

EC-COVID - Studio osservazionale

Centro di coordinamento **FENICE**
Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS

25/11/2021

OBIETTIVI e DISEGNO DELLO STUDIO

Gli obiettivi principali dello studio EC-COVID erano:

1. Tramite una raccolta dati **osservazionale**
 - monitorare e descrivere il volume di pazienti COVID-19 in carico ai Pronto Soccorso (PS) italiani;
 - fornire una base di dati accurati per effettuare analisi di comparative effectiveness research (CER) su presidi, terapie e interventi, nella gestione e trattamento dei pazienti COVID-19.
2. Chiarire, attraverso un disegno **randomizzato**, se un trattamento precoce con CPAP, in aggiunta alla pratica clinica, fosse in grado di ridurre la necessità di intubazione o il decesso in pazienti con infezione accertata o sospetta da COVID-19 e insufficienza respiratoria.

Si trattava di uno studio multicentrico, con disegno randomizzato innestato in uno studio ambispettico (retrospettivo e prospettico) osservazionale di coorte.

Il presente rapporto descrive i risultati di una analisi eseguita tramite la tecnica di **appaiamento (matching)** condotta sui dati della **parte osservazionale** dello studio EC-COVID.

RECLUTAMENTO

Complessivamente, 38 PS hanno reclutato 6499 pazienti.

La presente analisi si limiterà ad analizzare i **6373** pazienti **ammessi da febbraio a fine dicembre 2020**.

TRATTATI e CONTROLLI

Uno **studio osservazionale di coorte appaiato** presuppone la identificazione di un gruppo di soggetti esposti ad un trattamento e un gruppo di soggetti non esposti, che verranno confrontati attraverso opportuni approcci statistici. Un aspetto cruciale di questi studi è la selezione di un appropriato gruppo di controllo che dovrebbe essere molto simile al gruppo dei trattati, eccetto che per l'esposizione al trattamento. Tale obiettivo è raggiunto mediante **appaiamento (matching)** di ciascun trattato con uno o più controlli (per massimizzare la potenza statistica dello studio) con caratteristiche simili a quelle del trattato (per esempio, età e sesso).

Nel nostro caso, definiamo come **TRATTATI** i pazienti che eseguono la procedura in studio, ovvero i pazienti trattati con CPAP nel giorno 0 o nel giorno 1, che presentano PaO₂/FIO₂ maggiore o uguale a 250.

Definiamo come **CONTROLLI** i pazienti non trattati con CPAP e non intubati nei giorni 0 o 1, che presentano PaO₂/FIO₂ maggiore o uguale a 250.

A partire dai 6373 pazienti ammessi, selezioniamo i pazienti eleggibili alla analisi (N=3664) e quelli con dati non mancanti per le variabili di interesse (età, sesso, comorbidità, sintomi all'ingresso, giorni di eventuale febbre, PaO₂/FIO₂, frequenza respiratoria, esito ospedaliero e intubazione, N=2704) .

Totale (N=2704)	
CONTROLLI	2569 (95.0%)
TRATTATI	135 (5.0%)

CONFRONTO PRE-MATCHING

La tabella seguente confronta le caratteristiche dei TRATTATI e dei CONTROLLI *prima* del matching.

