

<b>Titolo dello Studio</b>	A Multicenter, Adaptive, Randomized Controlled Platform Trial of the Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Hospitalized Adults with COVID-19
<b>Acronimo</b>	<b>ACTIV-4 ACUTE (AC-INPT)</b>
<b>Tipologia studio</b>	Interventistico farmacologico (Fase 4)
<b>Versione e data sinossi</b>	Versione 1.0 del 21/08/2020
<b>Promotore</b>	University of Pittsburgh
<b>Delegato Promotore per l'Italia</b>	Consorzio Futuro in Ricerca - CFR
<b>Responsabile Scientifico Globale</b>	Judith Hochman, MD New York University
<b>Responsabile Scientifico</b>	Per l'Italia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Aldo Pietro Maggioni</li> <li>• Dott. ssa Cristina Gervasoni</li> </ul>
<b>Centri partecipanti</b>	400
<b>Data inizio studio</b>	Settembre 2020
<b>Buona Pratica Clinica</b>	Lo studio sarà condotto in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, secondo gli standard internazionali di Good Clinical Practice.
<b>Confidenzialità</b>	Questo protocollo è di proprietà degli investigators principali e non può - in tutto o in parte - essere trasmesso, riprodotto, pubblicato o altrimenti utilizzato senza autorizzazione.
<b>Farmaco</b>	Farmaci impiegati per il trattamento (incremento della dose di eparina): eparina non frazionata, enoxaparina, dalteparina, Tinzaparina, Eparina . Farmaci impiegati a scopo profilattico (dose secondo standard of care): enoxaparina, dalteparina, Tinzaparina, fondaparina, eparina
<b>Popolazione in Studio</b>	Pazienti adulti ospedalizzati per COVID-19

<b>Durata Studio</b>	<p>Inizio studio: 09/2020</p> <p>Fine studio: 12/2021</p>
<b>Razionale</b>	<p>La trombosi, sia microvascolare che macrovascolare, è una caratteristica rilevata in più organi durante le autopsie eseguite nei casi fatali di COVID-19. La trombosi può contribuire all' insufficienza respiratoria, all' insufficienza renale e al danno epatico. L'ictus trombotico è stato segnalato in giovani pazienti con COVID-19 senza fattori di rischio cardiovascolare. Eventi trombotici sia arteriosi che venosi sono stati osservati in un numero crescente di pazienti ospedalizzati infettati da COVID-19. L'incidenza di trombosi varia dal 10 al 30% nei pazienti ospedalizzati; tuttavia, questo varia in base al tipo di trombosi rilevata (arteriosa o venosa) e alla gravità della malattia (assistenza a livello di terapia intensiva, che richiede ventilazione meccanica, ecc.)</p> <p>Questo studio, randomizzato, in aperto, mira a confrontare l'efficacia di strategie antitrombotiche per la prevenzione di eventi avversi gravi in pazienti ricoverati per COVID-19.</p>
<b>Endpoints Studio</b>	<p><b>Endpoint primario:</b> determinare la strategia antitrombotica più efficace per aumentare il numero di giorni senza supporto d'organo (ventilazione meccanica non invasiva, ossigeno per cannule nasali ad alto flusso, ventilazione meccanica o terapia vasopressoria) e ridurre la morte.</p> <p><b>Endpoint secondario:</b> determinare la strategia antitrombotica più efficace sull' endpoint composito di morte, trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP), infarto miocardico (MI), ictus ischemico o altra trombosi arteriosa sistemica (AT).</p> <p>Valutare la sicurezza delle strategie antitrombotiche attraverso l'endpoint di sanguinamento maggiore come definito da ISTH.</p> <p>Confrontare l'effetto delle strategie antitrombotiche sull'endpoint di mortalità per tutte le cause nella popolazione in studio.</p>
<b>Follow up</b>	<p>I pazienti saranno contattati a 90 giorni dalla dimissione ospedaliera e a 1 anno.</p>
<b>Calcolo del campione</b>	<p>La dimensione totale del campione non è predeterminata. La dimensione del campione per ogni braccio incorporerà un design <i>adattivo</i>. Ci sarà un monitoraggio provvisorio per consentire l'interruzione anticipata per inutilità, efficacia o sicurezza. Se una strategia si dimostra efficace, allora questa strategia può diventare il braccio di riferimento per il confronto con i nuovi trattamenti sperimentali. Nuovi bracci possono essere introdotti in base alle esigenze scientifiche.</p>

