



Terapie croniche e infezione da SARS-CoV-2 (TIC):
instant survey nella medicina generale italiana

Protocollo di studio

Titolo Protocollo

Terapie croniche e infezione da SARS-CoV-2 (TIC): instant survey nella medicina generale italiana

Versione

1.0 del 31.03.2020

Principal Investigator

Maria Carla Roncaglioni

Promotore

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Centro di Coordinamento

Laboratorio di Prevenzione Cardiovascolare

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Fausto Avanzini, Marta Baviera, Fiorenza Clerici, Andreana Foresta, Luisa Ojeda, Angela Palumbo, Mauro Tettamanti, Marco Visconti

Sede Legale
Mario Negri Milano

Via Mario Negri, 2 - 20156 Milano
Tel. +39 02 390141
mnegri@marionegri.it

Centro di Ricerche Cliniche
per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò"
Villa Camozzi

Via G.B. Camozzi, 3 - 24020 Ranica (BG)
Tel. +39 035 45351
villacamozzi@marionegri.it

Centro Anna Maria Astori
Parco Scientifico Tecnologico
Kilometro Rosso

Via Stezzano, 87 - 24126 Bergamo
Tel. +39 035 42131
bergamo@marionegri.it

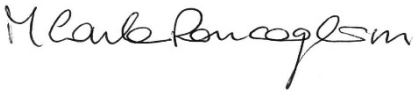
marionegri.it

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE

Promotore: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Principal Investigator: Maria Carla Roncaglioni

Il protocollo sopra riportato e i suoi allegati sono stati revisionati e approvati dal *Principal Investigator* dello studio, la dott.ssa Maria Carla Roncaglioni – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

MARIA CARLA RONCAGLIONI		31/03/2020
Nome del Principal Investigator (in stampatello)	Firma del Principal Investigator	Data

Dichiarazione dello sperimentatore:

Confermo che ho letto il protocollo di studio TIC. Dichiaro che condurrò lo studio in accordo a quanto richiesto dal protocollo sopra riportato e in ottemperanza alla normativa vigente in materia di sperimentazione clinica e le norme di buona pratica clinica (D.Lgs 24 giugno 2003, m. 211). Lo studio sarà condotto nel rispetto dei principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki e nella Convenzione di Oviedo, e la raccolta dei dati sarà eseguita in ottemperanza dal Regolamento Europeo sulla protezione dei dati personali n. 679/2016, dal D.L.gs. 196/2003 come novellato con D.L.gs. 10/08/2018 n. 101 e dalle indicazioni del Garante Privacy.

Nome dello sperimentatore (in stampatello)	Firma dello sperimentatore	Data
---	----------------------------	------

Background

Sono stati recentemente pubblicati articoli che riportano una possibile interazione tra un trattamento con ACE-Inibitori (ACE-I)/Sartani (1-7) e l'infezione da Coronavirus.

I risultati di questi studi sono tuttavia contrastanti: si riporta una possibile interazione positiva ma anche una negativa sia per la suscettibilità all'infezione che per la prognosi dei pazienti infetti in funzione del trattamento con ACE-I o Sartani.

Come noto i pazienti che sono maggiormente a rischio di sviluppare una forma grave di malattia sono proprio i pazienti con patologie cardiovascolari.

Pur condividendo le raccomandazioni attuali della SIIA (Società Italiana Ipertensione Arteriosa) e di altre Società scientifiche (International Society of Hypertension, European Society of Hypertension, Council of Hypertension of the European Society of Cardiology, Canadian Cardiovascular Society and the Canadian Heart Failure Society), che concordano sul consiglio di **non interrompere** il trattamento con queste classi di farmaci è necessario verificare la validità delle varie ipotesi raccogliendo dati, in maniera rapida e sistematica sui pazienti affetti da COVID-19 anche alla luce della posizione della SIIA che in un recentissimo comunicato stampa *“auspica e promuove ulteriori ricerche che analizzino i dati in costante aumento sull'impatto dell'ipertensione e dei farmaci antipertensivi, in particolare ACE inibitori e ARB, sul decorso clinico delle infezioni da COVID-19, in modo da potere aggiornare le proprie posizioni man mano che nuove evidenze si rendano disponibili”*.