	CONTROLLI (N=2569)	TRATTATI (N=135)	p value
Età (anni)			0.678
media (DS)	61.8 (18.0)	62.4 (13.6)	
mediana (Q1, Q3)	62.0 (49.0, 76.0)	64.0 (53.0, 74.0)	
range	1.0 - 100.0	20.0 - 85.0	
Sesso (femmine)	1055 (41.1%)	28 (20.7%)	< 0.001
PaO2/FIO2			< 0.001
media (DS)	358.4 (71.1)	294.8 (43.1)	
mediana (Q1, Q3)	347.0 (304.0, 400.0)	285.2 (266.7, 309.5)	
range	250.0 - 595.0	250.0 - 516.0	
Comorbidità: ipertensione	942 (36.7%)	55 (40.7%)	0.339
Comorbidità: cardiopatia	487 (19.0%)	24 (17.8%)	0.733
Comorbidità: pat. oncologica	182 (7.1%)	9 (6.7%)	0.853
Comorbidità: BPCO	189 (7.4%)	8 (5.9%)	0.533
Comorbidità: insuff. renale	113 (4.4%)	2 (1.5%)	0.102
Comorbidità: immunodepressione	43 (1.7%)	1 (0.7%)	0.404
Comorbidità: diabete	326 (12.7%)	31 (23.0%)	< 0.001
Comorbidità: epatopatia	61 (2.4%)	5 (3.7%)	0.329
Comorbidità: asma	103 (4.0%)	5 (3.7%)	0.860
Comorbidità: altre allergie	23 (0.9%)	1 (0.7%)	0.852
Comorbidità: nessuna delle prec.	1004 (39.1%)	48 (35.6%)	0.413
Comorbidità: non noto	123 (4.8%)	4 (3.0%)	0.329
Sintomi presenti: congiuntivite	15 (0.6%)	1 (0.7%)	0.817
Sintomi presenti: mal di gola	122 (4.7%)	1 (0.7%)	0.029
Sintomi presenti: dispnea	1211 (47.1%)	98 (72.6%)	< 0.001
Sintomi presenti: brividi	23 (0.9%)	1 (0.7%)	0.852
Sintomi presenti: rinite	38 (1.5%)	0 (0.0%)	0.155
Sintomi presenti: espettorato	28 (1.1%)	4 (3.0%)	0.050
Sintomi presenti: nausea/vomito	182 (7.1%)	8 (5.9%)	0.608
Sintomi presenti: mal di testa	138 (5.4%)	4 (3.0%)	0.221
Sintomi presenti: astenia	457 (17.8%)	21 (15.6%)	0.507
Sintomi presenti: diarrea	272 (10.6%)	9 (6.7%)	0.146
Sintomi presenti: tosse	1283 (49.9%)	80 (59.3%)	0.035
Sintomi presenti: emottisi	11 (0.4%)	1 (0.7%)	0.594
Sintomi presenti: mialgia	238 (9.3%)	2 (1.5%)	0.002
Sintomi presenti: anosmia	137 (5.3%)	1 (0.7%)	0.018
Sintomi presenti: dolore toracico	173 (6.7%)	3 (2.2%)	0.038
Sintomi presenti: febbre	1878 (73.1%)	108 (80.0%)	0.077
Giorni di febbre			0.005
media (DS)	4.7 (5.6)	6.1 (4.7)	
mediana (Q1, Q3)	4.0 (0.0, 7.0)	6.0 (2.0, 10.0)	
range	0.0 - 100.0	0.0 - 21.0	
Freq. respiratoria			< 0.001

	CONTROLLI (N=2569)	TRATTATI (N=135)	p value
media (DS)	20.2 (5.0)	24.3 (6.5)	
mediana (Q1, Q3)	19.0 (16.0, 22.0)	24.0 (20.0, 30.0)	
range	2.0 - 43.0	12.0 - 40.0	
Esito ospedaliero			0.013
deceduto	227 (8.8%)	23 (17.0%)	
trasferito in altro osp.	355 (13.8%)	14 (10.4%)	
trasferito in RSA	170 (6.6%)	8 (5.9%)	
dimesso a casa	1817 (70.7%)	90 (66.7%)	
Mortalità ospedaliera	227 (8.8%)	23 (17.0%)	0.001
Intub. nel decorso osp.			< 0.001
si	49 (1.9%)	19 (14.1%)	
no	2351 (91.5%)	115 (85.2%)	
non noto	169 (6.6%)	1 (0.7%)	

Si tratta di un confronto **grezzo** ed i due gruppi, come da attese, risultano statisticamente differenti rispetto ad un numero importante di variabili (esito ospedaliero e intubazione incluse). E' normale attendersi, prima dell'appaiamento, che i due gruppi differiscano notevolmente anche in termini di gravità.

COSTRUZIONE DEL PROPENSITY SCORE

Al fine di appaiare correttamente TRATTATI e CONTROLLI procediamo alla costruzione di un **propensity score** che rappresenta la **probabilità che un soggetto ha di ricevere il trattamento oggetto dello studio (la CPAP in modo precoce)**. Questo score include tutte le variabili (elencate nella tabella seguente) utili ad individuare i CONTROLLI in modo da ottenere due gruppi di pazienti relativamente ben bilanciati.

