

Sinossi del protocollo di studio

Titolo dello studio	EFFICACIA E SICUREZZA DELL'EPARINA PER LA TROMBOPROFILASSI IN PAZIENTI CON COVID-19 E INSUFFICIENZA RESPIRATORIA: STUDIO RANDOMIZZATO IN APERTO. II RESPECT-COVID (RESPIratory failure and hEparin Clinical Trial in patients with COVID-19). CRU-Unipg 2020-12. EudraCT 2020-005884-29
Promotore dello studio	Clinical Research Unit del Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia
Razionale	<p>Recentemente è stato identificato un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) in grado di infettare l'uomo e indurre polmonite e sindrome respiratoria acuta grave (COVID-19), analogamente ad altri coronavirus. Da esperienze recenti, è stata segnalata un'incidenza decisamente elevata di trombosi nei pazienti con COVID-19 nonostante l'utilizzo di una tromboprofilassi standard. Inoltre, i dati autoptici hanno mostrato la presenza di micro-trombosi polmonare diffusa in pazienti deceduti a causa di COVID-19.</p> <p>La profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) è l'attuale standard di cura per i pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale. Tuttavia, in diversi studi di coorte è stata osservata un'incidenza di tromboembolismo venoso fino al 25% in pazienti COVID-19. Dati preliminari hanno suggerito un miglioramento clinico dei pazienti con forme severe di COVID-19 con la terapia eparinica. Nei pazienti con D-dimero oltre 6 volte il limite superiore della norma è stata osservata una riduzione del rischio assoluto di morte a 28 giorni di circa il 20% (riduzione del rischio relativo del 40%).</p>
Scopo dello studio	<p>Gli obiettivi di questo studio, nei pazienti con COVID-19 confermato e insufficienza respiratoria trattati con tromboprofilassi con EBPM a dose standard o con EBPM a dose intermedia, sono:</p> <p>Primario a) valutare se la dose intermedia di EBPM è più efficace della profilassi standard con EBPM nel ridurre il composito di morte per tutte le cause o ventilazione meccanica invasiva o tromboembolismo venoso;</p> <p>Secondario b) valutare se la dose intermedia di EBPM è più efficace della profilassi standard con EBPM nel ridurre il tromboembolismo venoso; c) valutare la sicurezza del dosaggio intermedio di EBPM rispetto alla profilassi con EBPM standard nell'incidenza di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti.</p>
Disegno dello studio	Multicentrico, randomizzato in aperto (1:1)
Fase dello studio	Studio di fase III
Popolazione dello studio	Tutti i pazienti con infezione confermata da SARS-CoV-2 e insufficienza respiratoria osservati presso i centri di studio saranno valutati per l'inclusione nello studio.
Criteri di inclusione e di esclusione	<p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Età ≥ 18 anni - Diagnosi di COVID-19 confermata da RT-PCR con polmonite rilevata mediante radiografia del torace o ecografia o tomografia computerizzata

	<ul style="list-style-type: none"> - Grave insufficienza respiratoria ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 250$) - Consenso informato <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necessità di ventilazione meccanica invasiva - Qualsiasi controindicazione alla EBPM (ipersensibilità nota, storia di trombocitopenia indotta da eparina, insufficienza renale di stadio IV o V, ..) - Conta piastrinica $< 30000/\text{mmc}$ - Indicazione ad anticoagulanti a dose terapeutica - Evidenza di sanguinamento attivo - Ictus recente nelle 4 settimane precedenti - Donne con gravidanza in corso o in allattamento
Intervento	<p>I pazienti verranno randomizzati per ricevere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Profilassi con EBPM standard: LMWH alla dose profilattica abituale - Profilassi con EBPM intermedia: EBPM a 2/3 della dose terapeutica
Outcome dello studio	<p>L'outcome principale dello studio è il composito di morte per tutte le cause o insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica invasiva o tromboembolismo venoso confermato, entro 28 giorni dalla randomizzazione.</p> <p>Gli outcome secondari dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) tromboembolismo venoso confermata entro 28 giorni dalla randomizzazione; b) sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti entro 28 giorni dalla randomizzazione; c) tromboembolismo venoso confermato o insufficienza respiratoria persistente con necessità di ossigenoterapia a 3 mesi dalla randomizzazione.
Numero di pazienti	<p>Assumendo un tasso del 20% dell'outcome primario composito nel braccio EBPM standard, si stima che dovranno essere arruolati 326 per ciascun braccio (potenza 80%, alfa 0,05%) per mostrare la superiorità della dose intermedia EBPM rispetto a quella standard nel ridurre l'incidenza dell'outcome primario del 40%. I pazienti saranno randomizzati 1:1 alla profilassi con EBPM alla dose standard o alla dose intermedia.</p>
Assegnazione al trattamento	<p>La sequenza di randomizzazione sarà generata centralmente presso il centro coordinatore. La randomizzazione avverrà tramite un contatto diretto con il centro coordinatore telefonico 24 ore su 24.</p>
Durata del trattamento	<p>Dalla randomizzazione alla dimissione o ad un massimo di 28 giorni.</p>
Durata del follow-up	<p>3 mesi.</p>
Fattibilità dello studio	<p>Si stima che, per completare l'arruolamento in 6 mesi, sono necessari 15 centri. I centri saranno selezionati in base al volume di pazienti COVID-19 assistiti tra ottobre e novembre 2020 e alle competenze nella ricerca clinica.</p>