

# Studio EC-COVID

Giovanni Nattino<sup>1</sup> e Germana Ruggiano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica

<sup>2</sup> Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze

Giovedì 4 novembre 2021



# Early CPAP in COVID-19 patients with respiratory failure (EC-COVID)



- Studio sperimentale → Efficacia CPAP precoce nei pazienti COVID-19 con insuff. respiratoria.
- Studio osservazionale di coorte
  - Descrizione pazienti COVID-19.
  - Valutazione peso prognostico di fattori di rischio.
  - Permettere analisi di *Comparative Effectiveness Research*.

**STUDIO SPERIMENTALE**

# Criteri di Inclusione

---

Pazienti arrivati in PS con:

- Età  $\geq 18$  e  $\leq 75$  anni
- Infezione accertata o sospetta da COVID-19
- Uno o più tra:
  - Febbre
  - Tosse/dispnea
  - SpO<sub>2</sub> in AA  $< 95\%$  ( $< 91\%$  se paziente affetto da BPCO)
  - Test del cammino positivo
  - Sintomi respiratori o motivo respiratorio di accesso al PS
- Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $> 250$  in AA, misurata entro 1 ora dall'arrivo in PS
- Frequenza respiratoria a riposo  $> 25$  atti al minuto
- Effettiva incertezza del medico responsabile sulla necessità di iniziare CPAP (*principio di incertezza*)

Bracci di trattamento:

- Sperimentale: inizio immediato della CPAP con casco, mantenuta per almeno 24h
- Controllo: pratica clinica corrente e no CPAP immediatamente dopo la randomizzazione

Endpoint primario: intubazione o decesso entro 7 giorni

Dimensione campionaria: 900 pazienti in 30 PS supponendo

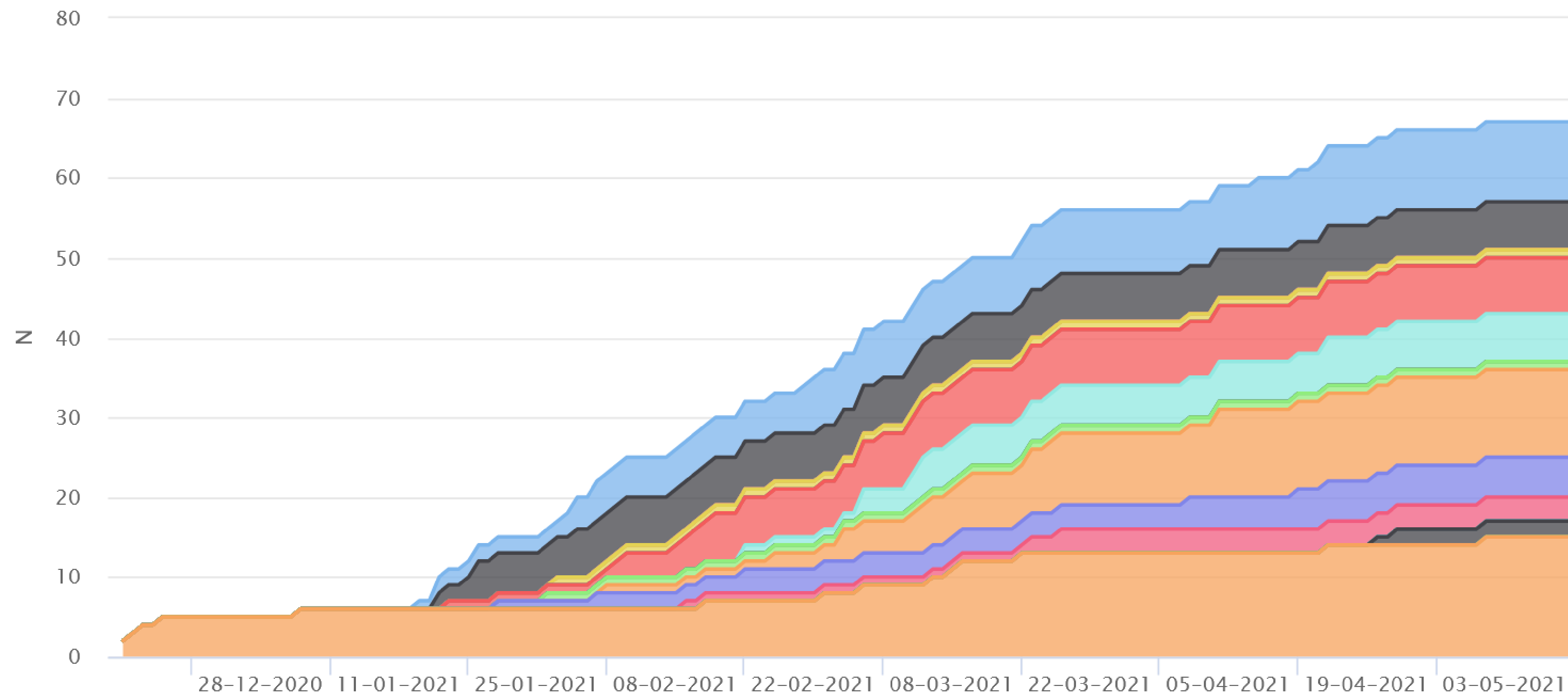
- Braccio sperimentale: 5% intubazione o decesso entro 7 giorni
- Braccio controllo: 10% intubazione o decesso entro 7 giorni

# Risultati Randomizzazione



	N	%
CASI (CPAP PRECOCE)	39	57.4%
CONTROLLI (TRATTAMENTO STANDARD)	29	42.6%
<b>Totale</b>	<b>68</b>	<b>100.0%</b>

# Reclutamento

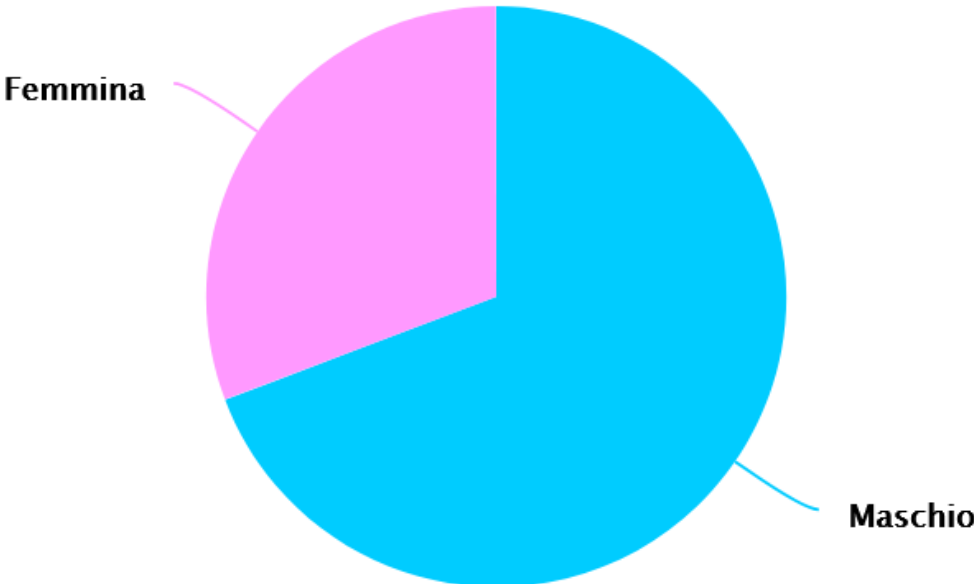


# Caratteristiche Demografiche

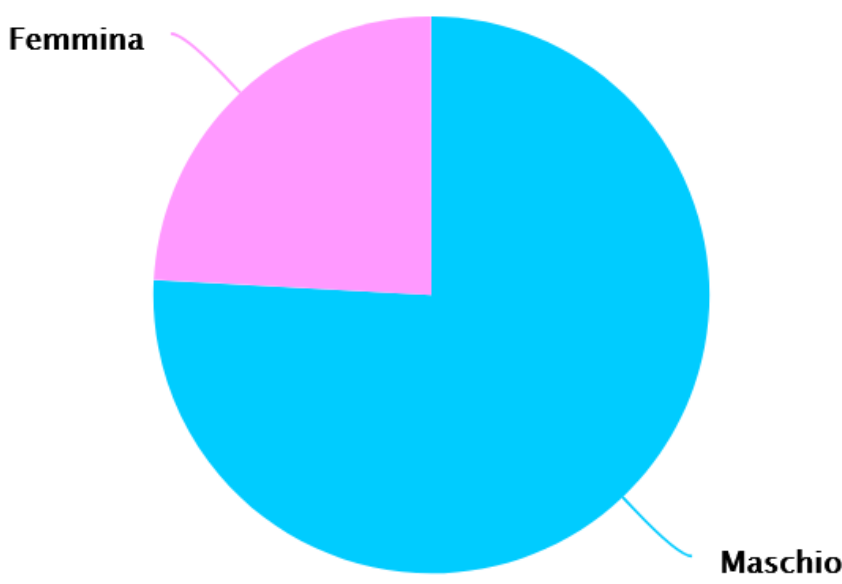


Sesso

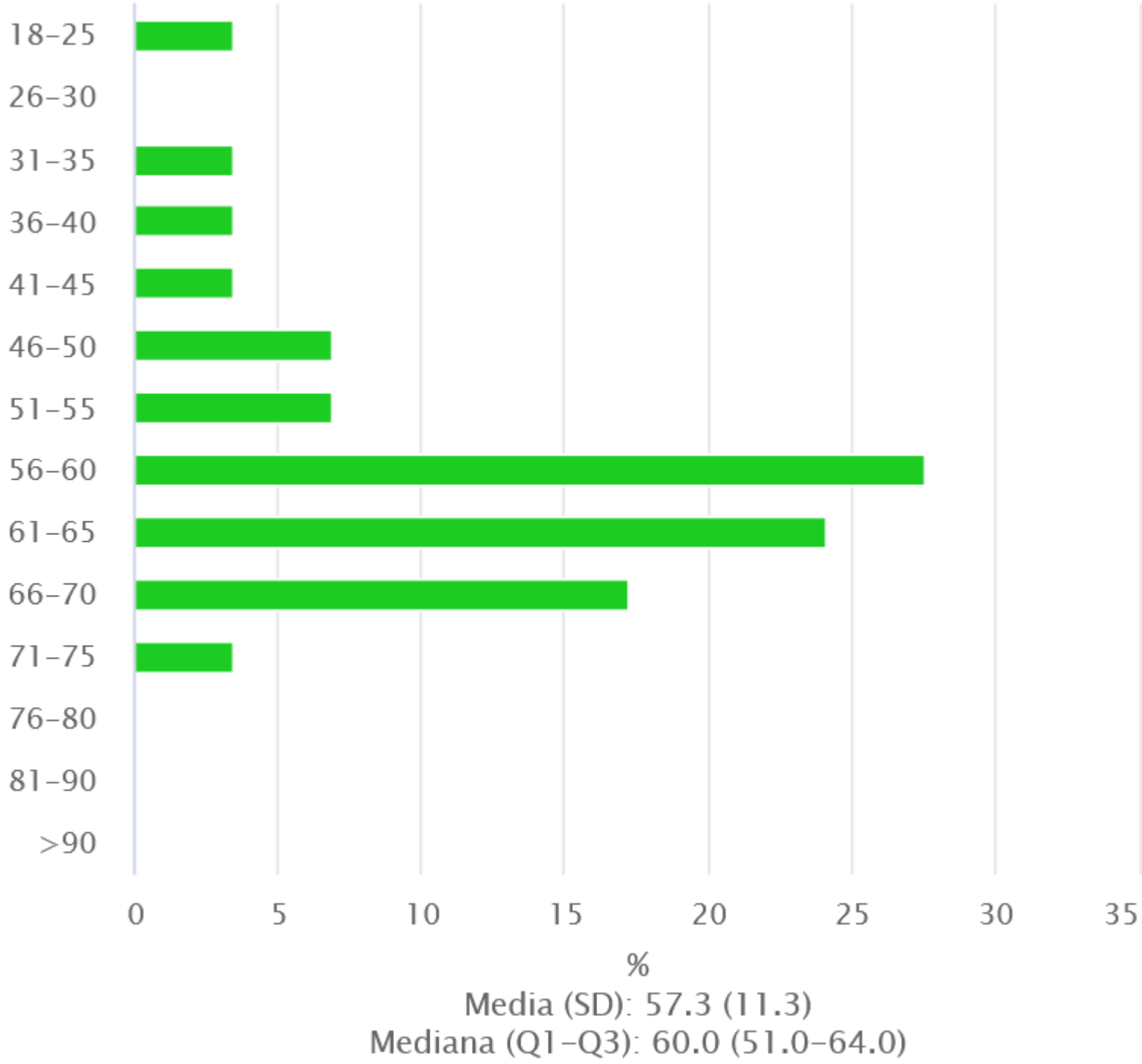
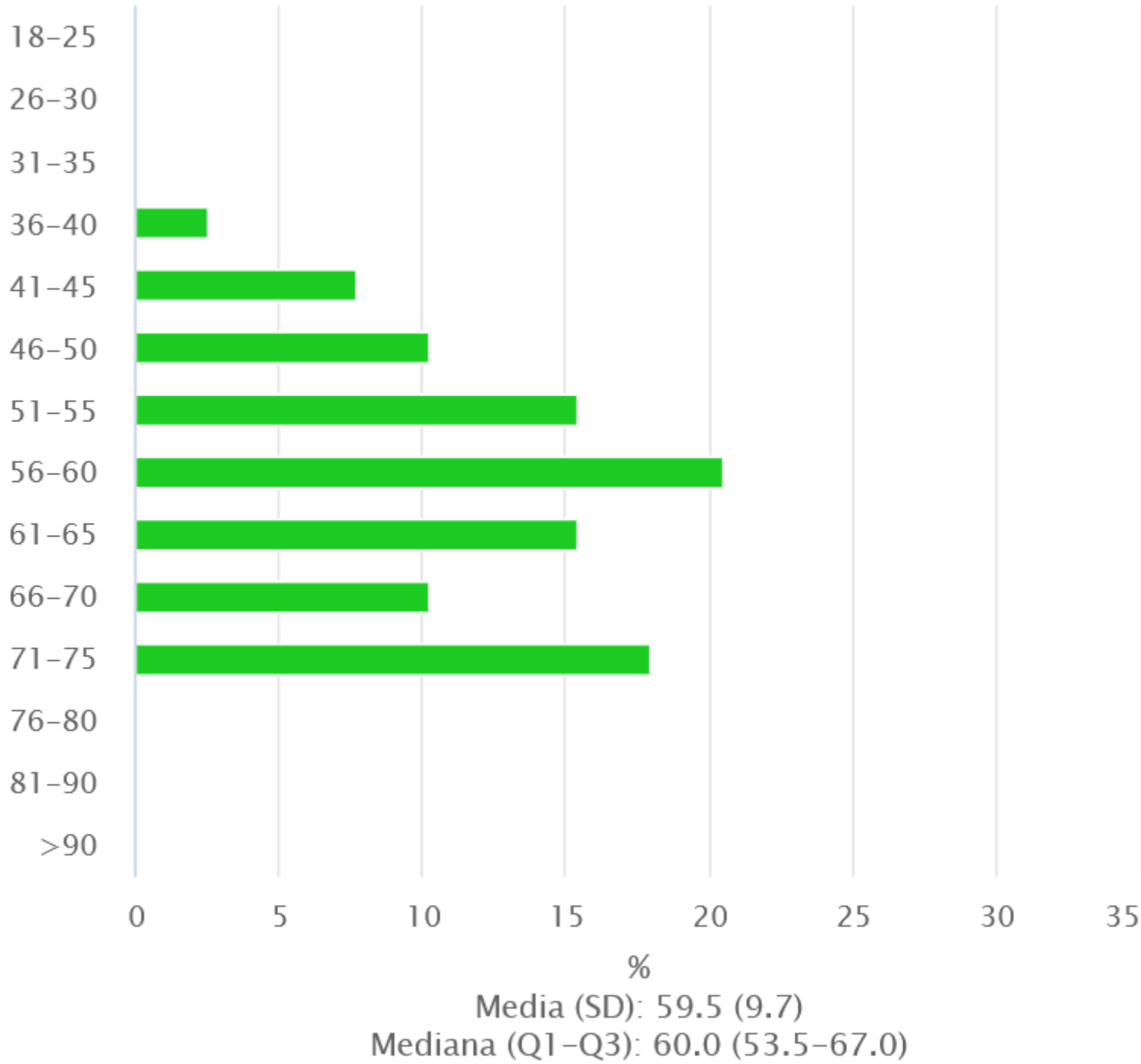
CASI  
Dati Mancanti (N:0, %:0)



