

**“PROTEZIONE CARDIACA CON SEVOFLURANE IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO
SOTTOPOSTI A CARDIOCHIRURGIA. STUDIO RANDOMIZZATO E
CONTROLLATO”**

Abbreviazione: “SEVO AIFA”

Autori del protocollo (Ospedale San Raffaele)

Dr Giovanni Landoni _____

Dr Calabrò Maria Grazia _____

Dr Covello Remo Daniel _____

Dr Crivellari Martina _____

Dr Gerli Chiara _____

Dr Monaco Fabrizio _____

Dr Nuzzi Masimiliano _____

Dr Bove Tiziana _____

Dr Scandroglio Anna Mara _____

Dr Giovanni Marino _____

Dr Giuseppe Crescenzi _____

Prof Alberto Zangrillo _____

Landoni Giovanni, MD
Department of Cardiothoracic Anesthesia and Intensive Care
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia.
Via Olgettina 60 milano, 20132 Italy
Phone: ++390226434524
Mobile 347.2520801
Fax ++390226437178
Email: landoni.giovanni@hsr.it
Cicalino HSR 7164

Con la collaborazione di:

Dott Fabio Guarracino (1)

Prof Luigi Tritapepe (2)

Dr Raffaele Bonato (3)

(1) Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Via Paradisa, 2
56124 Pisa – Italy
328.1652528
fabiodoc64@hotmail.com

(2) Università La Sapienza di Roma
Viale del Policlinico 155
Roma – Italy
3391748348
Fax 0649972410
Luigi.Tritapepe@uniroma1.it

(3) Azienda Ospedaliera di Padova
Azienda Ospedaliera di Padova
Via Giustiniani, 1
Padova - Italy
3389233884
rbonni@libero.it

PROTEZIONE CARDIACA CON SEVOFLURANE IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO SOTTOPOSTI A CARDIOCHIRURGIA. STUDIO RANDOMIZZATO E CONTROLLATO

CODICE: “SEVO-AIFA” AIFA (FARM6H73Z9)

ABSTRACT

Background.

E' pensiero comune che la scelta dell'anestetico non comporti differenze di outcome dopo interventi cardiocirurgici. Studi recenti suggeriscono invece che gli anestetici volatili migliorano il ricovero *post-ischemico*.

Una meta-analisi che ha riassunto 22 studi randomizzati, che includevano 1922 pazienti ha infatti mostrato che l'uso di anestetici volatili è associato con una significativa riduzione di infarto miocardio: 24/979 (2.4%) nel gruppo anestetici volatili vs 45/874 (5.1%) nel gruppo controllo, odds ratio (OR)= 0.51 (0.32-0.84), e di mortalità: 4/977 (0.4%) vs 14/872 (1.6%), OR=0.31 (0.12-0.80). Inoltre, l'uso degli anestetici volatili è associato con una minor degenza in terapia intensiva: WMD=-7.10 ore (-11.47;-2.73), e un minor tempo di dimissione ospedaliera: WMD=2.26 giorni (-3.83;-0.68)).

Tutti gli studi di questa metanalisi includevano pazienti a basso rischio che vengono sottoposti ad una singola procedura isolata (generalmente rivascolarizzazione miocardia).

Obiettivi.

Abbiamo pianificato un grande studio multicentrico, randomizzato, controllato che confermi il ruolo benefico di cardioprotezione degli anestetici volatili in cardiocirurgia, definito come una riduzione di tempo di degenza in terapia intensiva e/o di mortalità in una popolazione di pazienti ad alto rischio sottoposti ad interventi combinati per patologia valvolare e coronaria.

Gli obiettivi secondari saranno: rilascio di troponina I cardiaca, incidenza di infarto miocardico, tempo di ventilazione meccanica, e degenza in ospedale post-operatoria.

Metodi.

Nei tre centri saranno randomizzati 200 pazienti che riceveranno un'anestesia totalmente endovenosa con propofol o un'anestesia inalatoria con sevoflurane. Tutti i pazienti riceveranno una dose media standard di oppiacei. Per il resto tutta la gestione peri-operatoria sarà identica e standardizzata.

I criteri per la dimissione dalla terapia intensiva saranno una saturazione in ossigeno (SpO₂) del 94% o maggiore con una frazione di ossigeno erogata da una maschera facciale del 50% o meno, un'adeguata stabilità cardiovascolare senza aritmie emodinamicamente significative, con perdite ematiche dai drenaggi toracici minori di 50 ml/h, con una diuresi oraria maggiore di 0.5 ml/Kg/h, senza infusione endovena di supporto inotropo o vasocostrittori superiore a 5 μ g/Kg/min di dopamina, e in assenza di attività comiziale.