<b>Criteri di Inclusione</b>	<p>Per essere idoneo a partecipare a questo studio, il paziente deve soddisfare i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 anni di età</li> <li>• ricoverato in ospedale per COVID-19</li> <li>• arruolato entro 72 ore dal ricovero ospedaliero o 72 ore dal test COVID positivo</li> <li>• ricovero per più di 72 ore</li> </ul>
<b>Criteri di Esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morte imminente</li> <li>• Necessità di ventilazione meccanica cronica tramite tracheotomia prima del ricovero</li> <li>• Gravidanza</li> </ul>
<b>Bibliografia a supporto dello studio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Agno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. Epub 2020 Apr 17. Review.</li> <li>• Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHH, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10.</li> <li>• Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888. Epub 2020 Jul 27.</li> <li>• Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020 Jul 14;142(2):184-186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430. Epub 2020 Apr 24.</li> <li>• Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub</li> </ul>

	<p>2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27.</li> <li>• Xu J, W.L., Zhao L, et al. , Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. BMC Pulmonary Medicine 2020.</li> <li>• Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 2020 May 14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.</li> <li>• Xie Y, W.X., Yang P, Zhang S, COVID-19 complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology: Cardiothoracic Imaging, 2020. 2(2):e200067</li> <li>• Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. Front Immunol. 2019 Nov 5;10:2569. doi: 10.3389/fimmu.2019.02569. eCollection 2019. Review.</li> <li>• Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. Int J Epidemiol. 2011 Jun;40(3):819-27. doi: 10.1093/ije/dyr012. Epub 2011 Feb 15.</li> <li>• Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, Brandjes DP, van Gorp EC. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. J Med Virol. 2012 Oct;84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354. Review.</li> <li>• Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. Lancet. 2006 Apr 1;367(9516):1075-1079. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68474-2.</li> <li>• Harms PW, Schmidt LA, Smith LB, Newton DW, Pletneva MA, Walters LL, Tomlins SA, Fisher-Hubbard A, Napolitano LM, Park PK, Blaivas M, Fantone J, Myers JL, Jentzen JM. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza. Am J Clin Pathol. 2010 Jul;134(1):27-35. doi: 10.1309/AJCP35KOZSAVNQZW.</li> <li>• Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, Richardson DC, Rosella LC, Simor A, Smieja M, Zahariadis G, Gubbay JB. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.</li> <li>• Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, Chan PK, Ng MH, Yu LM, Hui DS, Tam JS, Cheng G, Sung JJ. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. BMJ. 2003 Jun 21;326(7403):1358-62.</li> <li>• Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, Arya S, Park PK, Wakefield TW, Henke PK, Napolitano LM. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1</li> </ul>
--	---

	<p>acute respiratory distress syndrome patients. <i>J Vasc Surg Venous Lymphat Disord</i>. 2019 May;7(3):317-324. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010. Epub 2018 Nov 23. Erratum in: <i>J Vasc Surg Venous Lymphat Disord</i>. 2019 Jul;7(4):621.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, Thomas S, Adler NM, Charytan DM, Gasmi B, Hochman JS, Reynolds HR. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. <i>EClinicalMedicine</i>. 2020 Jun 25;24:100434. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434. eCollection 2020 Jul.</li> <li>• Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. <i>N Engl J Med</i>. 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787. Epub 2020 Apr 28.</li> <li>• Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. <i>Blood</i>. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520.</li> <li>• Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 in Racial and Ethnic Minority Groups. 2020.</li> <li>• Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. <i>N Engl J Med</i>. 2020 Jun 25;382(26):2534-2543. doi: 10.1056/NEJMs2011686. Epub 2020 May 27.</li> <li>• Aldridge RW, Lewer D, Katikireddi SV, Mathur R, Pathak N, Burns R, Fragaszy EB, Johnson AM, Devakumar D, Abubakar I, Hayward A. Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data. Version 2. <i>Wellcome Open Res</i>. 2020 Jun 24 [revised 2020 Jan 1];5:88. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15922.2. eCollection 2020.</li> <li>• Niedzwiedz CL, O'Donnell CA, Jani BD, Demou E, Ho FK, Celis-Morales C, Nicholl BI, Mair FS, Welsh P, Sattar N, Pell JP, Katikireddi SV. Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank. <i>BMC Med</i>. 2020 May 29;18(1):160. doi: 10.1186/s12916-020-01640-8.</li> <li>• Millett GA, Jones AT, Benkeser D, Baral S, Mercer L, Beyrer C, Honermann B, Lankiewicz E, Mena L, Crowley JS, Sherwood J, Sullivan PS. Assessing differential impacts of COVID-19 on black communities. <i>Ann Epidemiol</i>. 2020 Jul;47:37-44. doi: 10.1016/j.annepidem.2020.05.003. Epub 2020 May 14.</li> <li>• Kamin-Mukaz D, Gergi M, Koh I, Zakai NA, Judd SE, Sholzberg M, Bauman Kreuziger L, Freeman K, Colovos C, Cushman M. Biomarkers of COVID-19 coagulopathy and D-dimer in a biracial cohort study [abstract]. <i>Res Pract Thromb Haemost</i> 2020;4:Suppl2.</li> </ul>
--	---