CONTROLLI  
Dati Mancanti (N:0, %:0)

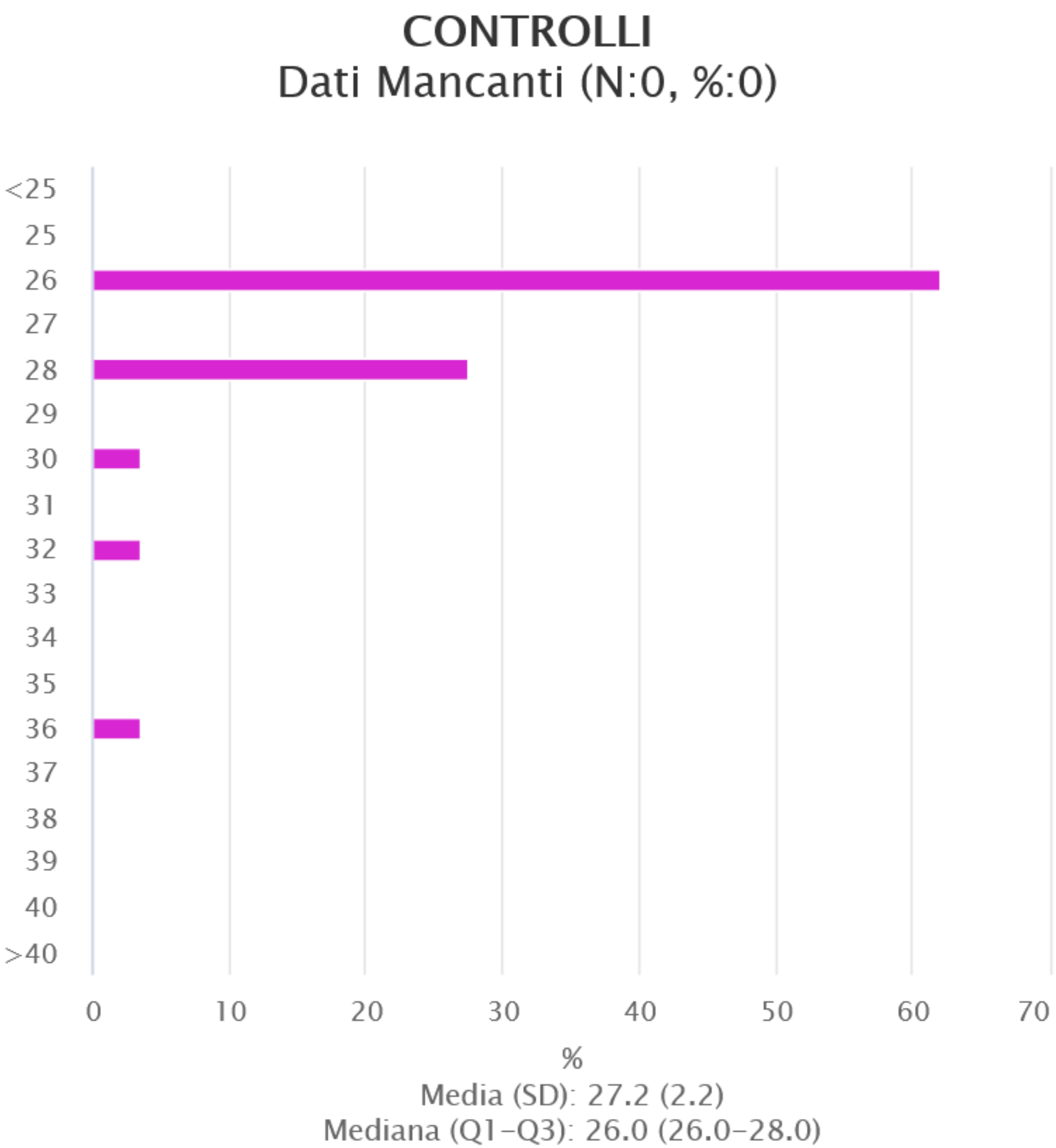
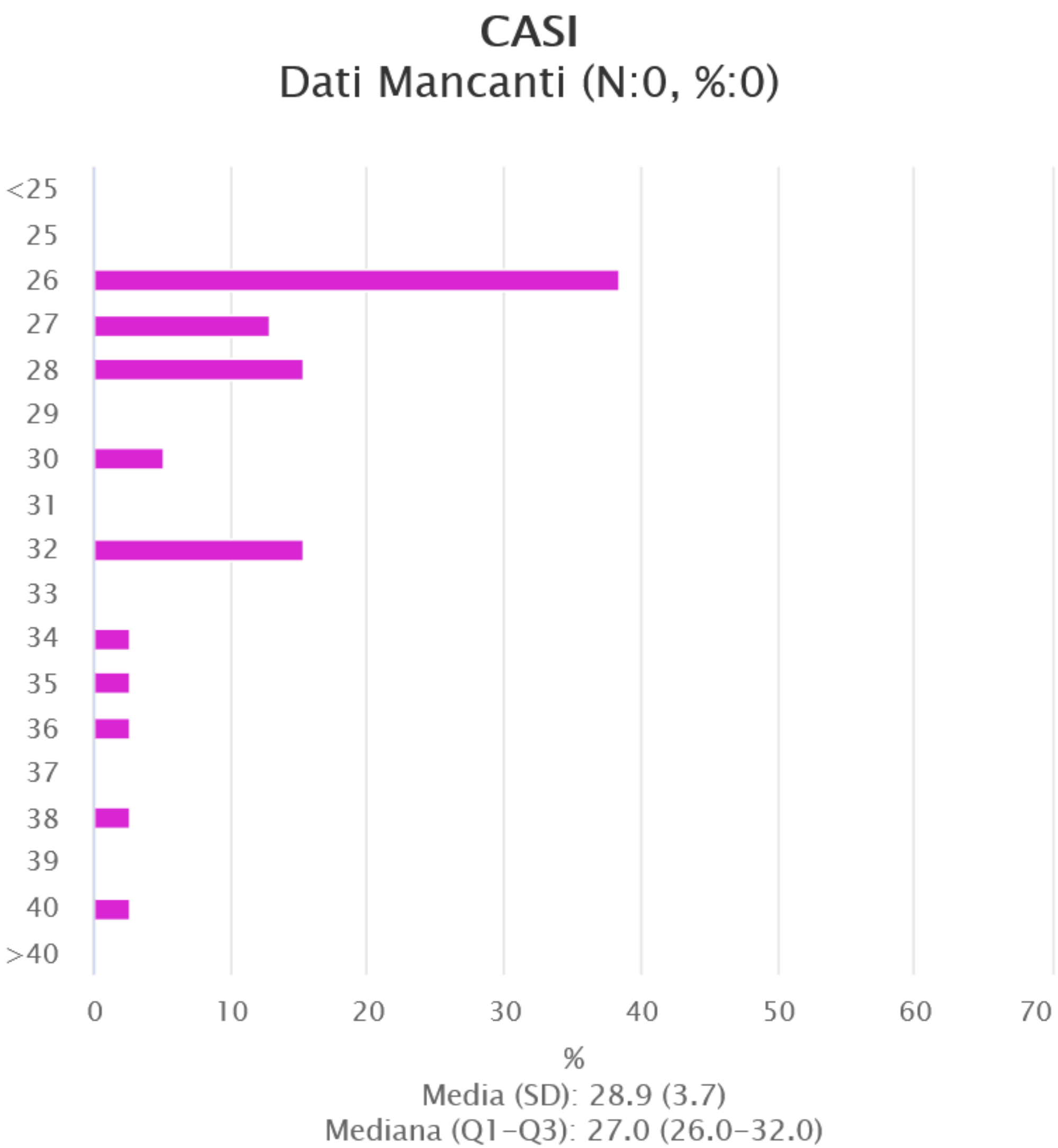