Risultati attesi. La riduzione del danno cardiaco (riduzione del rilascio di troponina I e nell'incidenza di infarto miocardico), che si tradurrà in una migliore perfusione tissutale e in un più veloce ricovero, come documentato da una riduzione del tempo di degenza in terapia intensiva. Lo studio ha il potere di rendere evidente una riduzione degli obiettivi combinati di una prolungata degenza in terapia intensiva (> 2 giorni) e/o morte dal 60% al 40%.

BACKGROUND E RAZIONALE

REVIEW E AGGIORNAMENTO DELLE EVIDENZE GIA' DISPONIBILI IN LETTERATURA
IN QUESTO CAMPO

Ogni anno oltre un milione di procedure cardiocirurgiche sono eseguite nel mondo. Il danno cardiaco può portare ad un degenza prolungata in ICU, oltre a una non trascurabile percentuale di mortalità peri-operatoria.

In accordo con le linee guida dell'American College of Cardiology/ American Heart Association tutte le tecniche di anestesia e i farmaci hanno mostrato effetti cardiaci che bisogna considerare nel piano peri-operatorio. (1) Ad oggi sembra non esserci una tecnica anestetica protettiva nei confronti del miocardio: la scelta del tipo di anestesia è meglio sia lasciata a discrezione del team di anestesisti. (2) (3) Ad oggi nessun farmaco anestetico o nessuna tecnica hanno provato una riduzione della morbilità e mortalità perioperatoria in chirurgia cardiaca.

Gli anestetici volatili, che sono comunemente utilizzati in corso di anestesia generale per indurre e mantenere l'ipnosi, l'analgesia, l'amnesia e la mio-risoluzione, hanno dimostrato di migliorare il ricovero post-ischemico a livello cellulare, nei cuori isolati e negli animali, (4) (5) sia attraverso il meccanismo di preconditionamento sia attraverso il post-condizionamento farmacologico. (6) (7) Se l'effetto cardioprotettivo degli anestetici volatili sia applicabile clinicamente ed associato ad un miglioramento della funzionalità cardiaca, che, alla fine, porti ad un migliore outcome per i pazienti sottoposti a cardiocirurgia è tutt'ora in corso di discussione.

Una recente metanalisi (8) riassume 22 trials randomizzati che hanno studiato 1922 pazienti (904 sottoposti ad anestesia totalmente endovenosa (TIVA) e 1018 pazienti che hanno ricevuto desflurane o sevoflurane) nelle loro anestesie. Il dosaggio degli anestetici volatili cambia nei diversi studi, iniziando sempre a minima concentrazione alveolare (MAC) >0.15 e variando il range da 0.25 a 4 MAC, nei 543 pazienti che hanno ricevuto sevoflurane. Tre studi erano multicentrici, mentre il resto aveva un disegno monocentrico e tutti hanno studiato gruppi di pazienti che erano o troppo piccoli, o a troppo basso rischio per consentire risultati significativi nella variabilità degli outcome clinici.

Una valutazione della qualità degli studi ha mostrato che molti sembrano di qualità sub-ottimale, come dimostrato dalla comune mancanza di dettagli circa i metodi usati per la preparazione delle randomizzazioni e delle allocazioni.

Un'analisi generale di una sintesi quantitativa dei dati ha dimostrato che, rispetto all'anestesia endovenosa, i nuovi anestetici volatili sono associati ad una significativa riduzione della frequenza dei maggiori obiettivi. In particolare, gli anestetici volatili riducono il rischio di infarto miocardio (24/979 (2.4%)) nel gruppo anestetici volatili vs 45/874 (5.1%) nel gruppo controllo, odds ratio (OR)= 0.51 (0.32-0.84), P =0.008, P per eterogeneità=0.77), e la mortalità (4/977 (0.4%) vs 14/872 (1.6%), OR=0.31 (0.12-0.80), P=0.02, P per eterogeneità =0.88).

L'uso degli anestetici volatili è associato anche ad un minor rilascio di picco di troponina I (cTnI) (WMD = -2.35 ng/dl (-3.09-1.60), P <0.00001, P per eterogeneità < 0.00001), e una minore necessità di supporto inotropo (170/679 (25%) vs 203/562 (36.1%), OR=0.47 (0.29-0.76), P <0.002, P per eterogeneità < 0.008).

Inoltre, l'uso del desforane e del sevoflurane è associato con un minor tempo di degenza in terapia intensiva (WMD=-7.10 ore (-11.47;-2.73)), P<0.001, P per eterogeneità < 0.00001), un minor tempo di dimissione dall'ospedale (WMD = -2.26 giorni (-3.83; -0.68), P <0.005, P per eterogeneità < 0.00001), e un minor tempo di ventilazione meccanica (WMD = -0.49 ore (-0.97; -0.02), P=0.04, P per eterogeneità = 0.03). Solo due studi (30) (33) riportano i dati di un anno di follow-up, includendo gli eventi cardiaci maggiori (definiti come morte per causa cardiaca, infarti cardiaci non fatali, angina instabile, angioplastica coronaria eseguita dopo il ricovero, rivascolarizzazione miocardica, aritmie che abbiano richiesto ricovero in ospedale e nuovi episodi di scompenso cardiaco congestizio).

