

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Ruolo dell'eparina nebulizzata nel trattamento dell'ARDS COVID-19-correlata in pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva cPAP mediante casco (cod. HelmetHeparin)
Versione	1.2
Razionale	<p>La sindrome da distress respiratorio (ARDS) è presente in circa il 10% di tutti i pazienti sintomatici all'infezione da SARS-Cov-2 coronavirus e comprende un aumento della permeabilità vascolare del polmone con edema capillare e perdita di parenchima ventilato. Causa principale è una iper-risposta infiammatoria che attiva una tempesta citochinica, con attivazione incontrollata della cascata coagulativa e formazione di microembolie. L'utilizzo di eparina non frazionata (UFH) in forma nebulizzata per prevenire la formazione di microembolie polmonari è stato proposto e alcuni studi sull'argomento già stati avviati, riconoscendo particolare importanza ai suoi effetti anti-virale, anti-infiammatorio, anticoagulante e mucolitico.</p>
Obiettivi	<p>Obiettivo primario</p> <p>Valutazione dell'effetto dell'UFH in forma nebulizzata alla dose di 25.000 IU ogni 6 ore sull'outcome ospedaliero, in termini di riduzione dei giorni di ventilazione non invasiva (cPAP) in casco, rispetto al controllo, nei pazienti che non vanno incontro a intubazione tracheale o a morte.</p> <p>Obiettivi secondari</p> <p>Valutazione della mortalità a 28 giorni, dell'incidenza dell'eventuale ricovero in terapia intensiva ed i giorni di ventilazione meccanica.</p> <p>Endpoint primario</p> <p>Numero di ore di cPAP in pazienti sottoposti a ventilazione non-invasiva con casco, nei pazienti che non vanno incontro a intubazione tracheale o a morte.</p> <p>Endpoint secondari</p> <ul style="list-style-type: none">- Proporzioni di pazienti a cui viene rimossa la ventilazione cPAP con casco entro 10 giorni dalla randomizzazione (punteggio 1, 2, 3, 4 secondo la scala OMS)- Proporzioni di pazienti che necessitano di ventilazione meccanica

	<p>entro 10 giorni dalla randomizzazione (punteggio 6, 7 secondo la scala OMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Numero di giorni di ventilazione meccanica (se richiesta) - Proporzione di pazienti con mortalità a 28 giorni dalla randomizzazione (punteggio 8 secondo la scala OMS) - Rapporto giornaliero della pressione parziale di ossigeno a FiO_2 (PaO_2/FiO_2); - Numero e tipo di reazioni avverse.
Popolazione	Saranno arruolati 160 pazienti tra i 18 e 80 anni con ARDS COVID-19-correlata a cui è indicata la ventilazione non invasiva cPAP mediante casco.
Criteri di inclusione	<p>Per essere arruolati nello studio, i pazienti devono soddisfare tutti i seguenti criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età maggiore di 18 anni; - tampone molecolare COVID-19 positivo; - diagnosi di polmonite interstiziale confermato da TAC polmonare - indicazione a ventilazione non invasiva cPAP mediante casco secondo il criterio di mancata risposta a ossigeno terapia con O_2 mask reservoir-bag 15 L/min intesa come: $SpO_2 < 92\%$ e frequenza respiratoria $> 26/min$ e/o insufficienza respiratoria evidente (punteggio 5 sulla scala OMS).
Criteri di esclusione	<p>I criteri di esclusione sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età maggiore o uguale a 80 anni; - terapia anticoagulante in corso; - clinicamente non compatibile con interruzione del trattamento con cPAP con casco per 10-25 minuti 4 volte al giorno; - trattamento domiciliare con cPAP; - terapia domiciliare con ossigeno; - diagnosi di diabete mellito, - infarto miocardico acuto durante i 6 mesi precedenti; - patologie oncologiche in corso; - insufficienza renale; - diagnosi di tromboembolismo venoso; - BMI maggiore di 40;

	<ul style="list-style-type: none"> - presenza di sanguinamenti incontrollati; - incapacità a comprendere o a firmare il consenso informato.
Fase	II/III
Numero di centri	2 centri in Italia
Durata dello studio	Arruolamento: i pazienti dovranno essere arruolati entro un periodo di 6 mesi. La durata dello studio sarà di 12 mesi. La durata complessiva per ciascun paziente non supererà 28 giorni.
Disegno schematico dello studio	<p>Visita di screening e basale (giorno 1)</p> <p>I pazienti verranno informati riguardo agli obiettivi, alle procedure e ai possibili rischi dello studio e verrà loro chiesto di firmare il consenso informato per l'inclusione nello studio.</p> <p>I criteri di inclusione/esclusione verranno verificati mediante le seguenti valutazioni per confermare l'eleggibilità: dati demografici (età), tampone molecolare COVID-19 positivo, diagnosi di polmonite interstiziale confermato da TAC polmonare, indicazione a ventilazione non invasiva cPAP mediante casco secondo i criteri (mancata risposta a ossigeno terapia con O₂ mask reservoir-bag 15 L/min intesa come: SpO₂ < 92% e frequenza respiratoria > 26/min e/o insufficienza respiratoria evidente). Dopo l'arruolamento, verrà applicato il casco cPAP al paziente con PEEP = 5 cmH₂O e FiO₂ = 50%. Dopo un ora, il paziente verrà rivalutato. Se la risposta alla cPAP è positiva, cioè si verifica un miglioramento clinico (SpO₂ ≥ 92% e la frequenza respiratoria è ≤ 26/min con riduzione del distress respiratorio), il paziente verrà randomizzato ed entrerà nello studio. Se la risposta alla cPAP sarà negativa, nessun miglioramento clinico, il paziente verrà gestito diversamente (intubazione se indicata o cure palliative), uscendo dallo studio.</p> <p>Giorni 1-10</p> <p>I pazienti verranno randomizzati ad uno dei 2 gruppi di trattamento: soluzione di UFH nebulizzata 25.000 UI 5 ml tramite aerosol ogni 6h per tutta la durata della ventilazione non invasiva di massimo 10 giorni (Gruppo intervento) o soluzione di fisiologica 5 ml ogni 6h per tutta la durata della ventilazione non invasiva di massimo 10 giorni (Gruppo controllo). Il trattamento con il cPAP mediante casco verrà interrotto e verrà somministrato il farmaco sperimentale tramite un nebulizzatore con</p>