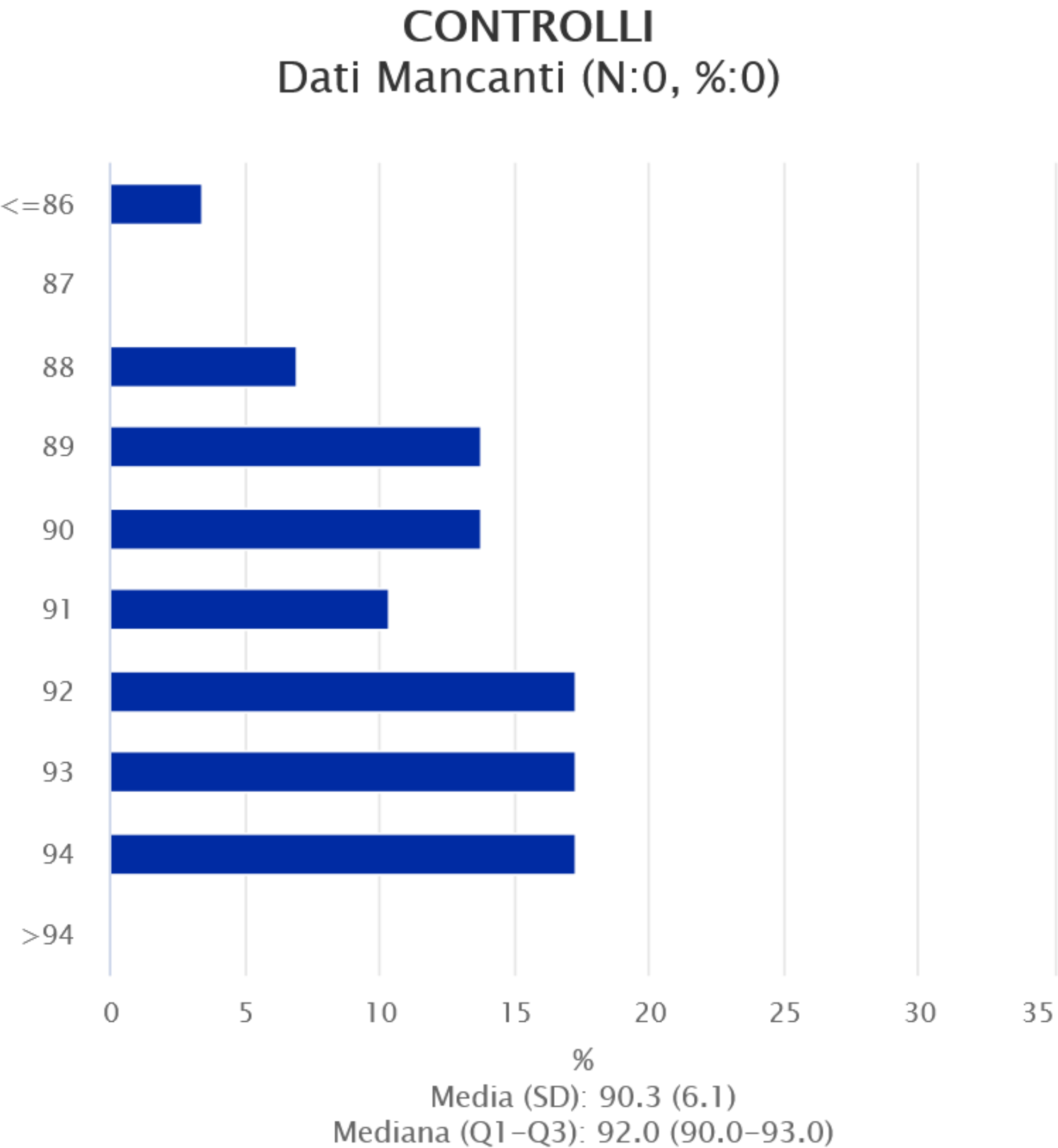
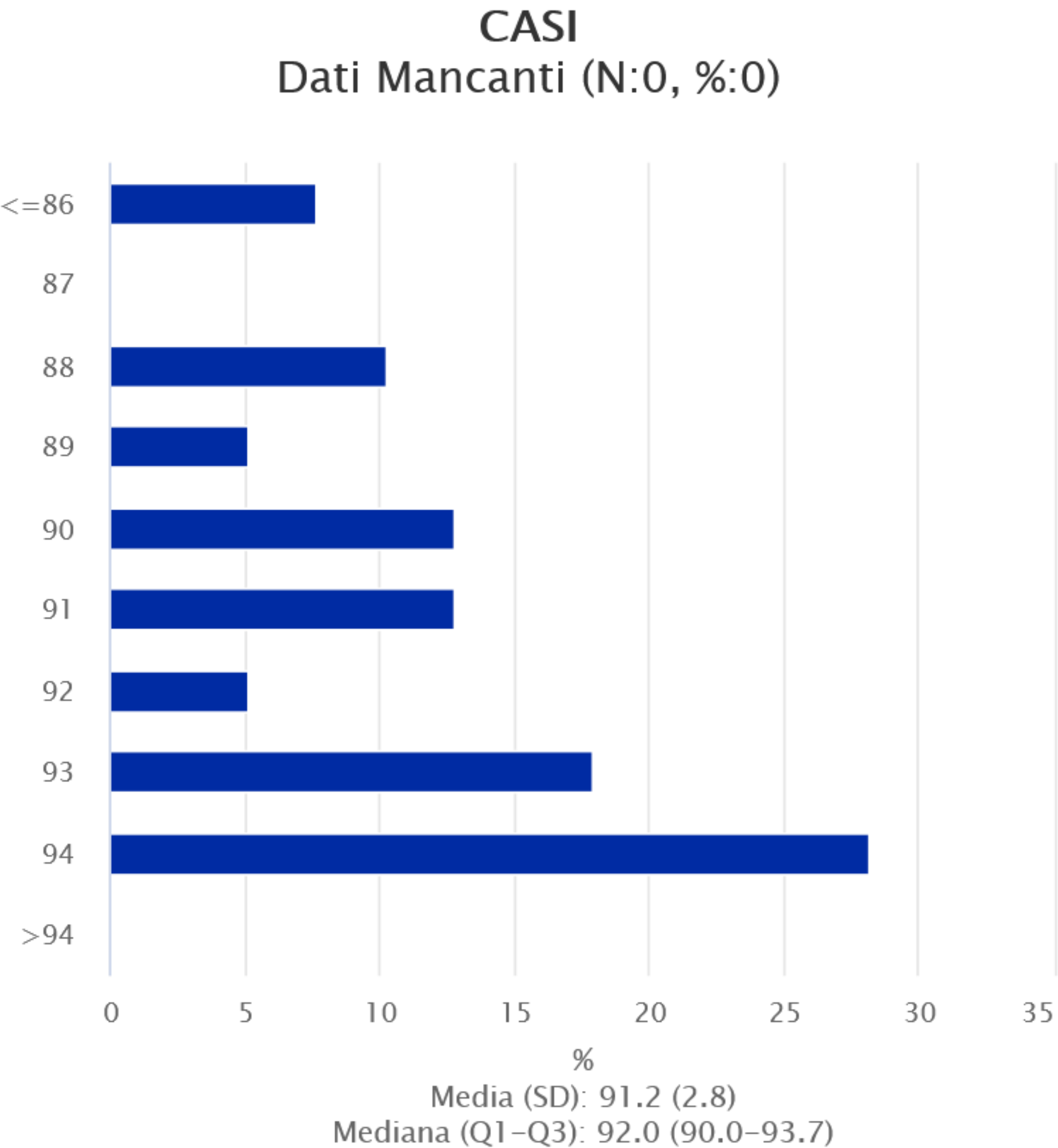
Età



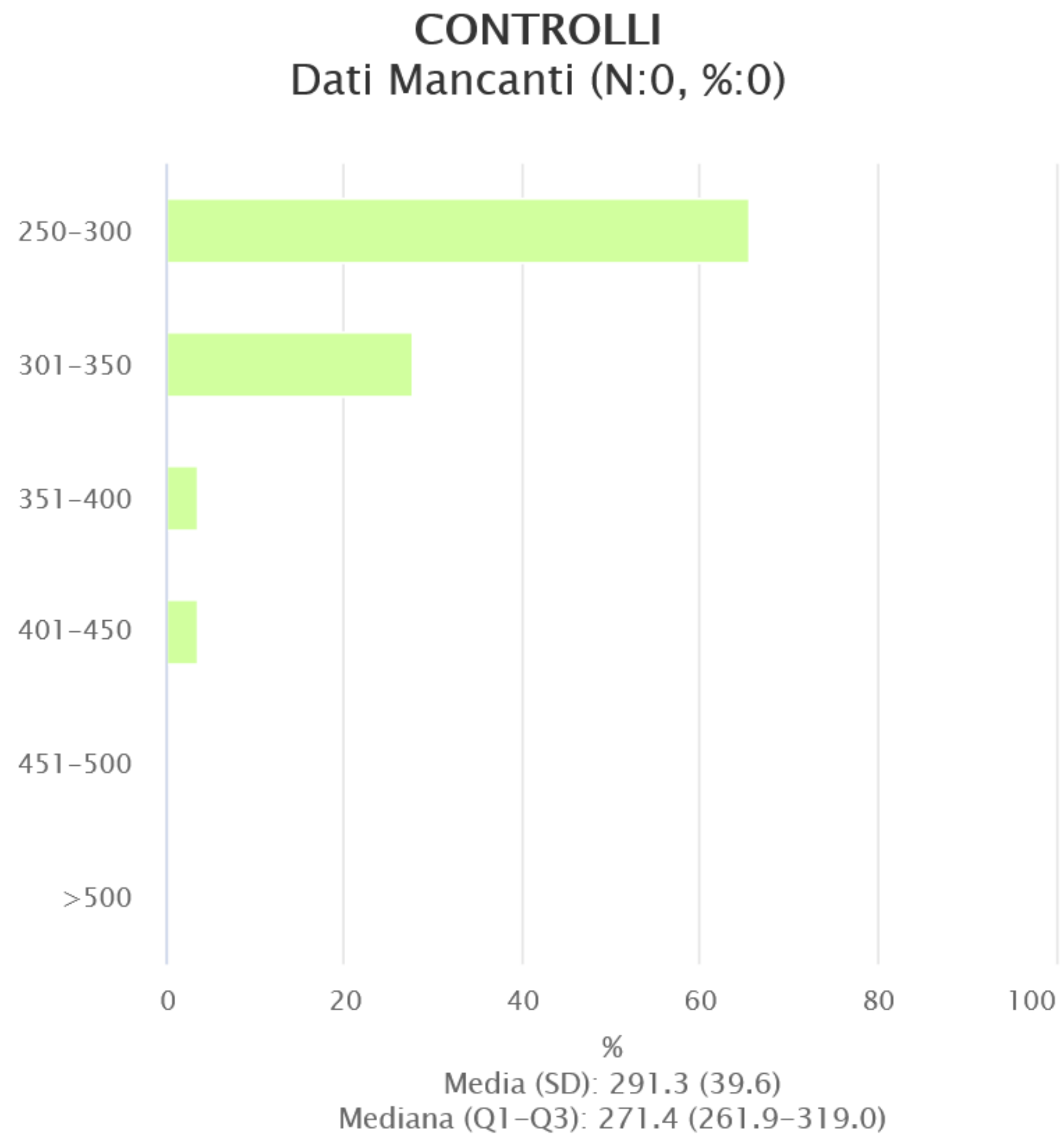
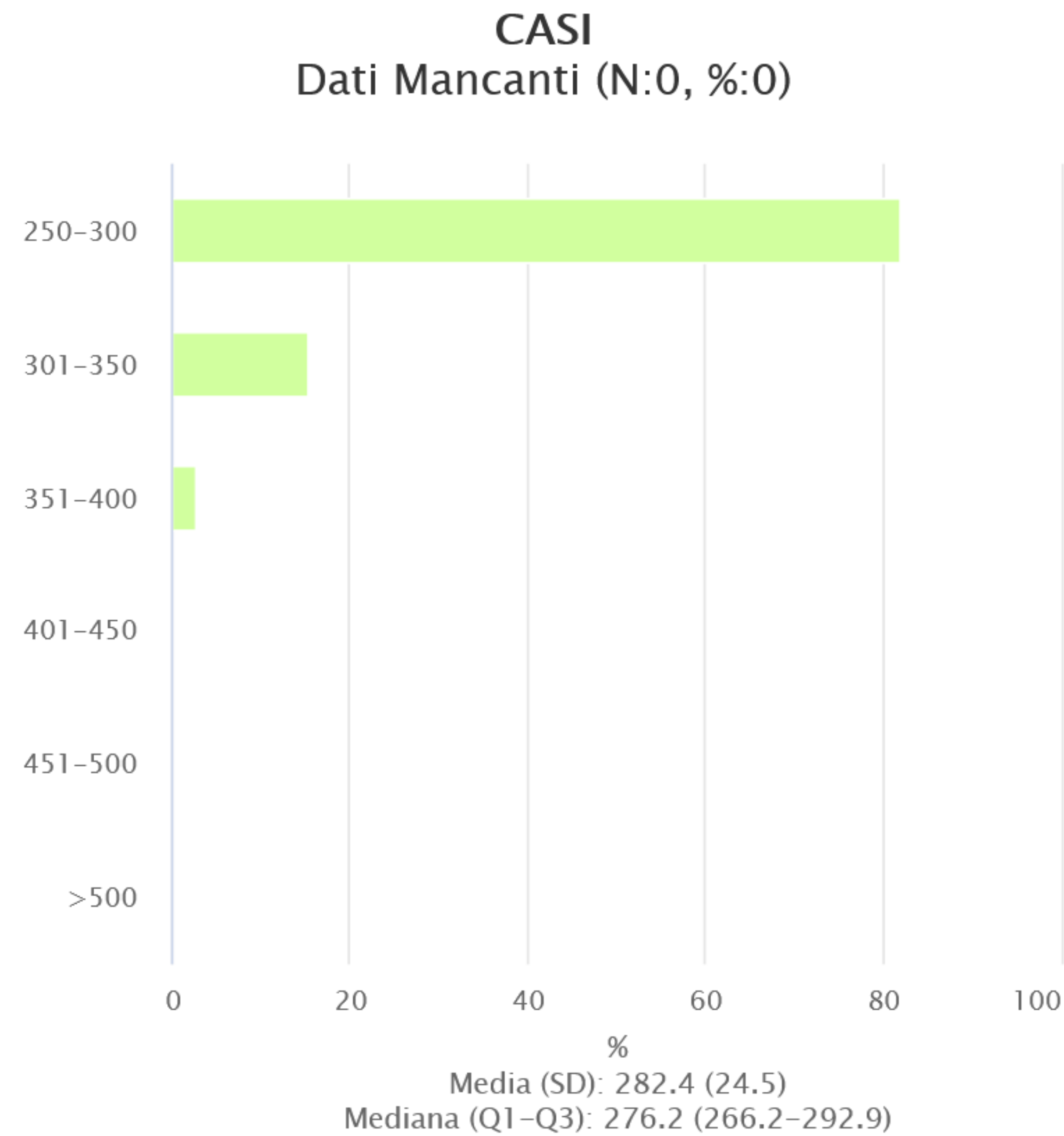