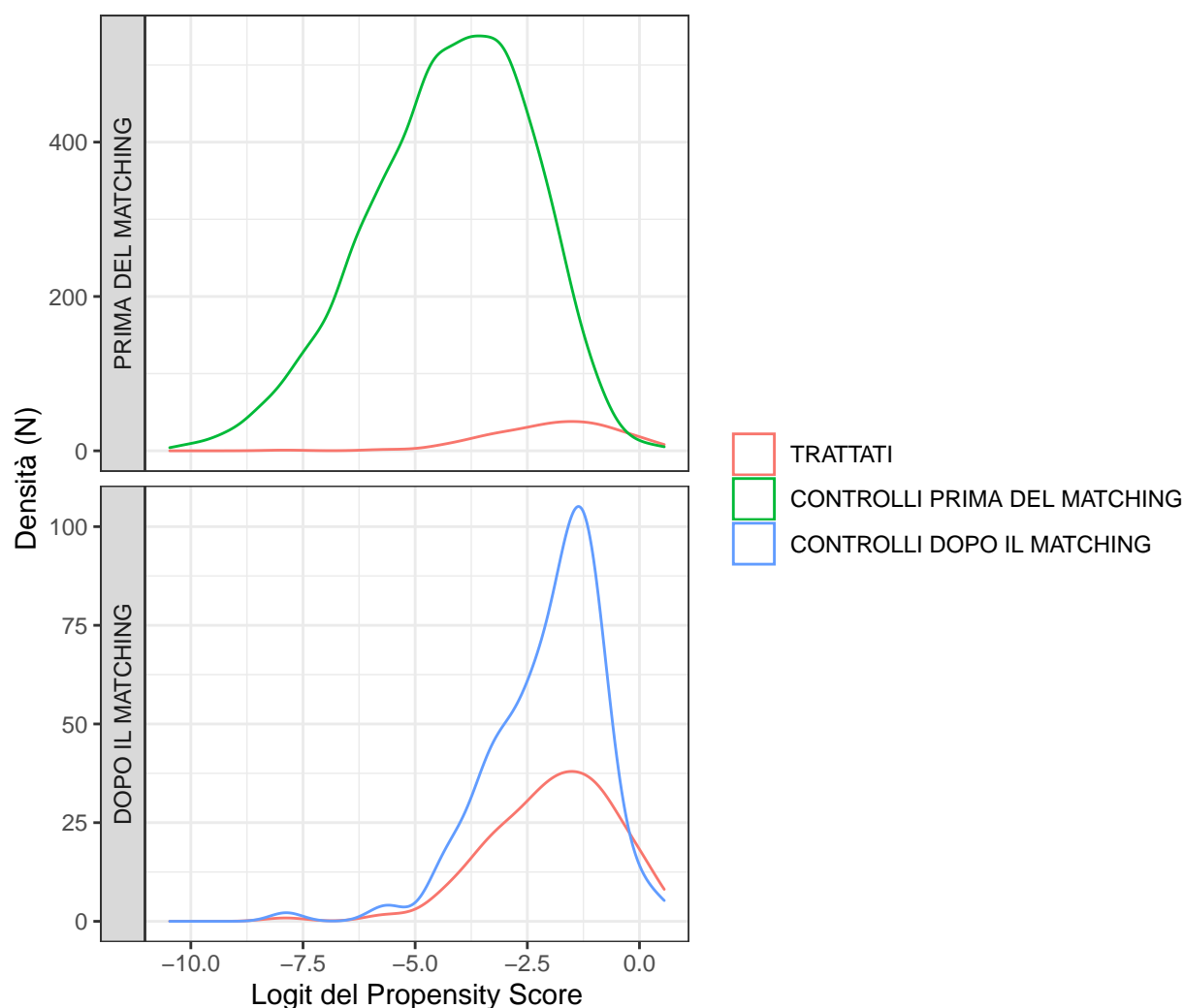
Parameter	Log-Odds	SE	95% CI	z	p
Intercetta	3.56	1.12	(1.38, 5.78)	3.18	0.001
Età (anni)	-0.03	7.32e-03	(-0.04, -0.01)	-3.55	< .001
Sesso (femmine)	-0.69	0.23	(-1.16, -0.26)	-3.03	0.002
PaO2/FIO2	-0.02	2.60e-03	(-0.03, -0.02)	-8.71	< .001
Comorbilità: ipertensione	7.38e-03	0.21	(-0.41, 0.42)	0.03	0.972
Comorbilità: cardiopatia	-0.03	0.27	(-0.58, 0.48)	-0.13	0.898
Comorbilità: pat. oncologica	-0.16	0.38	(-0.97, 0.55)	-0.41	0.685
Comorbilità: BPCO	-0.59	0.41	(-1.46, 0.16)	-1.45	0.148
Comorbilità: insuff. renale	-1.12	0.75	(-2.97, 0.12)	-1.50	0.134
Comorbilità: diabete	0.72	0.24	(0.23, 1.19)	2.95	0.003
Comorbilità: asma	0.10	0.51	(-1.03, 1.01)	0.19	0.851
Sintomi presenti: dispnea	0.82	0.21	(0.41, 1.24)	3.83	< .001
Sintomi presenti: tosse	0.06	0.20	(-0.34, 0.46)	0.29	0.775
Sintomi presenti: febbre	-0.19	0.27	(-0.71, 0.36)	-0.69	0.493
Giorni di febbre	0.04	0.02	(6.56e-03, 0.07)	2.72	0.007
Freq. respiratoria	0.09	0.02	(0.06, 0.12)	5.60	< .001

