei giorni liberi in terapia intensiva sarà 0. La riammissione in terapia intensiva prima del giorno 28 dopo la randomizzazione sarà presa in considerazione; - Comparsa di nuove infezioni dalla randomizzazione al giorno 28; incluso infezioni da Candida spp, Aspergillus spp e Adenovirus - Comparsa di nuove disfunzioni d'organo e grado di disfunzione durante la degenza in terapia intensiva. La disfunzione d'organo è definita come un punteggio di SOFA score ≥ 3 che si verifica dopo la randomizzazione, il grado di disfunzione viene misurato con il punteggio SOFA dalla randomizzazione alla dimissione in terapia intensiva (censurata al giorno 28); - Incidenza di tromboembolia venosa, ictus o infarto del miocardio obiettivamente confermati; - Incidenza di sanguinamenti maggiori (end-point di sicurezza), definito come necessità di trasfusione di 2 o più unità di eritrociti concentrati in un giorno, sanguinamento da almeno uno delle seguenti sedi critiche [intracranico, intraspinale, intraoculare, pericardico, intra-articolare, intramuscolare con sindrome compartimentale o retroperitoneale], sanguinamento che necessita di intervento chirurgico e sanguinamenti fatali. - Incidenza di sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti (end-point di sicurezza) definiti come sanguinamenti acuti clinicamente apprezzabili che non soddisfano i criteri per sanguinamento maggiore e consistono in ogni sanguinamento che compromette lo stato emodinamico, ematomi spontanei più larghi di 25cm² o più larghi di 100cm², ematomi intra-muscolari documentati ecograficamente, ematuria macroscopica, spontanea o di durata maggiore a 24 ore dopo procedure invasive, emottisi, ematemesi o sanguinamenti rettali spontanei che hanno richiesto endoscopia o altri interventi medici o qualsiasi altro sanguinamento che ha richiesto la temporanea interruzione del farmaco in studio.
Dimensioni del campione:	La dimensione target del campione si basa sull'ipotesi che l'uso combinato di eparina non frazionata o a basso peso molecolare somministrata insieme a steroidi rispetto al gruppo trattato con sola eparina a basso

	<p>peso molecolare ridurrà significativamente il rischio di morte a 28 giorni. La dimensione complessiva del campione in questo studio dovrebbe essere di 210 pazienti con una randomizzazione 1: 1: 1. Supponendo un alfa del 2.5% (a due code) e un tasso di mortalità nel gruppo LMWH del 50%, come indicato dagli studi iniziali su pazienti in terapia intensiva, lo studio avrà un potere dell'80% di rilevare una riduzione assoluta di almeno il 25% del rischio di morte tra:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) UFH + gruppo steroidi rispetto a LMWD 2) LMWD + steroidi rispetto LMWD <p>La dimensione finale del campione target presuppone inoltre che il 10% dei pazienti arruolati abbandonerà lo studio o verrà persa al follow-up.</p> <p>Lo studio non è stato dimensionato per valutare anche le eventuali differenze, in termine di efficacia e sicurezza, tra il braccio UFH + steroidi rispetto al braccio MWD + steroidi, pertanto il risultato ottenuto da tale confronto sarà interpretato con la dovuta attenzione e necessiterà di studi successivi adeguatamente dimensionati per essere eventualmente confermato.</p>
Data Safety Monitoring Board:	<p>Prima dell'inizio dell'arruolamento sarà istituito un gruppo indipendente di monitoraggio della sicurezza e dei dati (Data Safety Monitoring Board, DSMB) composto da due esperti di ricerca clinica in terapia intensiva ed un biostatistico. Il gruppo di monitoraggio avrà accesso a tutti i risultati e farà le appropriate considerazioni riguardo l'appropriatezza delle dimensioni del campione, efficacia e qualità del sistema di raccolta dati ed eventuali eventi avversi sospetti di essere correlati al protocollo. Il DSMB può interrompere lo studio per ragioni di sicurezza.</p>
Analisi ad interim:	<p>Considerando un approccio statistico basato su due fasi, verrà eseguita un'analisi statistica ad interim dopo l'arruolamento ed il trattamento di 50% del campione (90 pazienti) con il doppio intento di monitorare la sicurezza e di verificare l'accuratezza delle assunzioni fatte per stimare le dimensioni del campione. Con questa analisi saremo in grado di valutare se ci dovesse essere una sostanziale superiorità di uno dei tre trattamenti. I risultati ottenuti saranno valutati dal DSMB e dallo Steering Committee e, in caso di differenze significative di sopravvivenza tra i gruppi, tutti i pazienti saranno portati al gruppo di trattamento più promettente.</p>