	<p>maschera (Aerogen Solo) in 10-25 minuti. Dal momento che lo studio è in doppio cieco, la dispensazione dell'unico kit a paziente contenete 40 fiale verrà effettuata in cieco.</p> <p>Il ricorso a posture differenti da quella supina, l'eventuale mobilitazione e tutte le modificazioni successive dei parametri ventilatori in base all'andamento clinico saranno registrati.</p> <p>La somministrazione del farmaco in studio terminerà al verificarsi ad uno dei 2 outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Outcome positive: definite come il momento in cui il paziente sarà in grado di iniziare lo svezzamento dal casco secondo i seguenti parametri: SpO₂ stabilmente > 94% per almeno 12 ore consecutive in posizione supina o semiseduta con PEEP non superiore a 5 cm H₂O e FiO₂ =40%, Fr < 20/min, assenza di distress respiratorio • Outcome negativo: ricorso a intubazione, interruzione della terapia, decesso <p>La somministrazione di eparina nebulizzata verrà interrotta dopo 10 giorni nel caso in cui non si verifichi nessuno dei due outcome.</p> <p>La durata della terapia con cPAP sarà registrata come numero di ore, fino ad un massimo di 240 ore (10 giorni). Verranno registrati anche tutti gli eventuali eventi avversi, tra cui un ulteriore utilizzo del casco cPAP successivo al termine della terapia con cPAP iniziale.</p> <p>Follow-up Giorno 28 (+ 10)</p> <p>A 28 giorni dalla randomizzazione i pazienti verranno sottoposti a CT del torace; inoltre verrà verificato lo stato di salute del paziente e la manifestazione di reazioni avverse.</p>
Somministrazione dei prodotti sperimentali	<p>Gruppo intervento: soluzione di UFH nebulizzata 25000 UI tramite aerosol ogni 6h per tutta la durata della cPAP (80 pazienti)</p> <p>Gruppo controllo: soluzione di fisiologica (5 ml) tramite aerosol ogni 6h per tutta la durata della cPAP (80 pazienti)</p> <p>Tutti i pazienti riceveranno una terapia COVID standard con: desametasone 6 mg/die EV, una terapia profilattica con enoxaparina 4000 UI/24 h SC se non evidenza di trombosi e D-dimero <1000 ng/ml e una terapia antibiotica in base all'evidenza microbiologica. In caso di elevazione del d-dimero la dose di enoxaparina sarà aumentata a 6000 UI/12 h (4000 UI/12 h se peso</p>

	corporeo reale < 50 Kg). Non sono consentite altre terapie specifiche per il COVID-19. Tutte le terapie concomitanti dei pazienti sono consentite.
Metodi statistici	<p>L'analisi sarà condotta secondo i principi di "intention-to-treat".</p> <p>L'end-point primario (numero di ore in cPAP casco in pazienti che non muoiono né vengono ricoverati in Terapia Intensiva) verrà analizzato con unpaired two-samples Wilcoxon rank sum (Mann-Whitney) test. Per gli end-point secondari, la proporzione di pazienti deceduti e la proporzione di pazienti ricoverati in Terapia Intensiva nei due gruppi di studio verranno analizzate con Chi-square test, mentre il numero di giorni di ventilazione meccanica nei ricoverati in Terapia Intensiva verrà analizzato con unpaired two-samples Wilcoxon rank sum (Mann-Whitney) test.</p> <p>Le variabili continue saranno riportate come mean±SD[median(IQR)].</p> <p>I dati verranno analizzati con il software R (R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/).</p>
Numerosità campionaria	<p>Da una analisi di dati relativi al periodo Marzo-Aprile 2020 e Ottobre-Dicembre 2020, raccolti a scopo documentale presso l'ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano (dati non pubblicati), si evince una durata di terapia con cPAP casco in pazienti non deceduti né ricoverati in Terapia Intensiva di 210±144 h (mean±SD).</p> <p>Volendo osservare una differenza fra i due gruppi di almeno 3 gg (144 ore) con errore alpha 0.05 e potenza 80%, una valutazione parametrica della dimensione campionaria richiede 64 pazienti per gruppo (due gruppi di uguali dimensioni). Per tenere in considerazione eventuali dropout e possibili deviazioni dalla normalità, si ritiene di dover incrementare il numero di pazienti previsti a 780 per gruppo, per un totale di 160 pazienti da arruolare.</p>