Eventi cardiaci tardivi sono stati 4/48 (8.3%) nel gruppo di anestetici volatili vs 11/48 (24.4%) nel gruppo controllo (gruppo controllo), OR=0.23 (0.06-0.88), P per effetto =0.03, P per eterogeneità = 0.47, I²=0 %).

La maggior parte degli studi inclusi in questa analisi hanno dimostrato un trend positivo, coerente con risultati positivi della metanalisi.

Questa è la prima volta che la scelta della condotta anestetica sembra avere un impatto sull'outcome del paziente, dopo un intervento di cardio-chirurgia.

NUOVE CONOSCENZE CHE CI SI ATTENDE DA QUESTO STUDIO

Tutti i 22 studi randomizzati e controllati inclusi nella metanalisi, tranne uno, hanno studiato pazienti a basso rischio, che venivano sottoposti a procedure isolate (per lo più rivascolarizzazione miocardica).

Per affrontare la questione se la scelta del regime di anestesia possa influenzare l'outcome dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia, abbiamo pensato ad un largo studio randomizzato, controllato in pazienti ad alto rischio, sottoposti ad interventi combinati (valvolari e coronarici).

L'IMPORTANZA PER L'ATTIVITA' REGOLATORIA DELL'AGENZIA DEL FARMACO ITALIANA (AIFA) E LA RILEVANZA CLINICA PER IL SERVIZIO SANITARIO ITALIANO (SSN)

Gli anestetici volatili sono economici e comunemente usati nelle anestesia generali, per l'induzione e per il mantenimento dell'ipnosi, analgesia amnesia e rilascio muscolare. Il nostro studio potrebbe aiutare nel raccomandare o no questi farmaci in anestesia cardiocirurgica, per migliorare l'outcome dei pazienti e ridurre i costi ospedalieri. Le implicazioni cliniche potrebbero essere estese a pazienti coronaropatici sottoposti a chirurgia non cardiaca.

POSSIBILE SOVRAPPOSIZIONE CON ALTRI STUDI ATTUALMENTE IN CORSO

Non siamo a conoscenza di altri studi in questo momento nei quali si abbiano gli stessi obiettivi in pazienti ad alto rischio.

Gli studi randomizzati e controllati che attualmente sono in corso nel nostro centro non interferiscono con questo.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario (composito): morte e/o prolungata degenza in terapia intensiva (definita come una degenza > 2 giorni).

Durante lo studio si vuole verificare l'ipotesi che gli anestetici volatili possano ridurre il danno cardiaco e permettere una migliore perfusione tissutale e un ricovero più breve.

L'obiettivo primario dello studio sarà un end point composito: morte e/o prolungata degenza in terapia intensiva (definita come una degenza > 2 giorni).

I criteri per la dimissione dalla terapia intensiva saranno una saturazione in ossigeno (SpO₂) del 94% o maggiore con una frazione di ossigeno erogata da una maschera facciale del 50% o meno, un'adeguata stabilità cardiovascolare senza aritmie emodinamicamente significative, con perdite ematiche dai drenaggi toracici minori di 50 ml/h, con una diuresi oraria maggiore di 0.5 ml/Kg/h, senza infusione endovena di supporto inotropo o vasocostrittori superiore a 5 µg/Kg/min di dopamina, e in assenza di attività comiziale.

Particolare attenzione sarà prestata ad assicurarsi che tutti i pazienti siano di fatto dimessi nel momento in cui ottemperano ai criteri di dimissibilità dalla ICU. Inoltre, i tempi di dimissibilità teorici dalla ICU saranno registrati e paragonati con gli attuali tempi di dimissibilità.

Gli obiettivi secondari:

-- rilascio di troponina cardiaca I (ng/ml, il valore picco e l'area sottesa sotto la curva)

- incidenza di infarto miocardio perioperatorio (basato sull'analisi dell'ECG, dei valori di troponina I e sulla clinica)
- il tempo di ventilazione meccanica (h)
- il tempo di degenza in ospedale (giorni; in particolare verrà posta attenzione sulle degenze > 7 giorni)

METODI – DISEGNO DELLO STUDIO

POPOLAZIONE IN STUDIO

Pazienti con concomitante patologia cardiaca valvolare e coronaria sottoposti ad intervento di cardiocirurgia in elezione saranno arruolati nei tre centri partecipanti allo studio.

Tutti i pazienti saranno ammessi al centro principale prima dell'intervento, saranno sottoposti a chirurgia cardiaca con anestesia generale (la randomizzazione e la somministrazione dei farmaci di questo studio verrà attuata in sala operatoria) e in seguito trasferiti in ICU.

Il follow-up è effettuato alla dimissione dall'ospedale (follow-up clinico), a 30 giorni e ad un anno dall'intervento, tramite telefonate.