A titolo di esempio, il coefficiente (Log-Odds) della variabile sesso è negativo e risulta statisticamente significativo ($p < 0.05$). Le femmine presentano quindi, a parità delle altre caratteristiche incluse nel modello, una probabilità inferiore di ricevere la CPAP in modo precoce. Per contro, il coefficiente del sintomo dispnea ha segno positivo ed essere ammessi in PS con tale sintomo espone ad una probabilità significativamente maggiore di ricevere il trattamento precocemente.

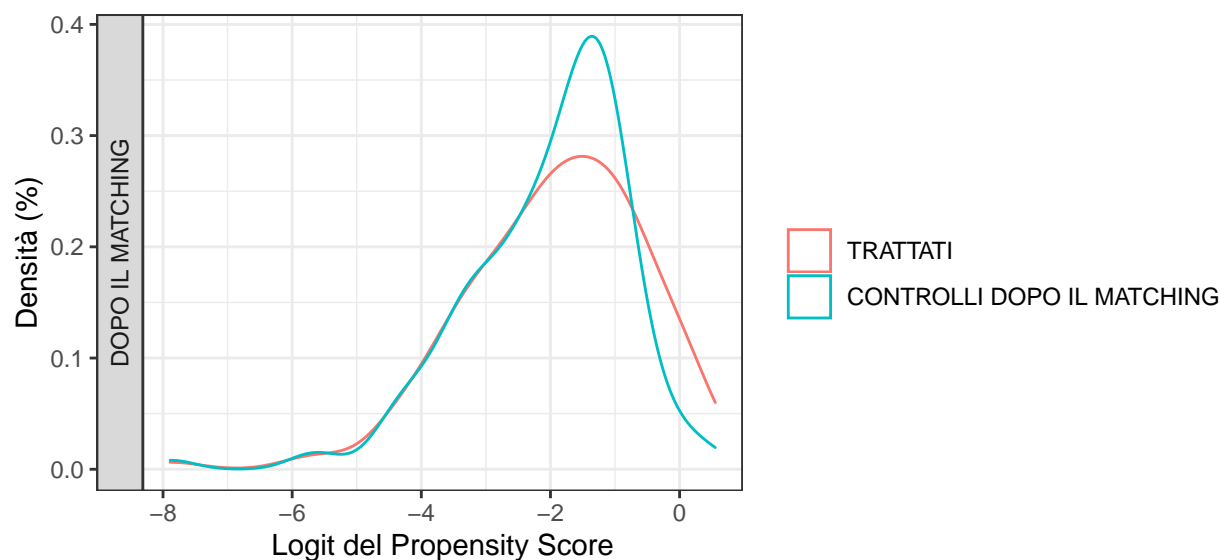
MATCHING e BILANCIAMENTO

Si procede accoppiando i pazienti in base al valore del propensity score (cercando di minimizzare la differenza in termini di propensity tra TRATTATI e CONTROLLI) in proporzione **1 a 2** (per ogni trattato, 2 controlli).

I grafici sottostanti mostrano la distribuzione del propensity score per TRATTATI e CONTROLLI prima e dopo il matching. Sulle ordinate è rappresentata la densità in termini assoluti e l'altezza della curva è proporzionale al numero di soggetti considerati (entrambe le curve per i CONTROLLI sono più alte di quelle dei TRATTATI perché, prima del matching, sono in numero maggiore e, dopo il matching, per ogni trattato abbiamo 2 controlli).



