

## Sinossi dello studio COVID-19 HD

<b>TITOLO DEL PROTOCOLLO</b>	Studio randomizzato controllato sull'efficacia e sulla sicurezza di alte verso basse dosi di eparina a basso peso molecolare in pazienti ricoverati per grave polmonite in corso di COVID-19 e coagulopatia, e che non richiedano ventilazione meccanica invasiva. (COVID-19 HD)
<b>Fase dello studio</b>	III
<b>Sede dello studio</b>	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena Policlinico Via del Pozzo 71 – 41124 Modena – Italy
<b>Razionale</b>	<p>Nel dicembre 2019, un focolaio di patologia acuta respiratoria causata dal virus SARS-CoV-2 si è sviluppato In Cina, nella città di Wuhan, provincia di Hubei.</p> <p>L'epidemia si è rapidamente propagata dalla città di Wuhan a molte altre nazioni in tutto il mondo, diventando rapidamente un'emergenza sanitaria globale.</p> <p>La polmonite è la più frequente e grave complicazione della COVID-19, la patologia che deriva dall'infezione da parte del virus SARS-Cov-2. La patogenesi dell'infezione da SARS-CoV-2 nell'essere umano rimane ancora da definire, ma è verosimile che le manifestazioni cliniche più gravi della COVID-19 siano dovute all'interazione immunologica fra ospite e patogeno.</p> <p>Sia i fattori della coagulazione sia le piastrine sono implicati direttamente nella modulazione della risposta immunitaria dell'ospite, esercitando un'attività sia pro- sia anti-infiammatoria oltre alla loro attività emostatica.</p> <p>L'eparina, oltre alla sua nota attività anticoagulante, possiede anche proprietà immunomodulatorie, e pertanto costituisce un farmaco promettente per attenuare la risposta immunitaria e lo stato di ipercoagulabilità osservato nei pazienti con COVID-19.</p> <p>Si è dimostrato che l'uso di eparina a dosi normalmente utilizzate per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti internistici acuti è in grado di ridurre la mortalità a 28 giorni nei pazienti COVID-19 con polmonite grave e coagulopatia. Tuttavia, non sono disponibili evidenze che dosi maggiori di eparina possano migliorare la prognosi dei pazienti COVID-19 più gravi, senza aumentare in modo rilevante il rischio emorragico.</p>
<b>Periodo dello studio</b>	Giugno 2020 – Giugno 2021
<b>Popolazione in esame</b>	Pazienti ricoverati in ospedale con grave polmonite da COVID-19 e coagulopatia, che non necessitano di ventilazione meccanica invasiva.

<b>Obiettivi primari dello studio</b>	<p>Valutare se alte dosi di eparina a basso peso molecolare (EBPM) (ie. Enoxaparina 70 IU/kg ogni 12 ore), confrontate con le dosi standard utilizzate per la profilassi del tromboembolismo venoso (ie, Enoxaparina 4000 IU una volta al dì) sono:</p> <p>a) più efficaci nel prevenire il rischio di peggioramento clinico, definito come la comparsa, durante il ricovero ospedaliero, del primo fra questi eventi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Morte</li> <li>2. Infarto miocardico acuto (IMA)</li> <li>3. Tromboembolismo venoso o arterioso sintomatico, confermato da indagini strumentali</li> <li>4. Necessità di ricorrere a ventilazione meccanica non invasiva - intesa come Continuous Positive Airway Pressure (Cpap), Non-Invasive Ventilation (NIV) - o invasiva per i pazienti che alla randomizzazione sono in ossigeno terapia standard</li> <li>5. Necessità di ricorrere a ventilazione meccanica invasiva per i pazienti che alla randomizzazione sono in ventilazione meccanica non invasiva</li> </ol> <p>b) Simili in termini di emorragia maggiore</p>
<b>Obiettivi secondari dello studio</b>	<p>Valutare se alte dosi di eparina a basso peso molecolare (EBPM) (ie. Enoxaparina 70 IU/kg ogni 12 ore), confrontate con le dosi standard utilizzate per la profilassi del tromboembolismo venoso (ie, Enoxaparina 4000 IU una volta al dì) differiscono in termini di incidenza durante il ricovero ospedaliero dei seguenti eventi.</p> <p>a) Variazioni dei parametri di laboratorio indicatori della gravità di malattia, quali:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Livelli plasmatici di D-dimero</li> <li>2. Livelli plasmatici di fibrinogeno</li> <li>3. Volume Medio Piastrinico</li> <li>4. Rapporto Linfociti/neutrofili</li> <li>5. Livelli plasmatici di IL-6</li> </ol> <p>b) Emorragia non maggiore, clinicamente rilevante</p> <p>c) Morte intraospedaliera e a 30 giorni</p> <p>d) Infarto Miocardico Acuto</p> <p>e) Tromboembolismo venoso o arterioso sintomatico, confermato da indagini strumentali</p>