La possibilità di raccogliere dati su grandi numeri nel mondo reale è una delle caratteristiche peculiari della Medicina Generale che anche nella situazione attuale di gestione dell'emergenza si trova ad essere in prima linea.

In quanto categoria particolarmente esposta all'infezione si ritiene altresì utile raccogliere nei medici partecipanti dati su fattori predisponenti l'infezione da SARS CoV-2.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario

Lo studio si propone di valutare retrospettivamente l'associazione tra l'uso di ACE-I/Sartani e la severità della malattia da COVID-19 nei pazienti con sintomatologia altamente suggestiva di infezione da SARS-CoV-2

Obiettivo secondario

Descrivere nei MMG partecipanti l'eventuale associazione tra l'uso di ACE-I/Sartani e la comparsa di infezione da SARS-CoV-2 a parità di fattori predisponenti l'infezione.

Popolazione

Per l'obiettivo primario la popolazione è costituita da tutti i pazienti assistiti dai medici di medicina generale (MMG) che partecipano allo studio con infezione da SARS-CoV-2.

Criteri di inclusione

Pazienti con sintomatologia altamente suggestiva di infezione da SARS-CoV-2.

Criteri di esclusione

Nessuno

Per l'obiettivo secondario la popolazione è costituita dai MMG che partecipano allo studio.

Disegno dello studio

Studio retrospettivo, osservazionale, di popolazione. I dati relativi ai pazienti verranno raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche dei MMG.

Anche i dati relativi ai MMG saranno raccolti retrospettivamente.

Esiti

Obiettivo primario: data la natura pragmatica dello studio, il contesto in cui si svolge e l'urgenza di raccogliere dati nel più breve tempo possibile gli esiti di gravità che saranno considerati nei pazienti sono: ricovero e decesso. I dati sugli esiti saranno rilevati dalle cartelle cliniche dei medici al momento della compilazione della scheda di raccolta dati.

Obiettivo secondario: nel campione di MMG partecipanti saranno valutate le percentuali di infezioni.

Esposizione

Trattamento con ACE-I/Sartani al momento dell'esordio dell'infezione da SARS-CoV-2.

Variabili raccolte

Le variabili raccolte sono riportate nella scheda Paziente e nella scheda Medico (vedi **Allegato n. 1**).

Analisi statistica

Saranno ottenute statistiche descrittive per tutte le variabili. Media e deviazione standard saranno usate per variabili distribuite normalmente, mediana e intervallo interquartile per le distribuzioni asimmetriche, frequenze e proporzioni per variabili categoriche. Data la forte differenza di proporzione di ospedalizzazione e mortalità per età, i dati verranno tabulati e analizzati tenendo in considerazione classi di età decennali.

In specifico, per quanto riguarda l'esito principale, l'associazione nei pazienti tra uso di ACE-I/Sartani e ospedalizzazione/mortalità sarà valutata mediante analisi logistica multivariabile, utilizzando come covariate le variabili di significato clinico raccolte, anche alla luce di eventuali nuove pubblicazioni in letteratura medica (in particolare: sesso, età, rapporto casi di infezione/assistiti del proprio medico curante, comorbidità).

Per i dati relativi ai medici si confronteranno descrittivamente le frequenze delle variabili raccolte nei MMG con COVID-19 rispetto ai MMG non COVID-19 (gruppo di controllo). Nel caso in cui i numeri lo consentano anche sui medici verranno effettuate delle analisi simili a quelle effettuate sui pazienti utilizzando come esito l'incidenza di infezione nei medici in rapporto all'uso di ACE-I/Sartani corretta per i principali fattori di rischio noti (età, sesso, presenza di copatologie, esposizione al contagio). Chiaramente la potenza per queste analisi sarà ridotta, per cui saranno da considerare come puramente esplorativo.