Si osserva come, dopo il matching, la forma delle due curve risulti molto più simile, a prova del fatto che TRATTATI e CONTROLLI appaiati presentino una probabilità analoga di ricevere il trattamento in studio, anche se non perfettamente sovrapponibile. Il grafico seguente, che rappresenta la densità in termini percentuali, mostra infatti come vi sia una quota maggiore di TRATTATI nel range di alta probabilità di ricevere il trattamento in studio (valori delle ascisse vicini a 0). L'appaiamento non può essere migliorato in quanto non sono presenti, nel campione raccolto, un numero sufficiente di CONTROLLI caratterizzati da una probabilità molto alta di ricevere CPAP precocemente.



La tabella mostra le differenze medie standardizzate (DMS, sintesi della differenza tra trattati e controlli rispetto alla singola variabile) prima e dopo il matching. Il fatto che tutte le differenze, dopo il matching, siano inferiori al 10% attesta la similitudine dei due campioni a confronto.

Variabile	DMS - PRE MATCHING (%)	DMS - POST MATCHING (%)
Età (anni)	-4.1	2.6
Sesso (femmine)	45.1	4.1
PaO2/FIO2	108.1	5.4
Comorbidità: ipertensione	-8.4	1.5
Comorbidità: cardiopatia	3.0	-4.8
Comorbidità: pat. oncologica	1.7	7.3
Comorbidità: BPCO	5.7	-8.9
Comorbidità: insuff. renale	17.3	0.0
Comorbidità: diabete	-27.1	-2.0
Comorbidità: asma	1.6	-1.9
Sintomi presenti: dispnea	-53.8	-3.1
Sintomi presenti: tosse	-18.8	-5.2
Sintomi presenti: febbre	-16.3	-0.9
Giorni di febbre	-26.9	-5.4
Freq. respiratoria	-71.6	-2.7