Lo studio inizierà dopo l'approvazione del Comitato Etico. Nei successivi due anni saranno arruolati pazienti consecutivi che firmano un consenso informato.

CRITERI DI INCLUSIONE:

Età > 18 anni

Firma del consenso informato

Interventi chirurgici previsti dalla studio

CRITERI DI ESCLUSIONE:

Infarto miocardico acuto in atto

Troponina I > 1 ng/ml

Pregressa reazione inusuale al farmaco anestetico

Uso di sulfonilurea, teofillina o allopurinolo

Toracotomia

INTERVENTO/RISCHIO

In questo studio multicentrico, randomizzato e controllato, il gruppo Studio riceve Sevoflurane (Sevorane, Astra Zeneca) 0.5-2 MAC (Minima Concentrazione Alveolare) equivalente a 1-4% per un periodo di 4-6 ore (dall'induzione dell'anestesia generale al trasferimento in terapia intensiva).

Il gruppo controllo riceverà Propofol (Diprivan, Astra Zeneca) 2-3 mg/Kg/h per un uguale periodo di 4-6 ore. Questi farmaci sono i farmaci ipnotici standard nella maggior parte delle unità di cardio-anestesia.

Tutti i farmaci assunti quotidianamente nel pre-operatorio vengono interrotti il giorno prima dell'intervento chirurgico. I beta-bloccanti assunti nel pre-operatorio vengono continuati anche nel periodo post-operatorio, se la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e l'indice cardiaco lo permettono. Nessun altro farmaco sarà somministrato routinariamente né come protezione cardiaca. Tutti i pazienti saranno pre-medicati con morfina (0.1 mg/Kg) e scopolamina (0.25 mg) i.m. un'ora prima dell'intervento chirurgico. Durante l'induzione dell'anestesia generale ogni paziente riceverà un bolo endovenoso di midazolam, oppioidi e curaro.

Sarà utilizzato un monitoraggio standard che comprende la misurazione invasiva della pressione arteriosa (tramite un catetere in arteria radiale), l'ECG con il monitoraggio continuo del tratto ST, la saturazione arteriosa di ossigeno, la pressione venosa centrale, la capnometria e la diuresi oraria.

L'ecocardiografia transesofagea sarà usata in tutti i pazienti nel momento dello svezzamento dalla circolazione extra-corporea e il catetere in arteria polmonare sarà posizionato su indicazione del medico curante, ma i dati relativi non verranno raccolti.

Il piano di anestesia sarà mantenuto con oppioidi, curaro e sevoflurane o propofol per tutta la procedura come precedentemente descritto, iniziando subito dopo l'intubazione oro-tracheale.

Tutti i pazienti riceveranno un'infusione intra-operatoria di acido tranexamico: 1 g in 20 minuti seguito da un'infusione in continuo di 400 mg/h.

Il by-pass cardio-polmonare sarà condotto in una moderata ipotermia (32-34°C), con una cardio-protezione durante il clampaggio aortico ottenuta attraverso una cardioplegia fredda ematica per via anterograda e/o retrograda.

Il tempo di coagulazione attivato (ACT) sarà mantenuto > 480 secondi per iniziare il by-pass cardiopolmonare, e l'effetto dell'eparina (dose d'inizio 3 mg/Kg) sarà antagonizzata con portamina solfato in rapporto 1:1.

Se il target di una pressione arteriosa media di 65 mm Hg non viene raggiunto nonostante un carico di volume per arrivare ad una pressione venosa centrale di 10 cm H₂O, dopo lo svezzamento dalla circolazione extra-corporea, si potrà iniziare un'infusione continua di 5µg/Kg/minuto di dopamina.

Al termine dell'intervento chirurgico, il paziente sarà trasferito in terapia intensiva (ICU), sedato con propofol per quattro ore e svezzato dalla ventilazione meccanica, quando verrà raggiunta una adeguata stabilità emodinamica, non sarà presente un sanguinamento maggiore, normotermia, un adeguato livello di coscienza e di controllo del dolore.

Il dolore post-operatorio sarà trattato in tutti i pazienti con boli endovenosi di morfina.

La pressione arteriosa (sistolica, media e diastolica), la frequenza cardiaca e la pressione venosa centrale sono rilevati in sette momenti pre-fissati: prima dell'induzione dell'anestesia generale, prima e dopo il by-pass cardiopolmonare, all'arrivo in ICU e dopo 4, 8 e 12 ore. L'infarto miocardio sarà diagnosticato tramite l'ECG, gli esami biochimici e i segni ecocardiografici. I criteri per la dimissione dall'ospedale saranno la stabilità emodinamica e di ritmo cardiaco, la presenza di

una ferita pulita e asciutta, una condizione non febbrile, normale peristalsi, e un'adeambulazione e alimentazione indipendenti.