In tutti i casi saranno utilizzati test a due code. Ove appropriato, verranno calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (IC95%). I dati raccolti verranno elaborati con software di analisi statistica Stata versione 15.1 o superiori (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Calcolo del campione

Come studio retrospettivo basato sulla partecipazione volontaria di una coorte di medici, non è possibile determinare con precisione la numerosità campionaria dei pazienti che saranno inclusi nello studio.

Sulla base di contatti preesistenti è prevedibile la partecipazione allo studio di almeno 200 medici, con una media di 10 soggetti per medico, per un totale di circa 2000 pazienti.

La prevalenza d'uso di ACE-I/Sartani nel campione di pazienti (età media di circa 75 anni) si può stimare in circa 30%. Utilizzando come test per il calcolo della potenza il test del chi quadrato (equivalente univariato della logistica multivariabile) a due code ed assumendo un errore alfa del 5% con 2000 pazienti avremo una potenza dell'83% di evidenziare anche un aumento modesto della percentuale di ricovero in ospedale/mortalità dal 20% standard al 26%.

Aspetti operativi

I medici dovranno compilare on line due schede collegandosi a un sito web dedicato che riguardano:

- 1) Tutti i pazienti (possibilmente almeno 10) in carico a ciascun MMG con un quadro clinico altamente suggestivo di infezione da SARS-CoV-2 (nel caso il numero fosse elevato si chiederà a ciascun medico di compilare la scheda per un campione casuale di almeno 10 pazienti).
- 2) Il medico stesso.

I dati raccolti nella Scheda Medico non saranno in alcun modo ricollegabili ai dati personali inseriti al momento della registrazione per l'ottenimento delle credenziali di accesso e andranno a costituire un database a sé stante aperto e condiviso. I dati saranno analizzati in maniera aggregata e assolutamente anonima da parte dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, e saranno resi disponibili anche per tutte le Agenzie istituzionali che si occupano di salute per finalità di pubblico interesse.

I risultati dello studio saranno pubblicati su riviste internazionali a nome di tutti MMG partecipanti.

Aspetti etici

Tutte le informazioni raccolte dalle cartelle cliniche saranno mantenute strettamente riservate e saranno immesse, in forma anonimizzata in un database computerizzato protetto da password e da sistemi di criptazione che seguono le più rigide procedure esistenti, attenendoci alle disposizioni del dell'Art. 13 del REGOLAMENTO UE 2016/679 e alla Delibera 4/07/08 n.52 per la tutela dei dati personali e del diritto alla riservatezza, nonché ai sensi della Autorizzazione n. 2/2016 del

15/12/2016 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute in data 15/12/2016, emanate dal Garante per la Protezione dei dati personali.

Date le condizioni di particolare criticità del COVID- 19 e l'impossibilità di richiedere il consenso informato ai pazienti interessati dalla studio, verrà utilizzato il principio del riutilizzo in ottemperanza all'art. 28, comma 2, lettera b) della Legge 20 Novembre 2017, n. 167 (Disposizioni per l'adempimento degli obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia all'Unione Europea) che ha introdotto nel decreto legislativo 196/03 l'art. 110-bis ("Riutilizzo dei dati per finalità di ricerca scientifica o per scopi statistici"), secondo cui «Nell'ambito delle finalità di ricerca scientifica ovvero per scopi statistici può essere autorizzato dal Garante il riutilizzo dei dati, anche sensibili, ad esclusione di quelli genetici, a condizione che siano adottate forme preventive di minimizzazione e di anonimizzazione dei dati ritenute idonee a tutela degli interessati. Solo nel caso in cui fosse espressamente richiesto dal MMG e per i pazienti in grado di rispondere autonomamente durante il periodo di raccolta dei dati sarà richiesto di firmare il consenso informato all'utilizzo dei dati della sua cartella clinica.