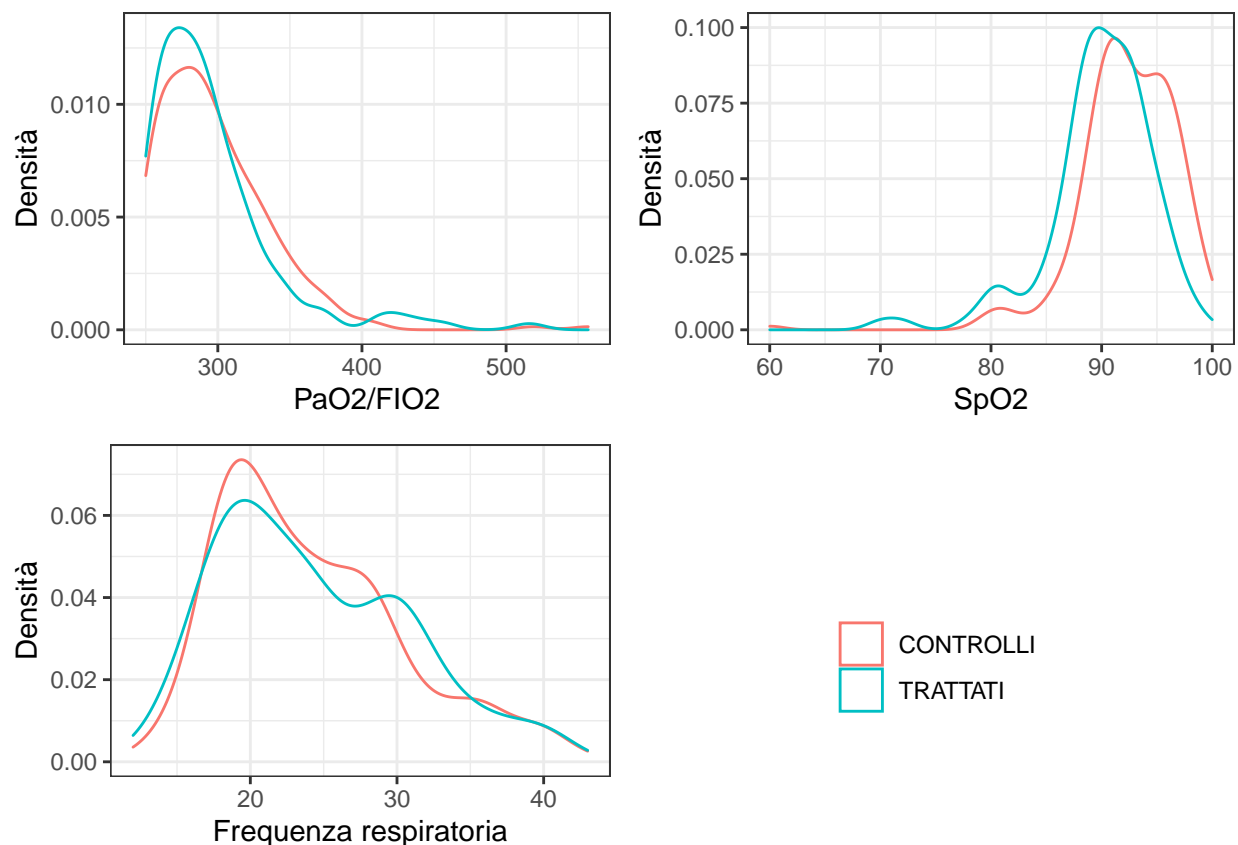
CONFRONTO POST-MATCHING

La tabella seguente confronta le caratteristiche dei TRATTATI e dei CONTROLLI *dopo* il matching. La quasi totalità delle differenze riscontrate in precedenza si sono estremamente ridotte.

	CONTROLLI (N=270)	TRATTATI (N=135)	p value
Età (anni)			0.791
media (DS)	62.8 (15.5)	62.4 (13.6)	
mediana (Q1, Q3)	63.0 (52.0, 74.8)	64.0 (53.0, 74.0)	
range	1.0 - 94.0	20.0 - 85.0	
Sesso (femmine)	61 (22.6%)	28 (20.7%)	0.671
PaO2/FIO2			0.463
media (DS)	298.0 (39.9)	294.8 (43.1)	

	CONTROLLI (N=270)	TRATTATI (N=135)	p value
mediana (Q1, Q3)	290.0 (269.5, 319.0)	285.2 (266.7, 309.5)	
range	250.0 - 557.0	250.0 - 516.0	
Comorbidità: ipertensione	112 (41.5%)	55 (40.7%)	0.886
Comorbidità: cardiopatia	43 (15.9%)	24 (17.8%)	0.636
Comorbidità: pat. oncologica	23 (8.5%)	9 (6.7%)	0.515
Comorbidità: BPCO	10 (3.7%)	8 (5.9%)	0.306
Comorbidità: insuff. renale	4 (1.5%)	2 (1.5%)	1.000
Comorbidità: immunodepressione	3 (1.1%)	1 (0.7%)	0.722
Comorbidità: diabete	60 (22.2%)	31 (23.0%)	0.866
Comorbidità: epatopatia	6 (2.2%)	5 (3.7%)	0.387
Comorbidità: asma	9 (3.3%)	5 (3.7%)	0.847
Comorbidità: altre allergie	5 (1.9%)	1 (0.7%)	0.383
Comorbidità: nessuna delle prec.	97 (35.9%)	48 (35.6%)	0.942
Comorbidità: non noto	7 (2.6%)	4 (3.0%)	0.829
Sintomi presenti: congiuntivite	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0.157
Sintomi presenti: mal di gola	5 (1.9%)	1 (0.7%)	0.383
Sintomi presenti: dispnea	192 (71.1%)	98 (72.6%)	0.755
Sintomi presenti: brividi	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0.616
Sintomi presenti: rinite	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0.219
Sintomi presenti: espettorato	5 (1.9%)	4 (3.0%)	0.475
Sintomi presenti: nausea/vomito	9 (3.3%)	8 (5.9%)	0.220
Sintomi presenti: mal di testa	11 (4.1%)	4 (3.0%)	0.577
Sintomi presenti: astenia	44 (16.3%)	21 (15.6%)	0.848
Sintomi presenti: diarrea	24 (8.9%)	9 (6.7%)	0.441
Sintomi presenti: tosse	153 (56.7%)	80 (59.3%)	0.619
Sintomi presenti: emottisi	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0.616
Sintomi presenti: mialgia	16 (5.9%)	2 (1.5%)	0.041
Sintomi presenti: anosmia	11 (4.1%)	1 (0.7%)	0.062
Sintomi presenti: dolore toracico	10 (3.7%)	3 (2.2%)	0.425
Sintomi presenti: febbre	215 (79.6%)	108 (80.0%)	0.930
Giorni di febbre			0.687
media (DS)	5.8 (7.4)	6.1 (4.7)	
mediana (Q1, Q3)	5.0 (1.0, 8.0)	6.0 (2.0, 10.0)	
range	0.0 - 96.0	0.0 - 21.0	
Freq. respiratoria			0.812
media (DS)	24.2 (6.3)	24.3 (6.5)	
mediana (Q1, Q3)	23.0 (19.0, 28.0)	24.0 (20.0, 30.0)	
range	12.0 - 43.0	12.0 - 40.0	