I soggetti saranno allocati nei due gruppi attraverso una randomizzazione centralizzata creata da un computer derivandola da una lista fatta dal computer di numeri randomizzati che saranno disponibili immediatamente prima l'inizio dell'anestesia (<http://www.comet.gs>).

Tutto il personale addetto allo studio, incluso quello coinvolto nel management in ICU sarà cieco rispetto al trattamento assegnato durante lo studio, fatta eccezione per i cardioanestesisti della sala operatoria, che non saranno coinvolti nel raccogliere, inserire in database e analizzare i dati. Nel corso di questo studio non sarà fatta nessuna analisi ad interim.

OUTCOME

Nel presente studio sarà testata l'ipotesi che gli anestetici inalatori possano ridurre il danno cardiaco e permettere una perfusione migliore del tessuto e una guarigione più rapida.

L'obiettivo primario dello studio sarà un end point composito: morte e/o prolungata degenza in terapia intensiva (definita come una degenza > 2 giorni).

I criteri per la dimissione dalla terapia intensiva saranno una saturazione in ossigeno (SpO₂) del 94% o maggiore con una frazione di ossigeno erogata da una maschera facciale del 50% o meno, un'adequata stabilità cardiovascolare senza aritmie emodinamicamente significative, con perdite ematiche dai drenaggi toracici minori di 50 ml/h, con una diuresi oraria maggiore di 0.5 ml/Kg/h, senza infusione endovena di supporto inotropo o vasocostrittori superiore a 5 μ g/Kg/min di dopamina, e in assenza di attività comiziale.

Particolare attenzione deve essere adottata per assicurarsi che tutti i pazienti siano di fatto dimessi nel momento in cui ottemperano ai criteri di dimissibilità dalla ICU. Inoltre, i tempi di stato

ottimale dei criteri di dimissibilità dalla ICU saranno registrati e paragonati con gli attuali tempi di dimissibilità.

Gli obiettivi secondari saranno:

- rilascio di troponina cardiaca I
- incidenza di infarto miocardio perioperatorio
- il tempo di ventilazione meccanica
- il tempo di degenza in ospedale

RECUPERO DELLE INFORMAZIONI

L'insieme dei dati sarà costruito come descritto nel documento allegato.

La randomizzazione, svelata all'ultimo momento opportuno, ridurrà la maggior parte delle biases. Sfortunatamente il cardio-anestesista che è in sala operatoria non è cieco rispetto alla somministrazione dei farmaci in studio (è impossibile attuare un'anestesia senza sapere cosa si sta somministrando).

Per ridurre ulteriormente i biases i dati saranno registrati da osservatori appositamente preparati che non parteciperanno alle terapie dei pazienti e che saranno ciechi rispetto al regime anestetico usato.

La terapia medica e le procedure decisionali in ICU e nel reparto cardiocirurgico saranno effettuate da medici che saranno a loro volta ciechi rispetto al regime anestetico usato. I medici che hanno somministrato il farmaco saranno intervistati circa l'avvenire di eventi avversi post-operatori.

La dimissione dalla Terapia Intensiva sarà il maggior end point dello studio. La decisione di dimettere il paziente sarà presa da un medico cieco rispetto al regime anestetico usato e seguirà precise linee guida cliniche (come illustrate precedentemente).

La raccolta dei dati sarà interrotta alla dimissione dalla terapia intensiva. Il follow-up clinico effettuato fino alla dimissione dall'ospedale (tempo di degenza in ospedale e complicanze maggiori).

Il follow-up telefonico sarà eseguito a 30 giorni e a un anno e sarà focalizzato sul verificarsi di eventi cardiaci avversi e su nuovi ricoveri ospedalieri.

Ci si aspetta di non perdere nessun paziente prima della dimissione dall'ospedale. La percentuale di default a 30 giorni e a un anno verrà indicata come tale nel paper.

MONITORAGGIO NELLO STUDIO

Una CRO (contract research organization) indipendente, Associazione Endovascular Onlus [AEO], Rome, Italy; <http://www.endovascularonlus.org> fornirà monitor clinici indipendenti per verificare l'aderenza alle procedure cliniche di studio richieste e confermare l'accuratezza della raccolta dati. I monitors seguiranno la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida delle Good Clinical Practice (GCP). Per questo particolare studio, ciascuna visita di monitoraggio sarà condotta su 10 dei pazienti arruolati mentre i principali criteri di inclusione e outcome (inclusi SAE/AE) saranno verificati. Ogni visita di monitoraggio avrà la durata di otto ore, assumendo 6 ore per il monitoraggio/registrazione più due ore di spostamento.

AEO è una CRO che fornisce mezzi medici e supporto farmaceutico con una soluzione integrata per lo sviluppo del prodotto e i processi di approvazione attraverso un graduale sviluppo degli studi clinici e delle sperimentazioni.

AEO disegna, sviluppa e attua sperimentazioni secondo standard di alta qualità, per ottimizzare il rapporto costi-efficacia, entro lo schema temporale concordato.