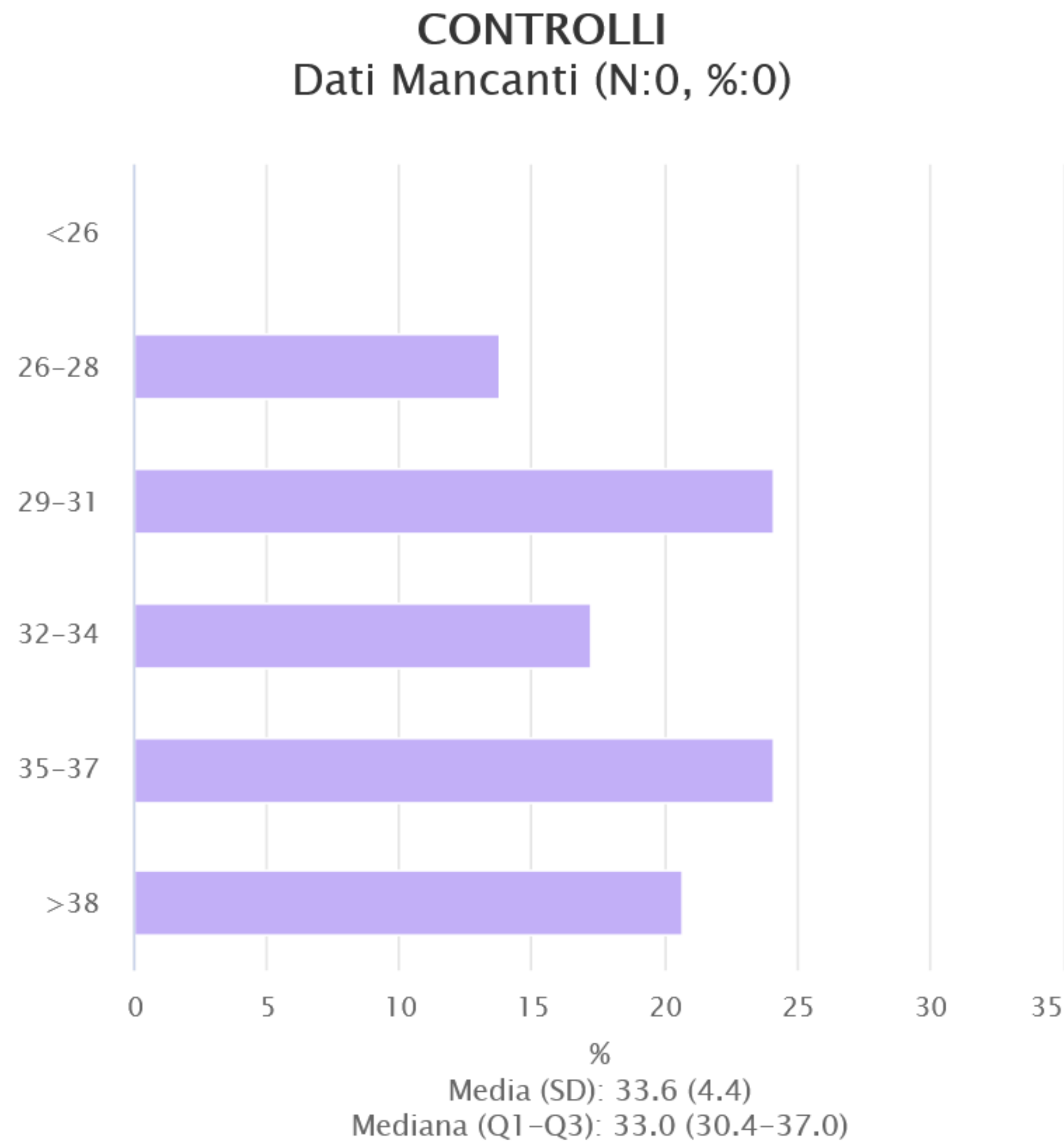
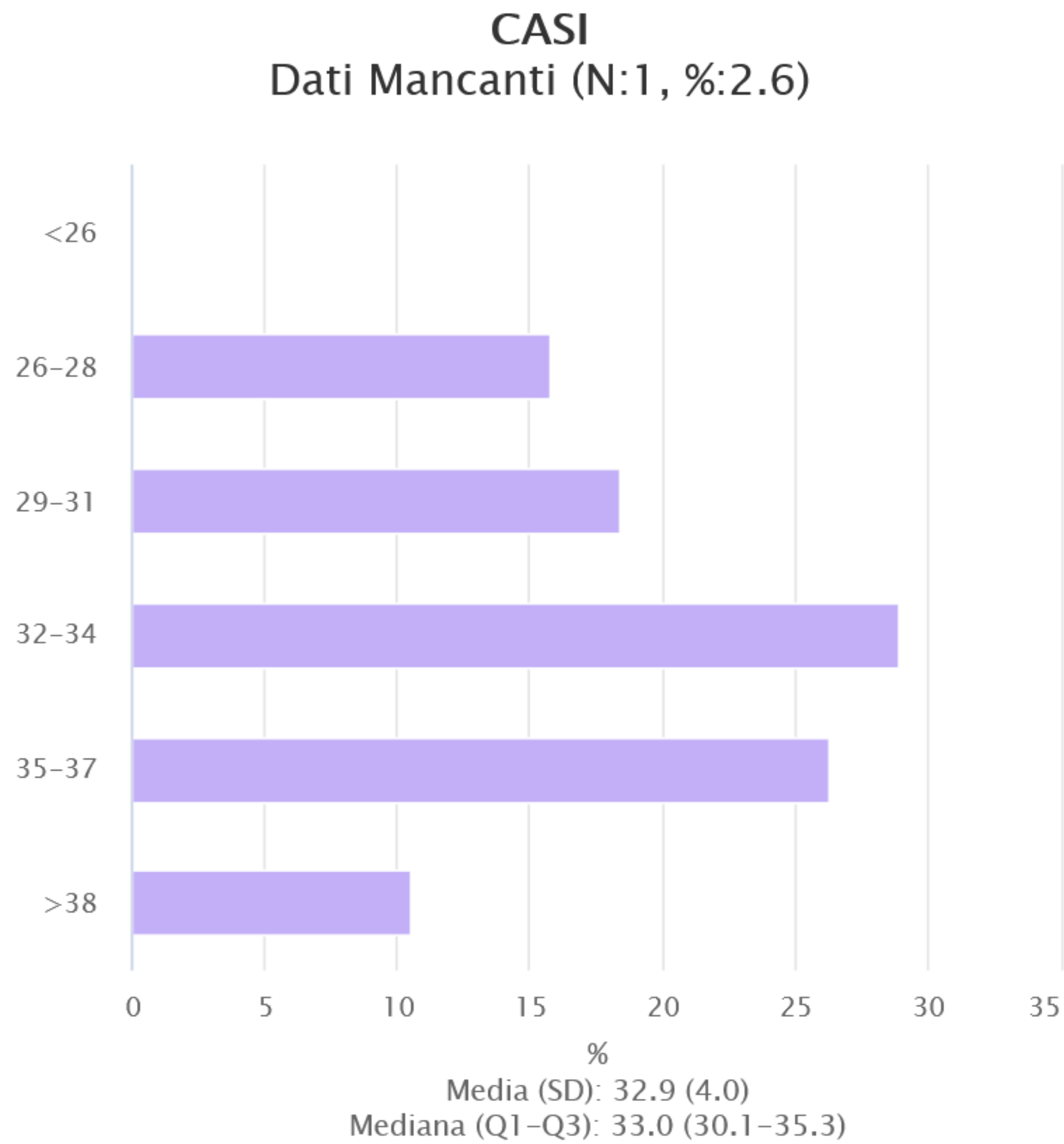
# Frequenza Respiratoria