Verifichiamo la distribuzione, nei due gruppi post-matching, delle variabili PaO2/FIO2, SpO2 (variabile non utilizzata nel processo di matching in quanto caratterizzata da un numero non esiguo di valori mancanti) e frequenza respiratoria.



Questi grafici (con linee molto simili per TRATTATI e CONTROLLI) confermano il corretto bilanciamento dei due gruppi post matching.

OUTCOME

Verifichiamo, infine, l'outcome nei TRATTATI e nei CONTROLLI. Si rileva una differenza significativa, tra TRATTATI e CONTROLLI, per quanto concerne l'intubazione eseguita durante il decorso ospedaliero: i pazienti trattati precocemente con CPAP risultano incorrere più spesso nell'intubazione. Si rilevano differenze, di poco non significative, in termini di mortalità.

	CONTROLLI (N=270)	TRATTATI (N=135)	p value
Esito ospedaliero			0.056
deceduto	28 (10.4%)	23 (17.0%)	
trasferito in altro osp.	47 (17.4%)	14 (10.4%)	
trasferito in RSA	25 (9.3%)	8 (5.9%)	
dimesso a casa	170 (63.0%)	90 (66.7%)	
Mortalità ospedaliera	28 (10.4%)	23 (17.0%)	0.057
Intub. nel decorso osp.			< 0.001
si	12 (4.4%)	19 (14.1%)	
no	246 (91.1%)	115 (85.2%)	
non noto	12 (4.4%)	1 (0.7%)	

DISCUSSIONE

Questa analisi non dimostra un'efficacia della CPAP eseguita precocemente nei pazienti affetti da COVID-19 e insufficienza respiratoria. I pazienti trattati sembrano incorrere più spesso nell'intubazione durante il decorso ospedaliero e presentano una mortalità superiore.

Bisogna però evidenziare alcuni importanti limiti dello studio:

- Oltre alle note difficoltà che contraddistinguono la ricerca e la raccolta dati nei contesti di medicina d'urgenza, lo studio EC-COVID ha sofferto degli effetti della pandemia per quanto concerne il tempo e le risorse dedicabili. In molti casi non è stato possibile registrare tutti i pazienti eleggibili, comportando una selezione, certamente non casuale, dei pazienti arruolati. La rappresentatività del campione analizzato e la generalizzabilità dei risultati non è quindi garantita.
- Per i medesimi problemi, la raccolta dati, pensata come ambispettica, è risultata esclusivamente retrospettiva. La difficoltà nel recuperare a posteriori le informazioni relative ai pazienti ha spesso prodotto record contraddistinti da dati mancanti. La presente analisi ha coinvolto pertanto un sottocampione limitato della popolazione complessivamente raccolta. A tal proposito, si può ipotizzare che la disponibilità di informazioni retrospettive sia diversa in funzione della gravità dei pazienti (trasferimenti, esecuzione di determinati test, ecc.). Non si può quindi escludere che l'ovvia necessità di limitare l'analisi ai pazienti con dati validi non abbia indotto una selezione sistematica della casistica, riducendone così la rappresentatività.
- Il processo di appaiamento utilizzato in questa analisi non è riuscito ad annullare completamente le differenze tra TRATTATI e CONTROLLI. Tra i primi troviamo infatti una quota superiore di pazienti con una probabilità alta di ricevere CPAP precocemente. E' possibile quindi che i risultati riflettano, almeno in parte, la diversa complessità dei pazienti a confronto.
- I risultati della presente analisi soffrono dei limiti intrinseci di tutti gli studi osservazionali che mirano a valutare relazioni di causa-effetto. I due gruppi appaiati di TRATTATI e CONTROLLI, seppur estremamente simili rispetto alle caratteristiche valutate, potrebbero comunque differire rispetto a fattori che possono avere un effetto sull'outcome dei pazienti.