AEO pone fortemente il fuoco sulle malattie cardiovascolari. La finalità del protocollo, la gestione del progetto e le operazioni di sperimentazione saranno portate avanti in accordo con lo standard delle procedure operative del International Medical Service. Il monitoraggio dello studio e il follow-up, dalla stesura iniziale fino al rapporto finale, sono tutti portati a termine in accordo con gli attuali standard richiesti nazionali e internazionali.

STIMA DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE

Il calcolo della dimensione del campione è basato su due errori α da 0.05% e 80% di potenza. Sulla base della nostra esperienza dopo chirurgia valvolare, prevediamo un 60% dei pazienti con end point composito (morte e/o degenza prolungata in terapia intensiva, >2 giorni) nel gruppo controllo e un 40% dei pazienti nel gruppo trattamento.

Calcoliamo che avremo bisogno di una dimensione di campione di 97 pazienti per gruppo. Pianifichiamo di selezionare 200 pazienti randomizzati con lo scopo di prendere in considerazione possibili deviazioni del protocollo.

Tutti i 200 pazienti saranno analizzati in accordo con l'intention to treat protocol, iniziando immediatamente dopo la randomizzazione.

CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE

L'Istituto Scientifico San Raffaele coordina e porta avanti ricerca nel campo della medicina clinica e molecolare con un forte impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN): nuovi approcci terapeutici sono stati adottati per patologie di difficile cura e le procedure sono diventate più efficienti, più rapide, meno invasive e nello stesso tempo meno dispendiose per la diagnosi e la terapia di malattie più tradizionali. Nel 1996, l'Ospedale San Raffaele ha fondato la propria università, denominata Vita-Salute. Si tratta del più grande parco di scienza biomedica in Italia. La struttura clinica e scientifica dell'istituto consiste di: 24 unità mediche, 16 servizi specialistici di diagnosi e terapia medica, 32 servizi ambulatoriali generali e specialistici, 28 unità di ricerca clinica, 46 unità di ricerca di base e 5 laboratori di supporto. Lo staff dell'Ospedale include un personale di 1062 laureati, 1742 infermieri e tecnici sanitari, 686 impiegati amministrativi. Le attività cliniche includono: 1068 letti, 44.042 ricoveri ordinari, 13.978 ricoveri in day-hospital. Al momento l'istituto collabora, con varie modalità, con più o meno 120 centri di ricerca pubblici e

privati e istituzioni in tutto il mondo. L'unità di Anestesia Cardio-Toraco-Vascolare e di Terapia Intensiva con 14 letti e con 1500 interventi cardiocirurgici in un anno è il secondo più grande centro in Italia e uno dei più grandi in Europa.

Nel febbraio 2005 l'ospedale Santa Chiara e l'Ospedale Universitario di Pisa si sono uniti in **Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana**. Tale ospedale fornisce tutti i servizi di alta specializzazione, inclusi i trapianti d'organi. Serve 1.500.000 cittadini nell'area nord-orientale della Toscana. Le attività cliniche e di ricerca coesistono giornalmente, grazie alla presenza della Università. Nella Azienda Ospedaliera Universitaria il dipartimento Cardio-Toracico rappresenta un centro di alta specializzazione per malattie polmonari e cardiache. Equipe mediche e chirurgiche lavorano insieme nel campo della cardiologia, chirurgia cardiaca, chirurgia toracica, pneumologia e fisiopatologia polmonare. In questo contesto l'unità di Anestesia Cardio-Toracica e la Terapia Intensiva Cardio-Toracica fornisce un'assistenza di alto livello durante la fase peri-operatoria di chirurgia cardiaca e toracica, e durante la Terapia Intensiva di grave insufficienza cardiaca e insufficienza respiratoria.

Il Policlinico Umberto I di Roma è l'Ospedale Universitario della Università La Sapienza, uno tra i più grandi Ospedali in Europa. Approssimativamente 80.000 pazienti ogni anno ricevono cure mediche (più di un quarto di essi sono popolazione chirurgica). La tecnologia applicata è in ogni ramo a livello di eccellenza. Il dipartimento di scienze Anestesiologiche, di medicina d'urgenza e terapia del dolore è costituito da un organico di 100 anestesisti. Approssimativamente sono eseguiti all'anno 600 interventi di cardiocirurgia condotti in circolazione extra-corporea. La terapia intensiva post-operatoria ha otto posti letti. Oltre l'attività medica, il gruppo di cardio-anestesisti è stato coinvolto in numerosi protocolli di ricerca nazionale e internazionale, con particolari interessi nel campo della protezione d'organo.