	<p>f) Necessità di ricorrere a ventilazione meccanica non invasiva o invasiva per i pazienti che alla randomizzazione sono in ossigeno terapia standard</p> <p>g) Necessità di ricorrere a ventilazione meccanica invasiva per i pazienti che alla randomizzazione sono in ventilazione meccanica non invasiva</p>
<b>Considerazioni statistiche e numerosità del campione</b>	<p><b>Considerazioni statistiche.</b></p> <p>L'efficacia sarà valutata misurando la differenza nei due bracci dello studio fra la proporzione dei partecipanti che andranno incontro a peggioramento nel corso del ricovero ospedaliero.</p> <p>La sicurezza sarà valutata misurando la differenza nei due bracci dello studio fra la proporzione dei partecipanti che svilupperanno almeno un evento emorragico (maggiore o non-maggiore, clinicamente rilevante) nel corso del ricovero ospedaliero.</p> <p>Questi esiti saranno analizzati sia come binari sia come di sopravvivenza.</p> <p>Come misura di associazione verrà utilizzato il Rischio Relativo (RR), che verrà riportato con il suo intervallo di confidenza al 95%,</p> <p>Verrà valutata la differenza fra i due bracci in termini di variazione di:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Livelli plasmatici di D-dimero</li> <li>2. Livelli plasmatici di fibrinogeno</li> <li>3. Volume Medio Piastrinico</li> <li>4. Rapporto Linfociti/neutrofili</li> <li>5. Livelli plasmatici di IL-6</li> </ol> <p>in 3 momenti prefissati (randomizzazione, 48 e 96 ore dopo).</p> <p>Questi esiti verranno confrontati utilizzando le loro medie e indicatori sintetici.</p> <p>La sopravvivenza totale ed il tempo trascorso senza sviluppare eventi cardiovascolari, quali Infarto Miocardico Acuto, Tromboembolismo venoso o arterioso sintomatico, confermato da indagini strumentali, così come senza avere necessità di ricorrere a ventilazione meccanica sia invasiva sia non invasiva, verranno valutati ed espressi utilizzando le curve Kaplan-Maier e confrontati utilizzando l'hazard ratio (HR).</p> <p><b>Numerosità del campione</b></p> <p>Ipotizzando che la percentuale di partecipanti che svilupperanno un peggioramento clinico nel gruppo che assume basse dosi di EBPM sia dell'ordine del 25-30%, sarà necessario un campione di circa 300 partecipanti</p>

	per ottenere una riduzione relativa del 50%, assumendo un errore alfa di 0.05 ed un errore beta di 0.20.	
<b>Schema di somministrazione</b>	<p><b>Gruppo di controllo (Bassa dose):</b> Enoxaparina (Inhixa®) 4000 UI per via sottocutanea ogni 24 ore.</p> <p><b>Gruppo di intervento (Alta dose):</b> Enoxaparina (Inhixa®) 70 UI/kg per via sottocutanea ogni 12 ore.</p> <p>I pazienti arruolati nello studio riceveranno il trattamento previsto fino al verificarsi di:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uno degli eventi che costituiscono gli obiettivi primari dello studio o</li> <li>2. Dimissione ospedaliera o</li> <li>3. Ogni evento avverso o condizione clinica che richiedano l'interruzione del trattamento secondo il giudizio clinico del Medico responsabile.</li> </ol>	
<b>Principali criteri di inclusione</b>	Pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 confermato da PCR su tampone naso-faringeo, con polmonite grave e coagulopatia, definite come la presenza di almeno un criterio clinico ed uno di laboratorio (vedi Tabella sottostante), che non necessitano di ventilazione meccanica invasiva.	
	<b>Criteri Clinici (almeno uno)</b>	<b>Criteri di laboratorio e SIC score (almeno uno)</b>
	1) Frequenza Respiratoria $\geq 25$ atti/min	1) D-dimero $> 4$ volte il limite superiore di riferimento del laboratorio
	2) Saturazione arteriosa di ossigeno $\leq 93\%$ a riposo in aria ambiente	2) Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) score $\geq 4$
	3) $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg	

<b>Principali criteri di esclusione</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eta &lt;18 e &gt; 80 anni</li> <li>2. Ventilazione meccanica invasiva</li> <li>3. Piastrinopenia (conta piastrinica &lt; 80.000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>4. Coagulopatia: INR &gt;1.5, aPTT ratio &gt;1.4</li> <li>5. Insufficienza renale (eGFR secondo l'equazione CKD-EPI Creatinina &lt;30 ml/min)</li> <li>6. Allergia nota ad Enoxaparina</li> <li>7. Storia di piastrinopenia da eparina</li> <li>8. Presenza di sanguinamento attivo, o di una condizione ad alto rischio di sanguinamento in presenza di terapie anticoagulanti (ad esempio: recente ictus emorragico, ulcera peptica, neoplasie maligne ad alto rischio emorragico, recente intervento di neurochirurgia o chirurgia endoculare, aneurismi vascolari, malformazioni arterovenose)</li> <li>9. Terapie anticoagulanti in atto per altre indicazioni (ad es: fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso, protesi valvolari cardiache meccaniche)</li> <li>10. Concomitante doppia terapia antiaggregante</li> <li>11. Somministrazione di dosi terapeutiche di eparina non frazionata, EBPM o fondaparinux per più di 72 ore precedenti la randomizzazione. Sono concesse dosi profilattiche degli stessi farmaci</li> <li>12. Gravidanza o allattamento</li> <li>13. Presenza di patologie gravi che determinano aspettativa di vita &lt; 28 giorni</li> <li>14. Rifiuto a firmare il consenso informato, o revoca dello stesso.</li> </ol>
---	---