Bibliografia

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020 March 4 (Epub ahead of print).
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367: 1260-3.
3. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020 March 11 (Epub ahead of print).
4. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. BMJ 2020; 368: m810 ([https://www .bmj .com/ content/ 368/ bmj .m810/ rr - 2](https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2)).
5. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? J Hypertens 2020 March 11 (Epub ahead of print).
6. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. J Travel Med 2020 March 18 (Epub ahead of print).
7. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, M.D, Pfeffer MA, Solomon S. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. NEJM 2020 March 31 DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

Scheda del MEDICO

- Da compilare per prima
- Da tutti
- Una tantum

Allegato n. 1

Scheda raccolta dati

Data compilazione	gg/mm/aaaa		
M E D I C O			
Età	anni		
Sesso	M ☐	F ☐	
Provincia			
Numero Totale assistiti	N		
	di cui con quadro clinico suggestivo infezione COVID		N
Utilizzo mascherina	SI ☐	NO ☐	
	chirurgica ☐	FFP2 ☐	FFP3 ☐
Fornita da	Sistema Sanitario ☐	Altro ☐	
Quadro clinico suggestivo di infezione COVID-19	SI ☐	NO ☐	
Esecuzione tampone	SI ☐	NO ☐	
	Tampone POS	SI ☐	NO ☐
Isolamento domiciliare	SI ☐	NO ☐	
Vaccinazione anti-influenzale	SI ☐	NO ☐	
Fumatore abituale	SI ☐	NO ☐	
Eccesso ponderale	SI ☐	NO ☐	
BPCO/ASMA	SI ☐	NO ☐	
IRC	SI ☐	NO ☐	
Diabete	SI ☐	NO ☐	
Ipertensione	SI ☐	NO ☐	
Cardiopatía ischemica	SI ☐	NO ☐	
Scompenso cardiaco	SI ☐	NO ☐	
T E R A P I A I N C O R S O			
FANS	ASA	SI ☐	NO ☐
	Ibuprofene	SI ☐	NO ☐
	Altri FANS	SI ☐	NO ☐
ANTI-IPERTENSIVI	ATC		
	ACE-I	SI ☐	NO ☐
	Sartani	SI ☐	NO ☐
	Ca-Antagonisti	SI ☐	NO ☐
	Beta-Bloccanti	SI ☐	NO ☐
	Alfa-Iitici	SI ☐	NO ☐

Scheda del PAZIENTE
Da compilare solo per pazienti
- con quadro clinico suggestivo
di infezione da COVID-19

Data compilazione	gg/mm/aaaa		
PAZIENTE con quadro clinico altamente suggestivo di infezione da COVID-19			
Cognome	solo iniziale	Nome	solo iniziale
Età	anni		
Sesso	M ☐	F ☐	
Comune		provincia	
Esecuzione tampone	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
	Tampone POS	SI ☐	NO ☐
	Eseguito a	Domicilio ☐	Ospedale ☐
Isolamento domiciliare	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Ricovero	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Deceduto	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Ha eseguito vaccinazione anti-influenzale	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Fumatore abituale	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Sovrappeso/obesità+B21	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Eccesso ponderale	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
BPCO/ASMA	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
IRC	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Diabete	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Ipertensione	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Cardiopatia ischemica	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
Scompenso cardiaco	SI ☐	NO ☐	NON SO ☐
TERAPIA IN CORSO			
FANS	ASA	SI ☐	NO ☐
	Ibuprofene	SI ☐	NO ☐
	Altri FANS	SI ☐	NO ☐
ANTI-IPERTENSIVI	ATC		
	ACE-I	SI ☐	NO ☐
	Sartani	SI ☐	NO ☐
	Ca-Antagonisti	SI ☐	NO ☐
	Beta-Bloccanti	SI ☐	NO ☐
	Alfa-Litici	SI ☐	NO ☐
	Agonisti Centrali	SI ☐	NO ☐
	Diuretici	SI ☐	NO ☐
CORTISONICI per via inalatoria	SI ☐	NO ☐	