Azienda Ospedaliera di Padova. Trattasi di struttura integrata Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di PD, centro di riferimento interregionale superspecialistico (struttura di 3° livello) con centri di eccellenza sia per patologie dell'adulto che del bambino come la cardiocirurgia, la

neurochirurgia, la pediatria, la trapiantologia (fegato, cuore, polmone, rene). Il nosocomio dispone di 1543 posti letto di cui 86 come posti di terapia intensiva o TIPO. Nello specifico la cardiocirurgia afferisce al Dipartimento di scienze cardiologiche, toraciche e vascolari dell'Università degli studi di Padova. Presso il Centro Gallucci si trova sia U.O.C. di cardiocirurgia, diretta dal Prof. G. Gerosa che U.O.C. di cardiocirurgia pediatrica, diretta dal Prof. G. Stellin. La struttura dispone di una piastra operatoria con 4 sale operatorie e una TIPO con 10 posti letto. Vengono eseguiti circa 1000 interventi/anno di cui 700 per la chirurgia dell'adulto e 300 per la chirurgia pediatrica. Viene praticata una chirurgia che copre tutta la patologia cardiologica: coronarica, valvolare, vascolare, congenita, neoplastica e vengono utilizzate tutte le metodiche oggi disponibili come la mininvasiva, robotica, trapiantologica, assistenze meccaniche e sperimentazione nell'ambito dell'utilizzo delle cellule staminali. La cardiocirurgia è inoltre sede della scuola di specializzazione in cardiocirurgia dell'Università degli sturi di Padova.

Nei centri di chirurgia cardiaca dove sono eseguite procedure ad alto rischio o di alta specializzazione (come procedure combinate valvolari e coronarici) i cardioanestesisti devono possedere competenze e buna esperienza allo scopo di gestire qualunque situazione emodinamica difficile o qualunque scenario di terapia intensiva che si possa verificare.

Inoltre questi anestesisti devono essere in grado di usare il monitoraggio invasivo e l'ecocardiografia.

Il centro di coordinamento ha scritto il protocollo, organizzerà gli incontri dei ricercatori e redigerà tutti i documenti per il Comitato Etico, coopererà con gli esperti di statistica indipendenti e con i monitors esterni, cercherà di localizzare i pazienti perduti con il follow-up e incoraggerà o aiuterà i centri partecipanti (per esempio con news letters).

FATTIBILITA'

ESPERIENZA PREGRESSA DEL RICERCATORE PRINCIPALE

La circolazione extra-corporea, l'ecocardiografia trans-esofagea, il monitoraggio invasivo (per esempio il posizionamento del catetere polmonare), gli esami ematochimici e altre tecnologie sono usate di routine nei centri coinvolti nello studio randomizzato e controllato (RCT).

TIMING

Lo studio giungerà a conclusione entro due anni dalla data del primo paziente randomizzato.

Il lavoro in progress sarà tenuto sotto controllo mensile.

Il rapporto finale sarà completato due mesi dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente.

ANALISI STATISTICA

Il Dott. Giuseppe Biondi-Zoccai, ricercatore clinico indipendente con un'ampia esperienza nel progettare, condurre e analizzare sperimentazioni cliniche e non coinvolto nella gestione di pazienti, sarà responsabile dell'analisi statistica. I dati saranno archiviati elettronicamente e analizzati per mezzo di Epi Info 2002 (CC), SPSS 11.0 (SPSS), e STATA 9.0 (STATA) softwares, quando accumulati completamente. Tutta l'analisi dei dati sarà portata avanti con un prestabilito piano di analisi di intentino to treat. I dati dicotomici (incluso l'outcome primario) saranno messi a confronto usando a two-tailed χ^2 test con la correzione di Yates o test di Fisher's, quando appropriato. Le misurazioni continuative saranno messe a confronto usando il test ad U di Mann-Whitney. Test significativi Two-sides significance saranno usati durante tutti i procedimenti. I dati saranno presentati come mediane (25°e 75° percentile) o come medie (+/- devazione standard, DS).

ASPETTI ETICI

Entrambe le strategie anestesiolgiche rappresentano una condotta standard per la cardio-anestesia di oggi. Hanno costi simili e risultati per quanto riguarda la stabilit  emodinamica. Sono entrambe effettuate con facilit  e tutti i cardioanestesisti possono effettuarle. Non ci si attende alcun rischio per i soggetti in studio. Oggi non c'  ancora alcuna evidenza che pazienti ad alto rischio possano beneficiare degli anestetici volatili.

Non   prevista alcuna interferenza con la privacy dei soggetti. I dati saranno immagazzinati in database elettronici senza indicare il nome dei pazienti (sar  usato invece un codice numerico).

BIBLIOGRAFIA

1.Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al.

Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. J

Cardiothorac Vasc Anesth 2007;21(4):502-11.

LA CHIRURGIA VALVOLARE E' AD ELEVATO RISCHIO

2.Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP et al. Influence of age on outcomes in patients undergoing mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1459-67.

3.Allareddy V, Ward MM, Ely JW, Allareddy V, Levett J. Impact of complications on outcomes following aortic and mitral valve replacements in the United States. *J Cardiovasc Surg.* 2007;48:349-57.