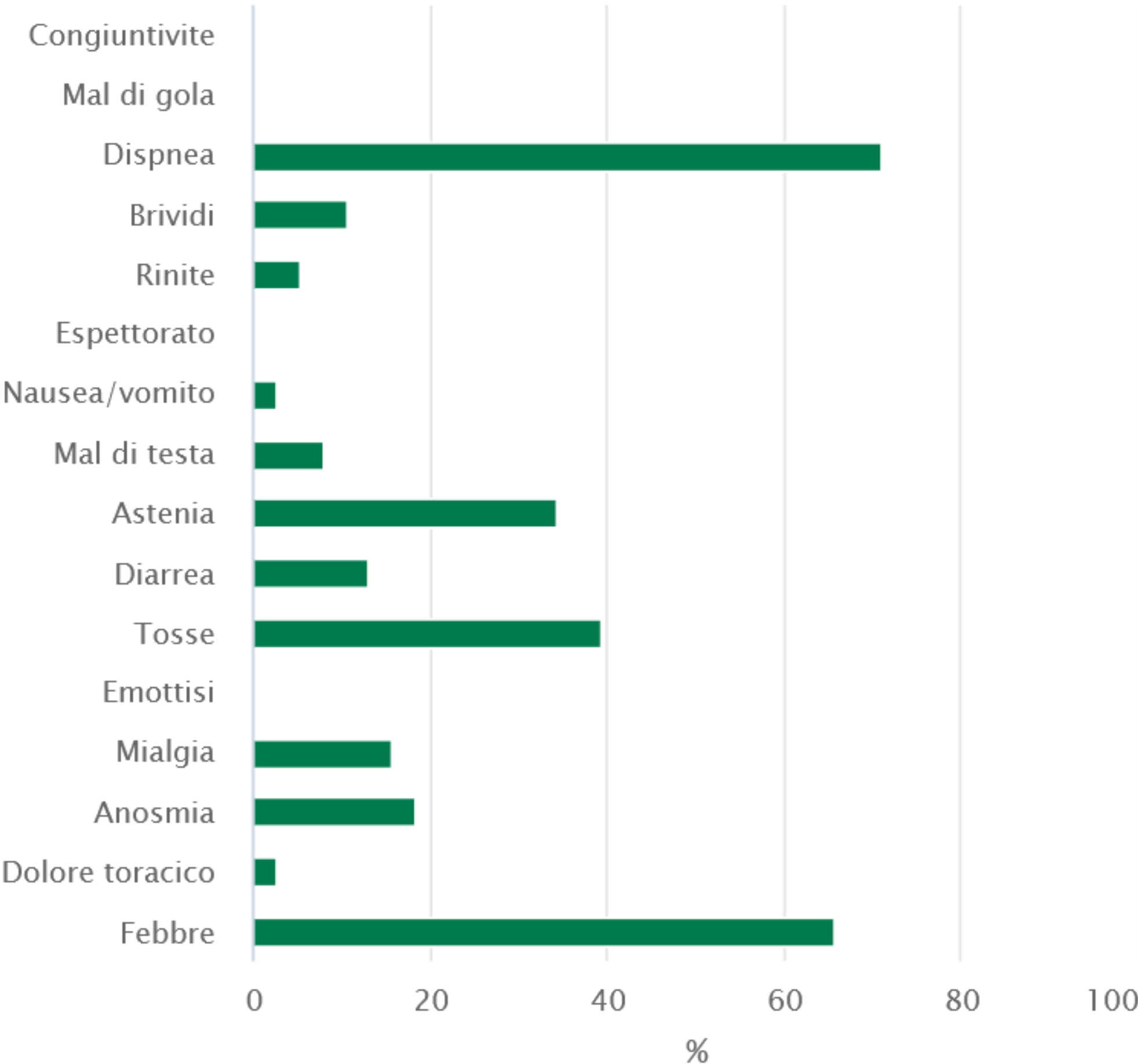


# PaO2/FiO2

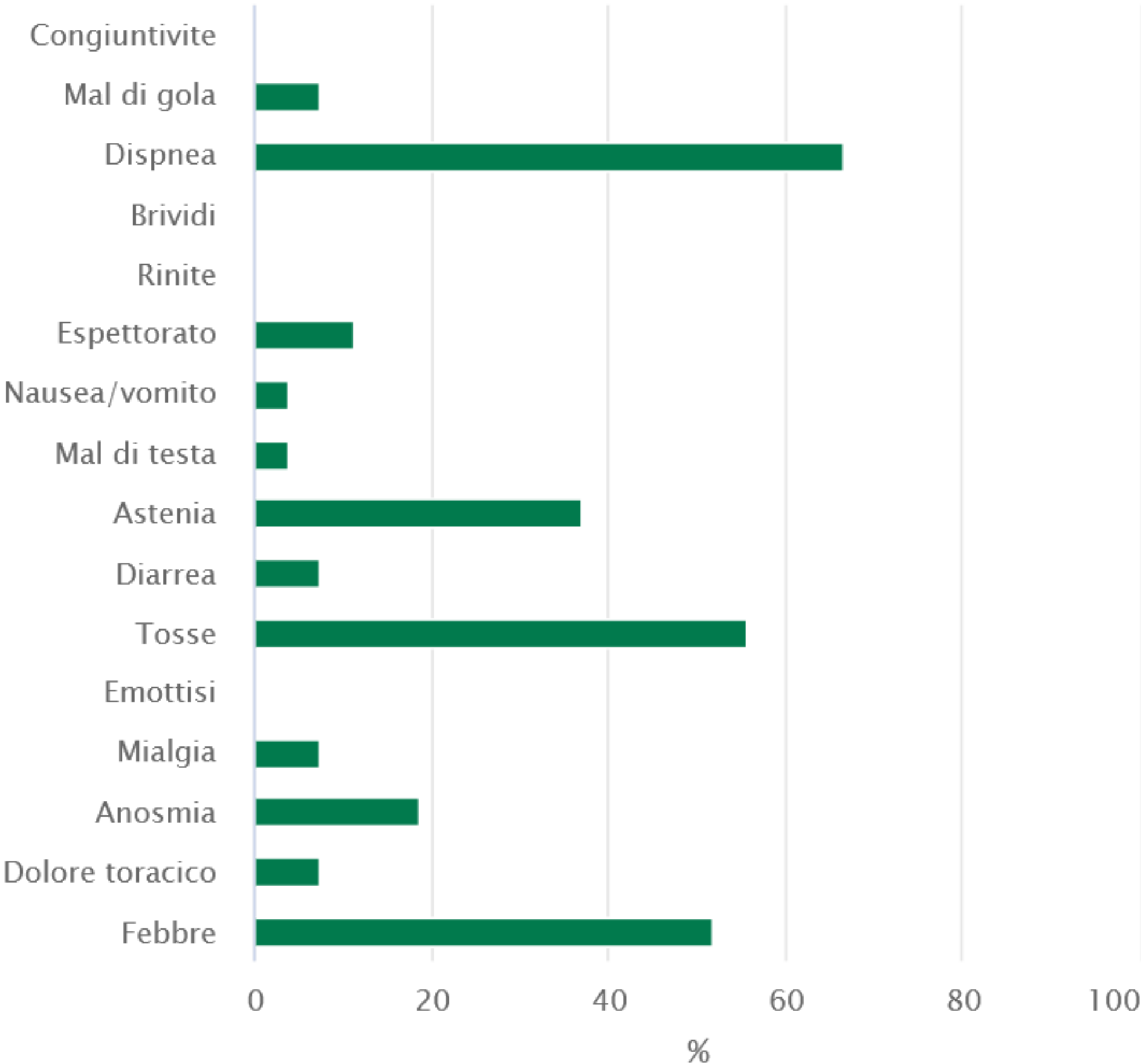




**CASI**  
Dati Mancanti (N:1, %:2.6)



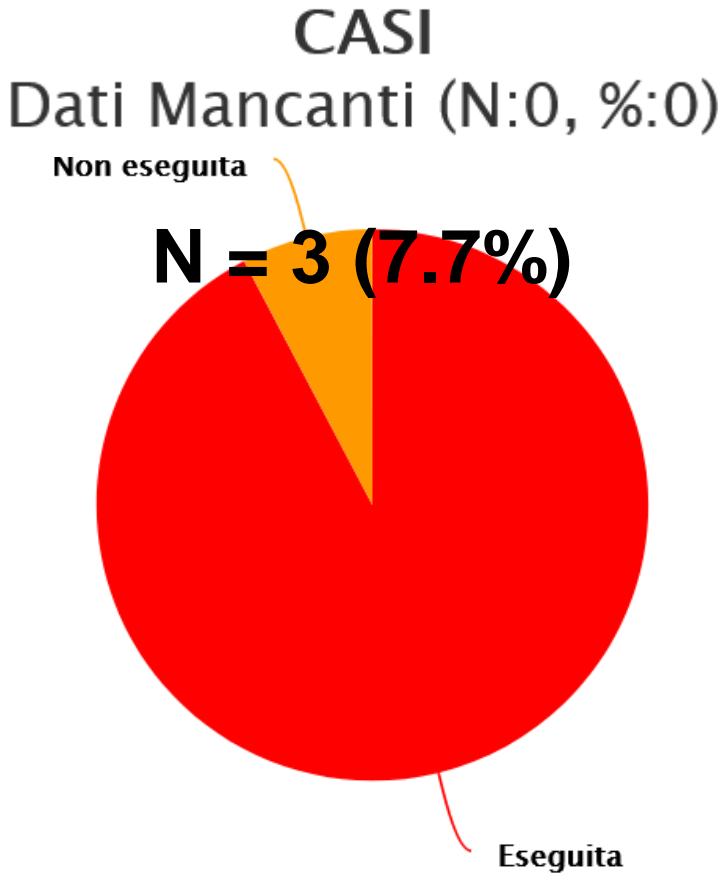
**CONTROLLI**  
Dati Mancanti (N:2, %:6.9)



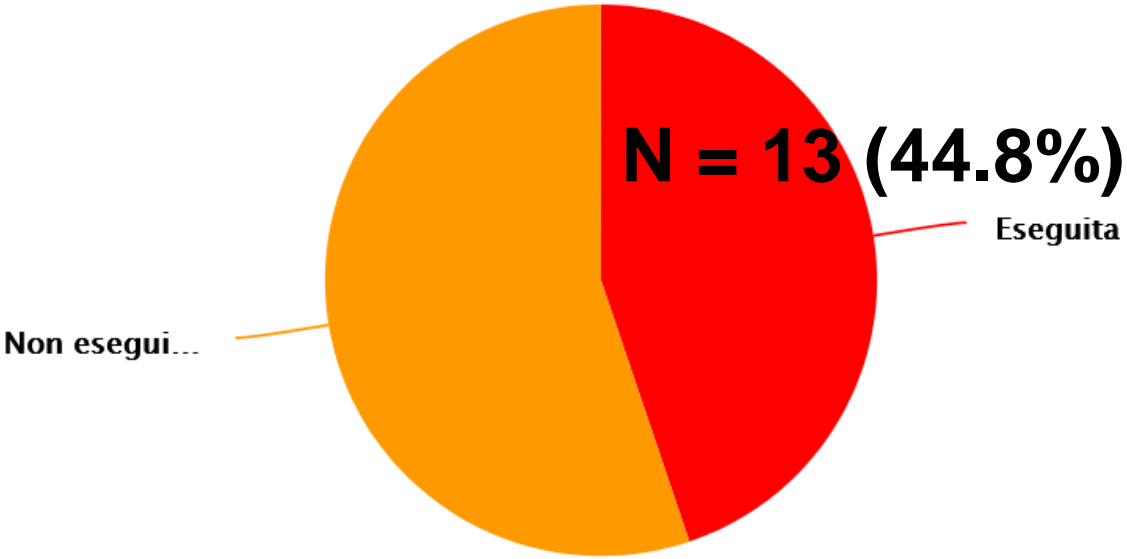
# Trattamento con CPAP



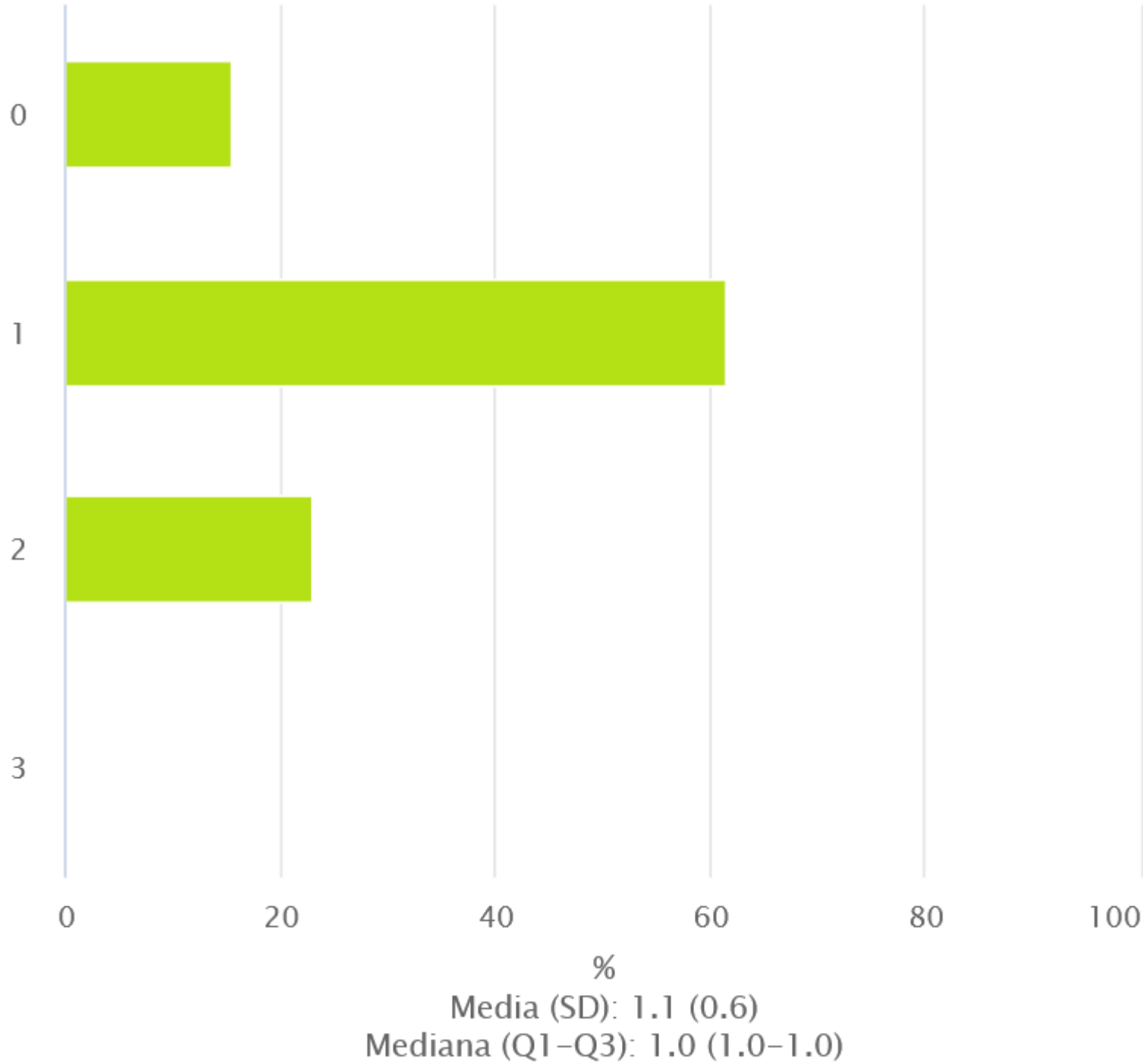
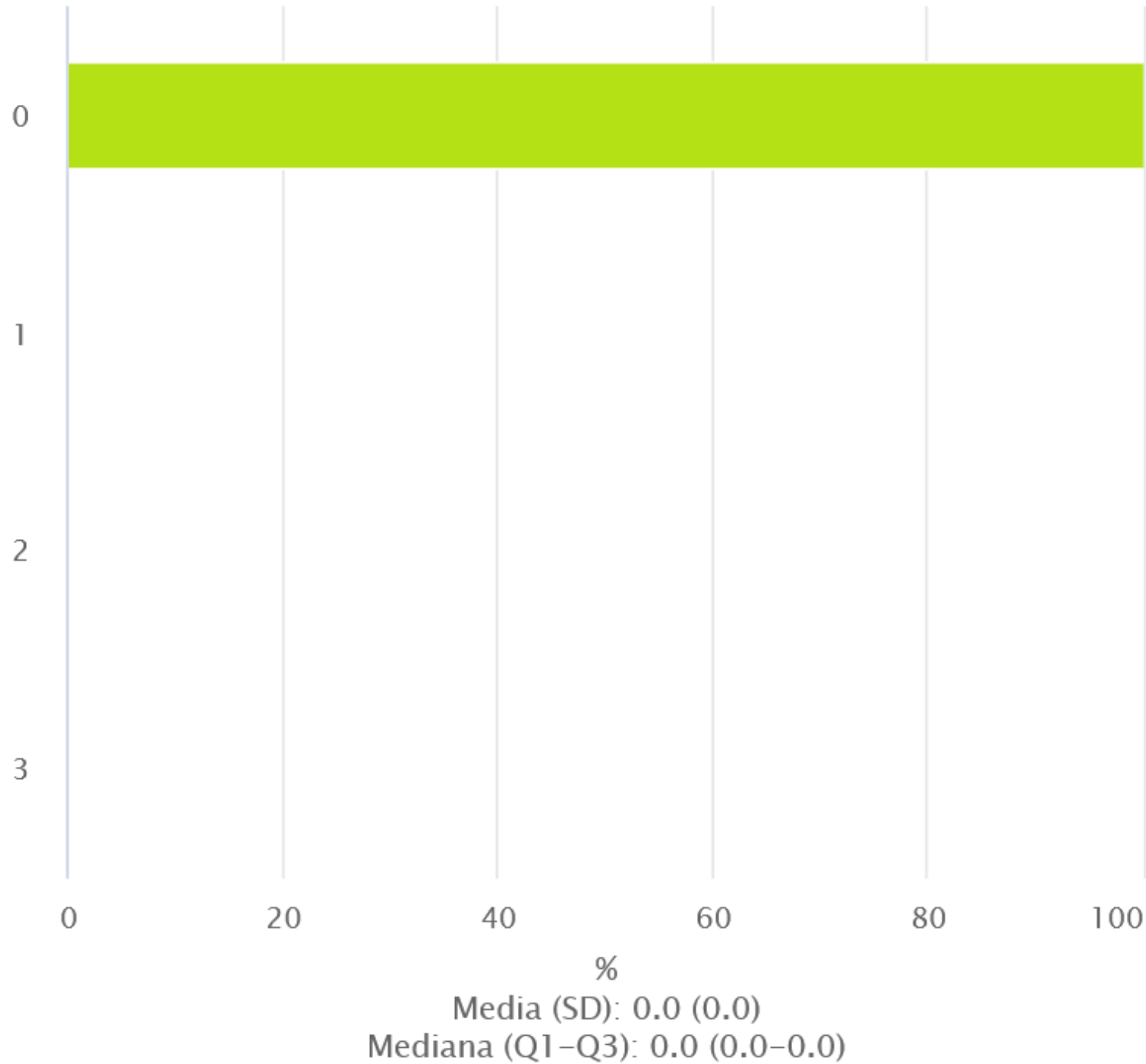
CPAP



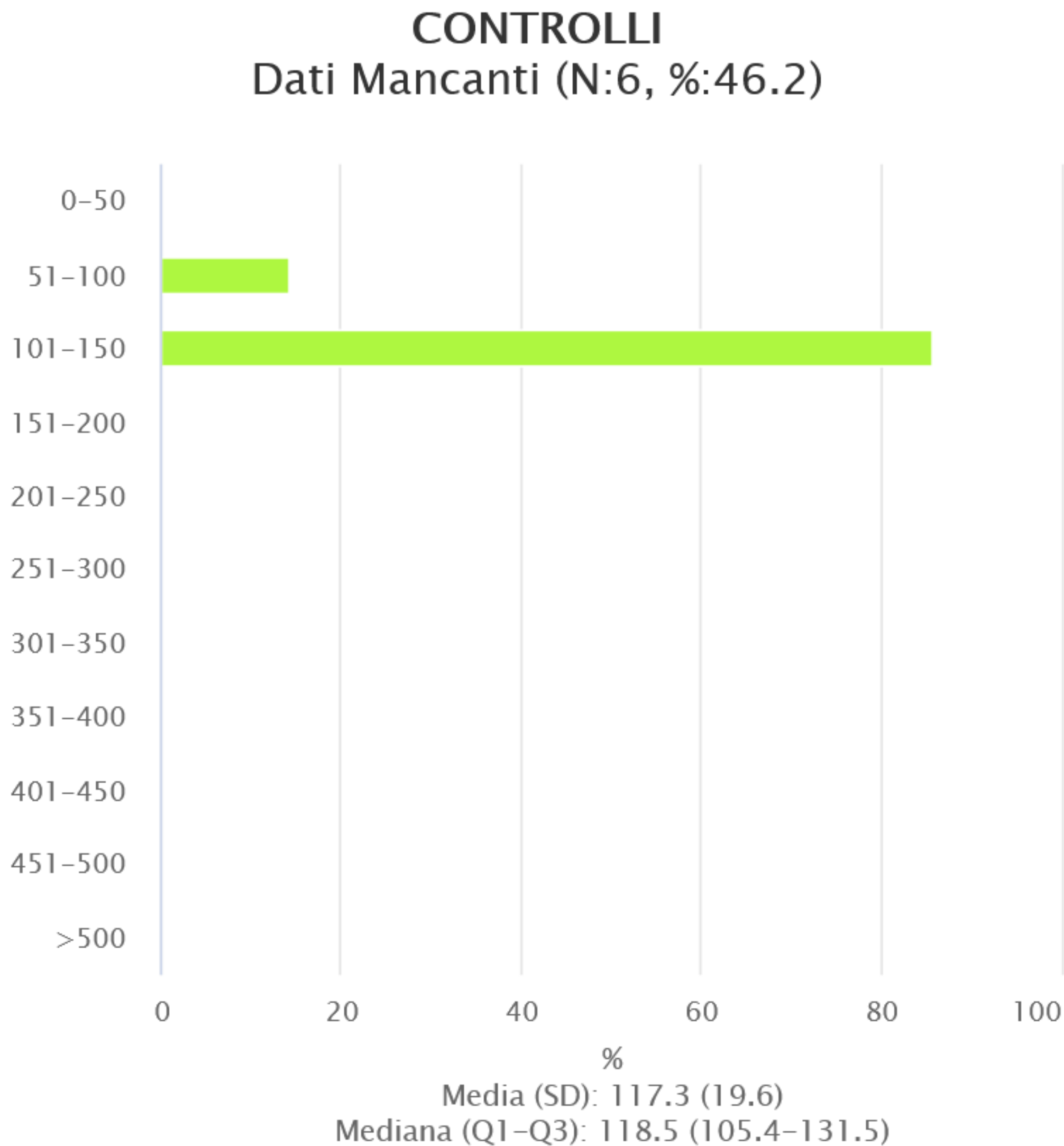
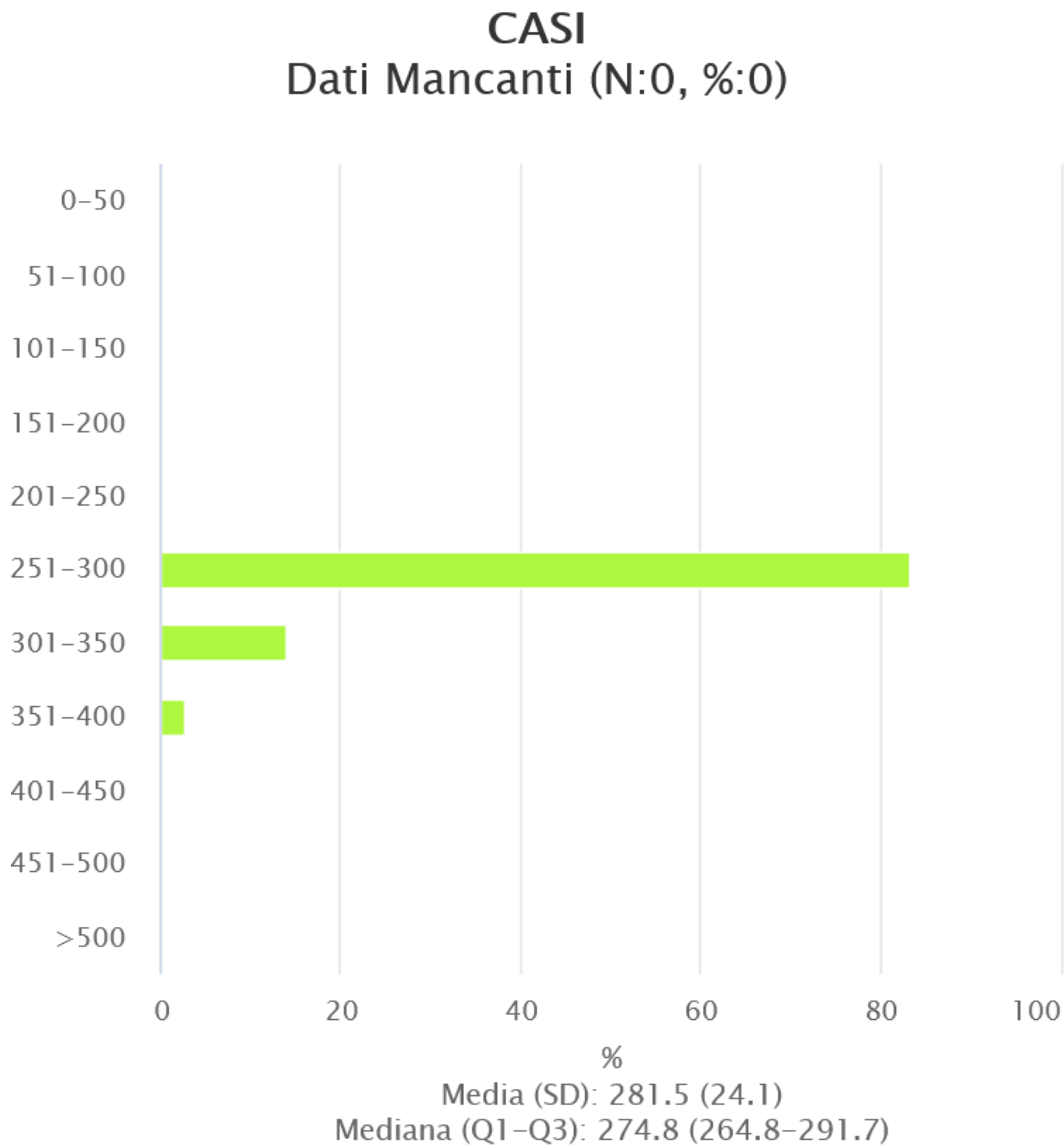
**CONTROLLI**  
Dati Mancanti (N:0, %:0)



Timing CPAP



# PaO2/FiO2 all'inizio della CPAP

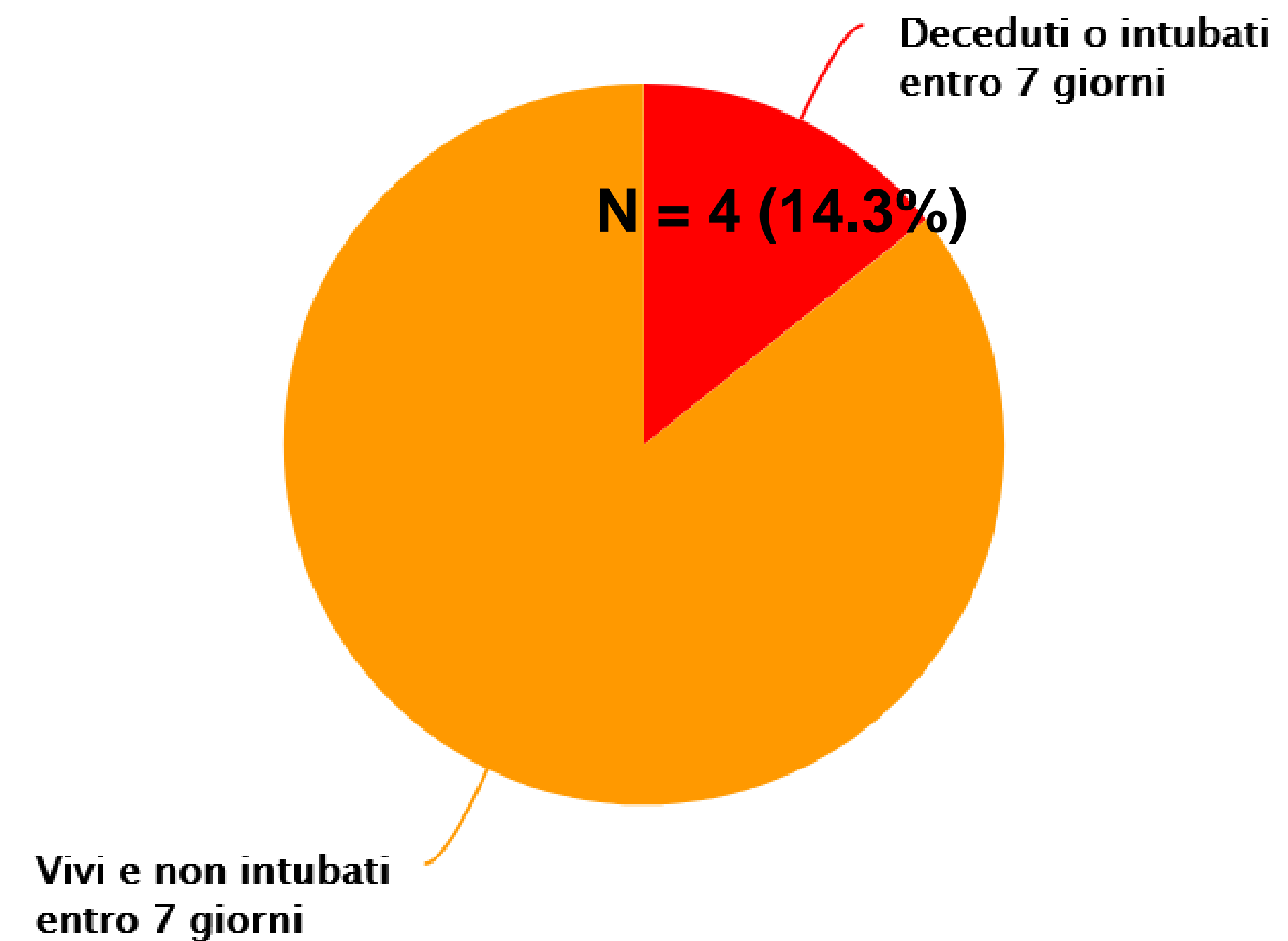
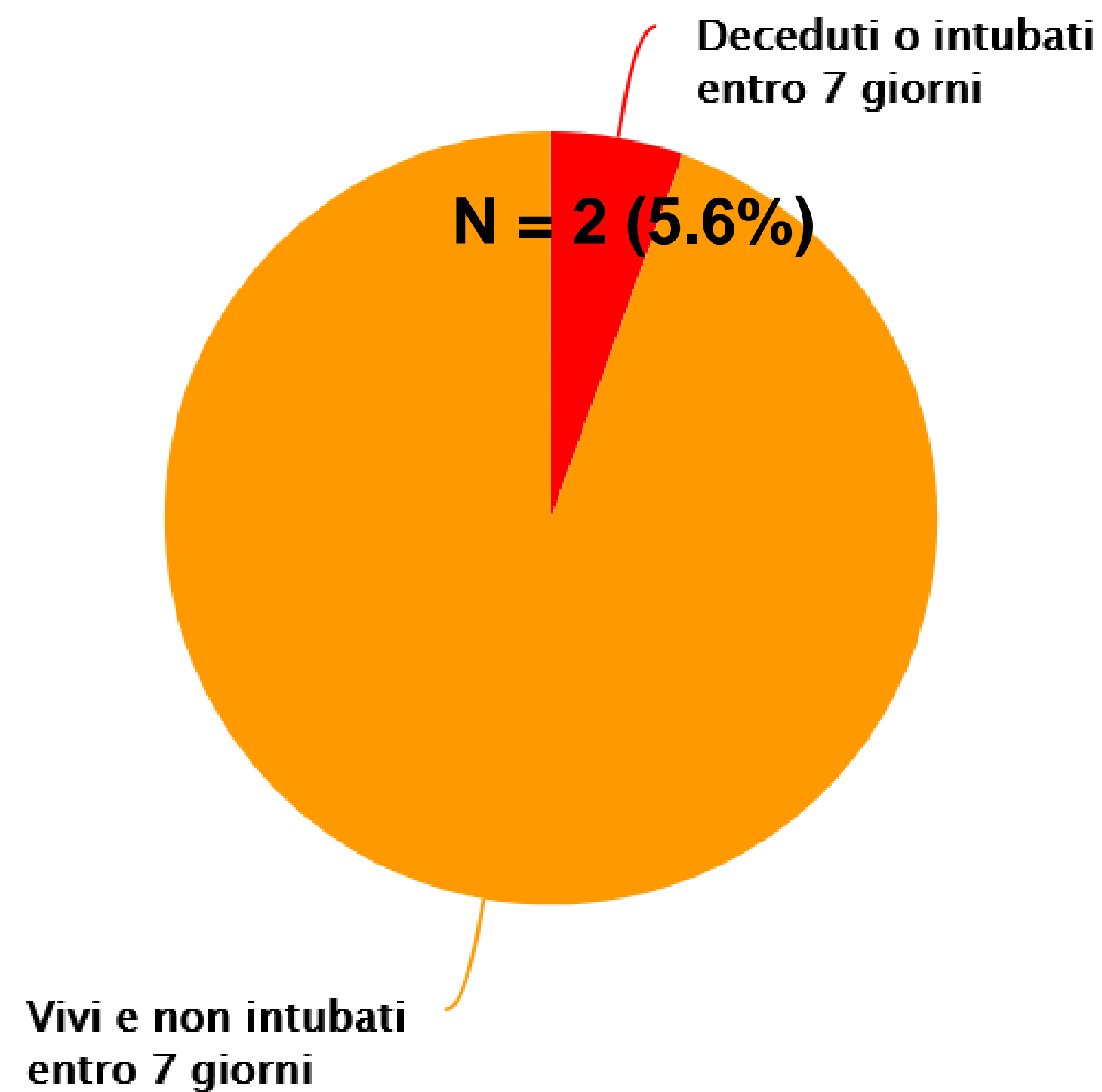


# Endpoint primario: decesso o intubazione entro 7 giorni

**CASI**  
Dati Mancanti (N:3, %:7.7)

**CONTROLLI**  
Dati Mancanti (N:1, %:3.4)

***p*-value: 0.391**



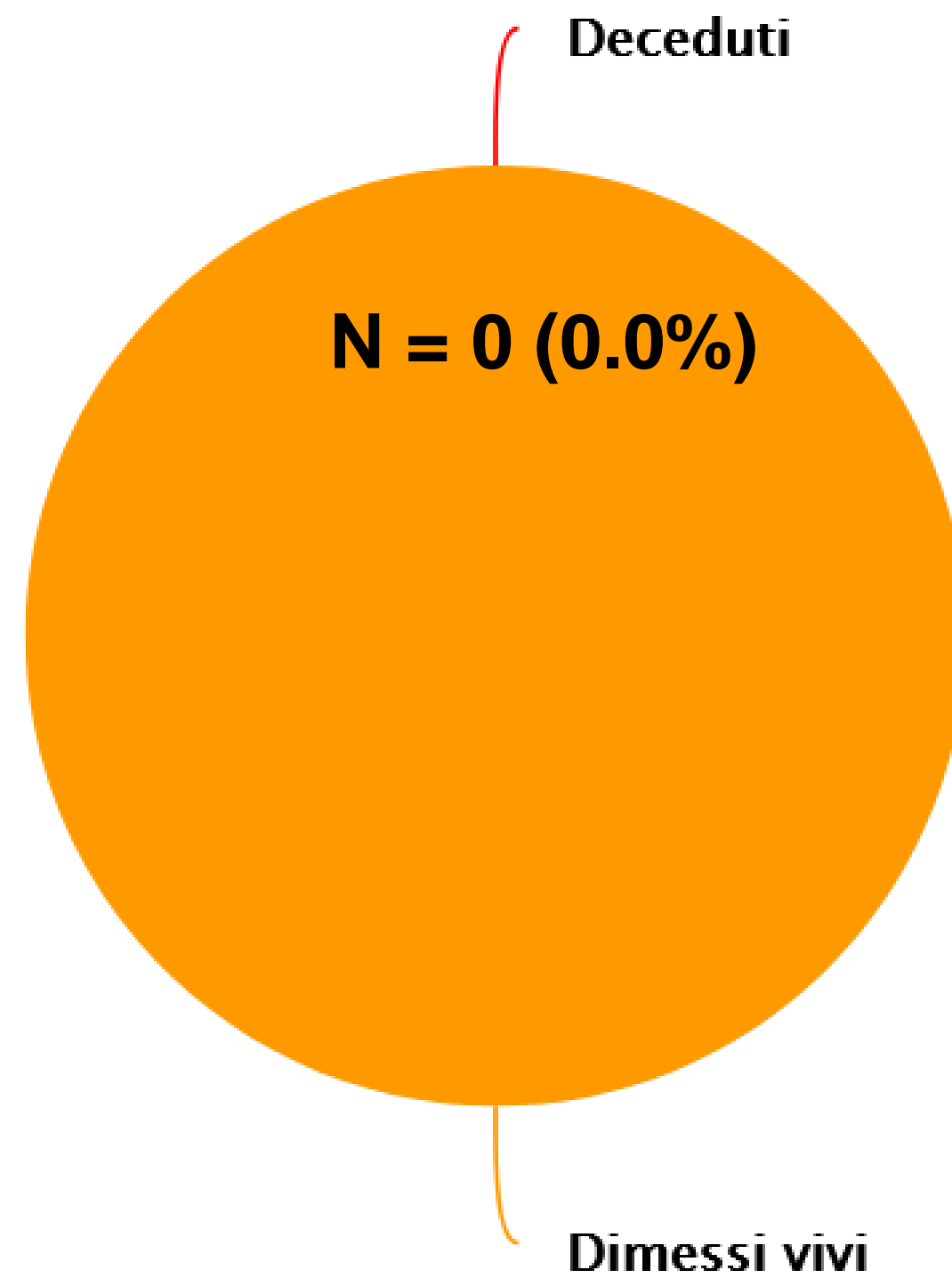


# Mortalità ospedaliera



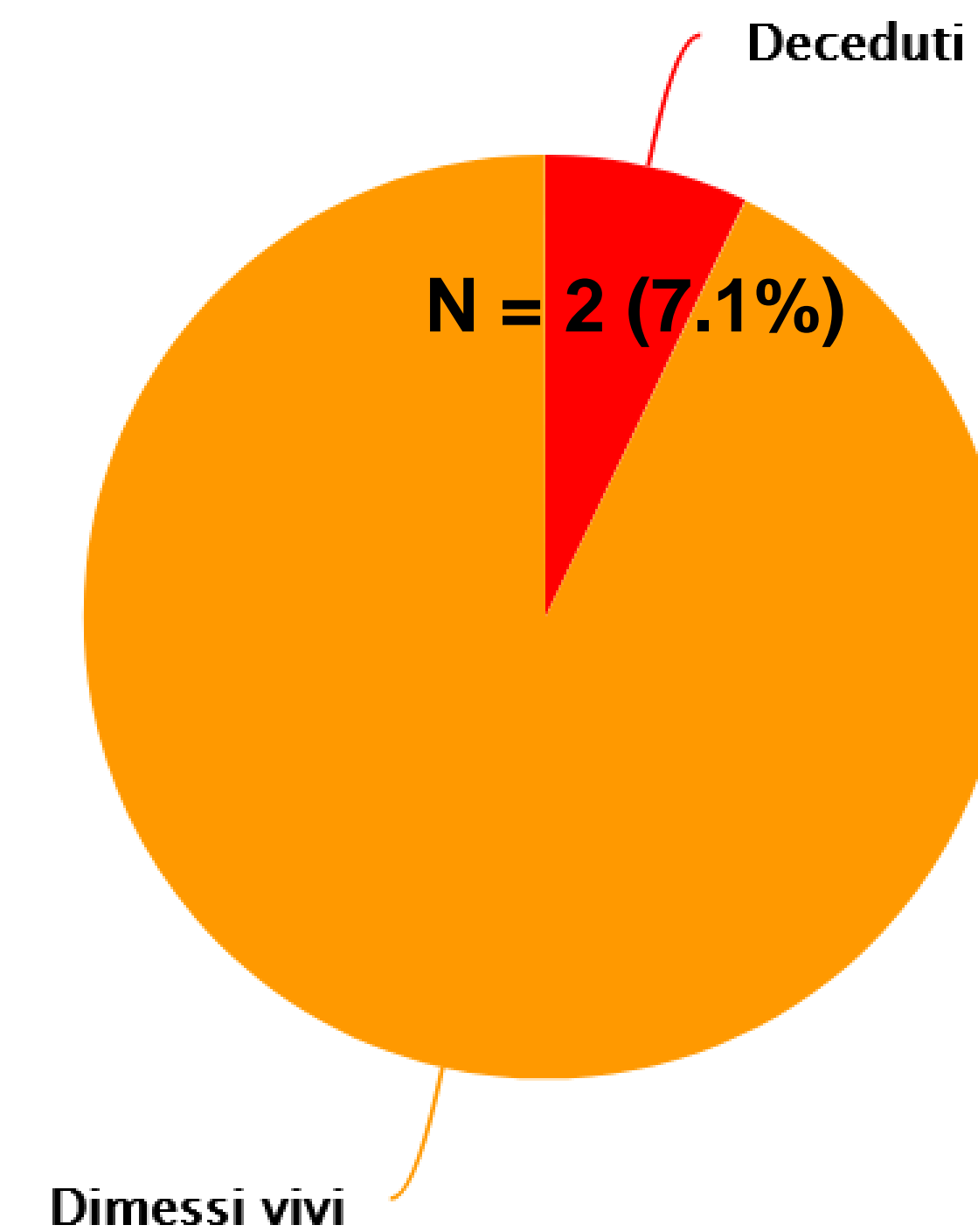
## CASI

Dati Mancanti (N:3, %:7.7)



## CONTROLLI

Dati Mancanti (N:1, %:3.4)



*p*-value: 0.188

# Studio Sperimentale: Conclusioni

---

- Interruzione prematura dello studio per problemi di reclutamento:
  - Numero di centri partecipanti leggermente inferiore all'atteso (24/30).
  - Difficoltà di reclutamento nel «picco» di arrivi in PS.
  - Mancanza di pazienti eleggibili «post-picco».
- Studio *inconcludente*: l'efficacia della CPAP precoce non è dimostrata né esclusa.

**STUDIO OSSERVAZIONALE**

# Criteri di Inclusione

---

Pazienti arrivati in PS con:

- Età  $\geq 18$  e  $\leq 75$  anni
- Infezione accertata o sospetta da COVID-19
- Uno o più tra:
  - Febbre
  - Tosse/dispnea
  - SpO<sub>2</sub> in AA  $< 95\%$  ( $< 91\%$  se paziente affetto da BPCO)
  - Test del cammino positivo
  - Sintomi respiratori o motivo respiratorio di accesso al PS

# Risultati



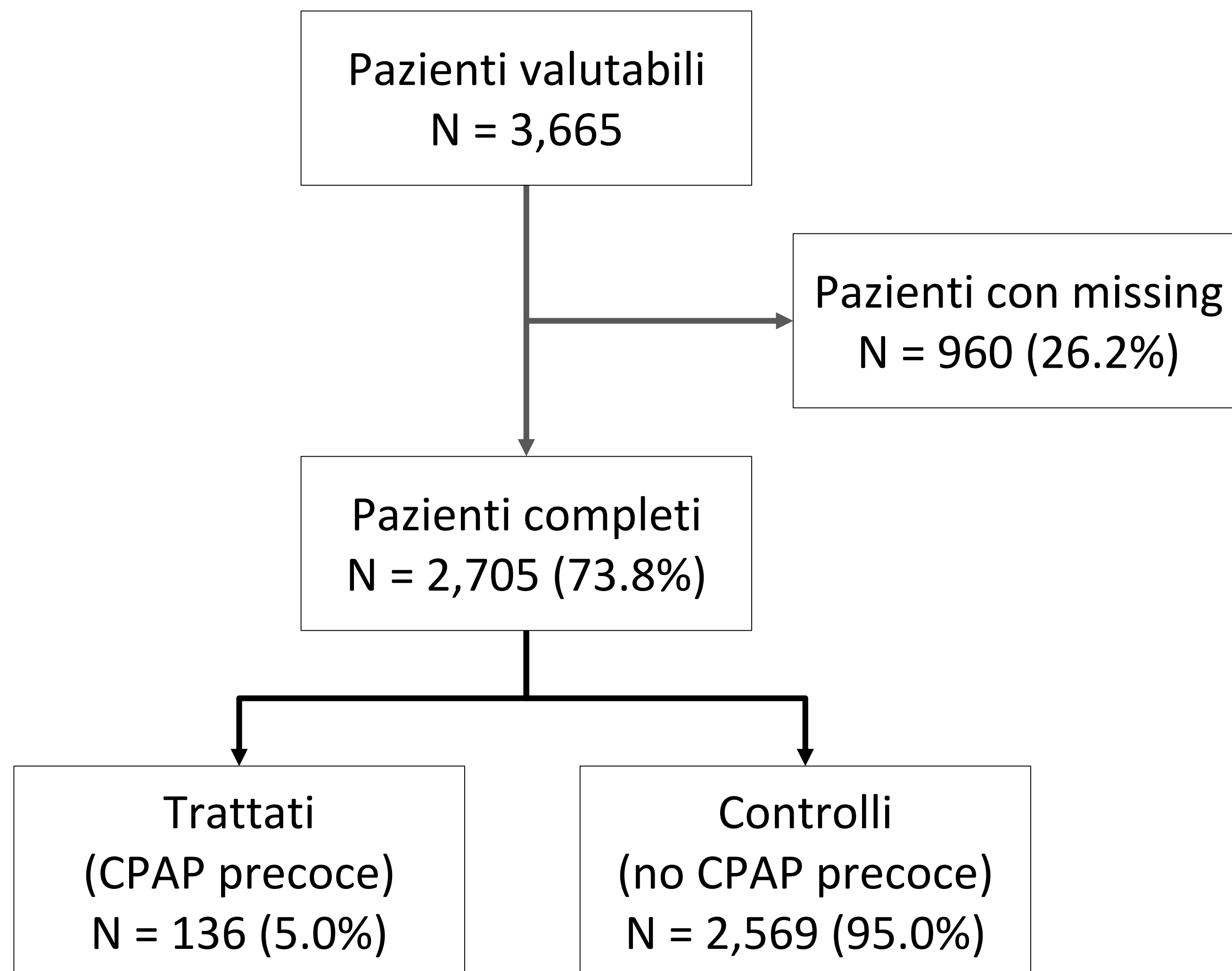
Numero di PS partecipanti: **38**  
Numero di pazienti registrati: **6,342**

# Efficacia CPAP Precoce con Dati Osservazionali

---

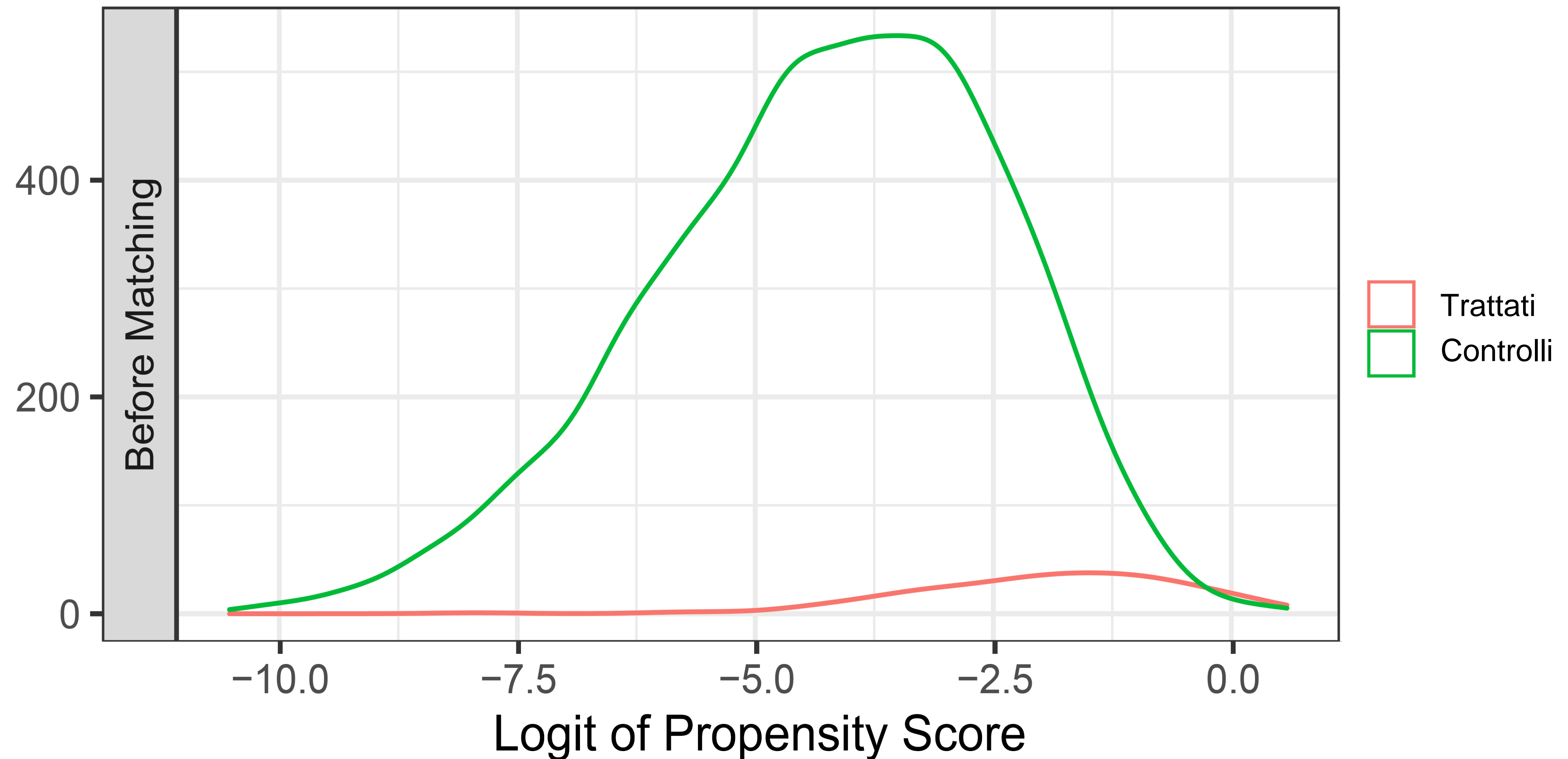
- Possiamo ricostruire l'efficacia della CPAP da dati osservazionali?
  - «Trattati»: pazienti trattati con CPAP al giorno 0 o 1 con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$ .
  - «Controlli»: pazienti non trattati con CPAP (né intubati) al giorno 0 o 1 con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 250$ .
- *Propensity Score Matching*
  - Scopo: ricostruire due gruppi di trattamento bilanciati rispetto a fattori chiave.
  - Matching di ogni «trattato» con uno o più «controlli» con stessa probabilità di ricevere il trattamento.
  - *Propensity score*: stimato con modello di regressione sulla base di età, sesso, comorbidità, sintomi all'ingresso, giorni di eventuale febbre,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , FR.

# Efficacia CPAP Precoce con Dati Osservazionali



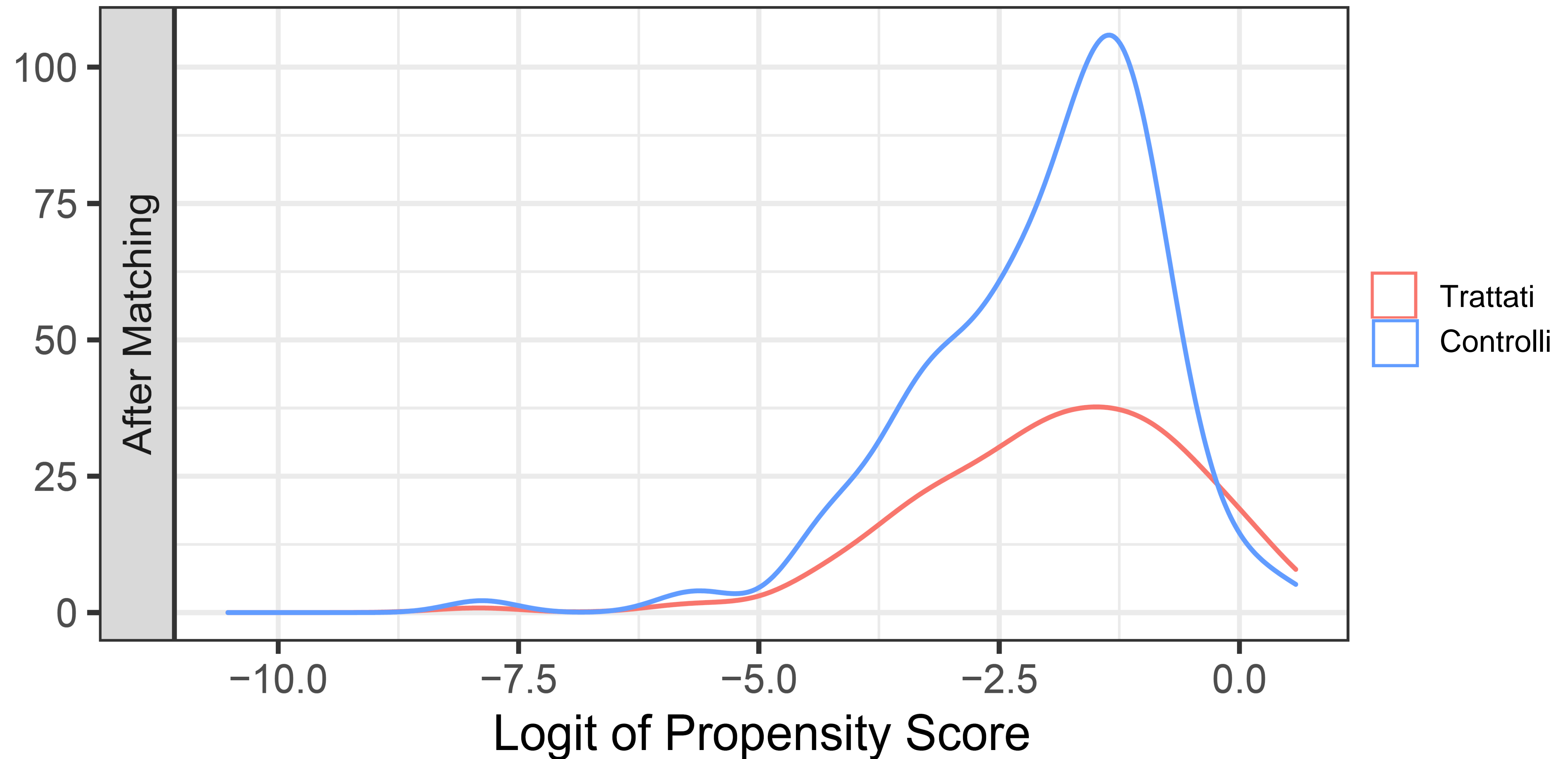
Esclusi pazienti con dati mancanti in: età, sesso, comorbidità, sintomi all'ingresso, giorni di eventuale febbre, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, FR, esito ospedale e intubazione

# Propensity Score: Prima del Matching





## Propensity Score: Dopo il Matching (1:2)



# Caratteristiche dopo il matching (1)

	Trattati (N = 136)	Controlli (N = 272)	<i>p</i> -value
Età			0.547
Media (DS)	62.3 (13.6)	63.3 (15.3)	
Mediana (Q1, Q3)	63.5 (52.0, 74.0)	63.5 (52.0, 74.0)	
Sesso (Femmine) – N (%)	28 (20.6%)	66 (24.3%)	0.406
Comorbilità – N (%)			
Ipertensione	56 (41.2%)	110 (40.4%)	0.887
Cardiopatìa	25 (18.4%)	47 (17.3%)	0.783
Patologia oncologica	9 (6.6%)	20 (7.4%)	0.785
BPCO	8 (5.9%)	18 (6.6%)	0.774
Insufficienza renale	2 (1.5%)	4 (1.5%)	1.000
Diabete	31 (22.8%)	58 (21.3%)	0.735
Epatopatìa	5 (3.7%)	7 (2.6%)	0.534
Asma	5 (3.7%)	8 (2.9%)	0.690
Nessuna	48 (35.3%)	99 (36.4%)	0.827

# Caratteristiche dopo il matching (2)



	Trattati (N = 136)	Controlli (N = 272)	p-value
Sintomi all'ingresso – N (%)			
Dispnea	99 (72.8%)	192 (70.6%)	0.642
Espettorato	4 (2.9%)	7 (2.6%)	0.829
Nausea/vomito	8 (5.9%)	19 (7.0%)	0.673
Mal di testa	8 (5.9%)	15 (5.5%)	0.245
Astenia	21 (15.4%)	46 (16.9%)	0.705
Diarrea	9 (6.6%)	29 (10.7%)	0.185
Tosse	81 (59.6%)	157 (57.7%)	0.723
Mialgia	2 (1.5%)	23 (8.5%)	0.006
Anosmia	1 (0.7%)	12 (4.4%)	0.046
Dolore toracico	3 (2.2%)	10 (3.7%)	0.425
Febbre	108 (79.4%)	217 (79.8%)	0.931
In presenza di febbre, da quanti giorni?			0.711
Media (DS)	6.0 (4.7)	5.8 (7.1)	
Mediana (Q1, Q3)	6.0 (2.0, 10.0)	5.0 (1.0, 9.0)	

# Caratteristiche dopo il matching (3)



		Trattati (N = 136)	Controlli (N = 272)	p-value
PaO2/FiO2				0.868
	Media (DS)	294.7 (42.9)	295.4 (39.5)	
	Mediana (Q1, Q3)	283.7 (266.7, 309.5)	286.0 (267.0, 314.0)	
Frequenza respiratoria				0.710
	Media (DS)	24.4 (6.5)	24.2 (6.5)	
	Mediana (Q1, Q3)	24.0 (20.0, 30.0)	22.0 (19.0, 28.0)	

# Outcome dopo il matching



		Trattati (N = 136)	Controlli (N = 272)	<i>p</i> -value
Mortalità ospedaliera				0.063
	Deceduto	24 (17.6%)	30 (11.0%)	
	Vivo	112 (82.4%)	242 (89.0%)	
Intubazione durante il ricovero – N (%)				<0.001
	Sì	19 (14.0%)	12 (4.4%)	
	No	116 (85.3%)	246 (90.4%)	
	Non noto	1 (0.7%)	14 (5.1%)	

# Studio Osservazionale: Conclusioni

---

- Tanti pazienti raccolti, completezza variabile → Raccolta dati retrospettiva.
- Outcome più sfavorevole per CPAP. Possibili bias?
  - Confonditori non misurati: patologie croniche molto invalidanti (esempio demenza senile); CPAP con decisione di non intubare o funzione palliativa.
  - Bias di selezione: non rappresentatività dei pazienti con dati completi.

- Duplice possibilità di valutare efficacia CPAP precoce:
  - Studio sperimentale randomizzato → disegno robusto, *gold standard* per efficacia.
  - Studio osservazionale → ideale per *effectiveness* («efficacia nella pratica»).
- Risultati non conclusivi e in parte discordanti → difficoltà ricerca in PS.