22 RCTs INCLUSI NELLA META-ANALISI (1)

Bein B, Renner J, Caliebe D et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 100:610-616, 2005

Conzen PF, Fischer S, Detter C et al. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 99:826-833, 2003

De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101:299-310, 2004

De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S et al. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 101:9-20, 2004

De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99:314-323, 2003

De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97:42-49, 2002

- El Azab SR, Scheffer GJ, Rosseel PM et al. Induction and maintenance of anaesthesia with sevoflurane in comparison to high dose opioid during coronary artery bypass surgery [correspondence]. *Eur J Anaesthesiol* 17:336-388, 2000
- Frassdorf J, Weber NC, Feindt P et al. Sevoflurane-induced preconditioning: evaluation of two different protocols in humans undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) [abstract]. *Anesthesiology* 103:A338, 2005
- Gravel NR, Searle NR, Taillefer J et al. Comparison of the hemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Can J Anaesth* 46:240-246, 1999
- Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics. A multicentre randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:477-483, 2006
- Guarracino F, Doroni L, Cariello C et al. Cardiac protection is a clinical evidence. *Minerva Anesthesiol* 70:261-265, 2004.
- Helman JD, Leung JM, Bellows WH et al. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group. *Anesthesiology* 77:47-62, 1992
- Howie MB, Cheng DC, del Rio CL et al. Desflurane versus propofol in OPCAB surgery: is there a protective advantage? [abstract]. *Anesthesiology* 101:A256, 2004
- Julier K, da Silva R, Garcia C. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98:1315-1327, 2003
- 31.Landoni G, Calabrò MG, Marchetti C et al. Desflurane versus propofol in patients undergoing mitral valve surgery. *JCAVA* in press, 2007
- Law-Koune JD, Raynaud C, Liu N et al. Sevoflurane-remifentanil versus propofol-remifentanil anesthesia at a similar bispectral level for off-pump coronary artery surgery: no evidence of reduced myocardial ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:484-492, 2006
- Nader ND, Li CM, Khadra WZ et al. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:269-274, 2004
- Parsons RS, Jones RM, Wrigley SR et al. Comparison of desflurane and fentanyl-based anaesthetic techniques for coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 72:430-438, 1994
- Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M et al. Is there a place for preconditioning during cardiac operations in humans? *Ann Thorac Surg* 73:843-848, 2002
- Story DA, Poustie S, Liu G et al. Changes in plasma creatinine concentration after cardiac anesthesia with isoflurane, propofol, or sevoflurane: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 95:842-848, 2001
- Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. A multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*, In press
- Tritapepe L, Giorni C, Di Giovanni C et al. Desflurane-sufentanil reduce troponin-I production after CABG. [abstract]. *Eur J Anaesthesiol* 20(Suppl 29):A16, 2003

ADDENDUM AL PROTOCOLLO

PROTOCOLLO: PROTEZIONE CARDIACA CON SEVOFLURANE IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO SOTTOPOSTI A CARDIOCHIRURGIA. STUDIO RANDOMIZZATO E CONTROLLATO

U.O.: TICCH

Sperimentatori: Landoni G et al. (vedi prima e seconda pagina del protocollo)

Premettiamo che lo studio in oggetto arruolerà pazienti ad elevato rischio di eventi avversi e mortalità perioperatori. La mortalità è prevedibile essere del 10% secondo i dati della letteratura (2) (3) o leggermente meno dato il livello di eccellenza dei centri in cui si svolge la sperimentazione. La mortalità perioperatoria e le principali complicanze dell'intervento (cardiache, renali, cerebrali, polmonari) sono assimilabile ad una progressione di malattia cardiovascolare "riacutizzata" nel periodo di intenso stress scatenato dall'intervento chirurgico.

Premettiamo inoltre che i farmaci anestetici in uso A) sono in commercio da molti anni e fuori brevetto B) sono i farmaci che routinariamente utilizziamo nel nostro centro da molto tempo e che sono stati utilizzati in centinaia di milioni di anestesie per interventi chirurgici in tutto il mondo nelle dosi e modi proposti dal protocollo.

Intendiamo quindi dichiarare che, per quanto riguarda i numerosi eventi avversi seri attesi che osserveremo nel nostro studio (exitus, eventi cardiaci, renali, cerebrali e polmonari) non intendiamo registrare e notificare al C.E. e al Ministero della Salute gli stessi. Il centro coordinatore provvederà a raccogliere l'incidenza di tali eventi e comunicarli al C.E. HSR ogni tre mesi sotto forma di registro e ogni anno al Ministero della Salute.

Con la presente si dichiara che, in caso dovessero verificarsi eventi avversi **inattesi** o reazioni avverse nel corso dello studio, sarà responsabilità dello Sperimentatore / Promotore (Dr Giovanni Landoni):

- redigere il registro degli eventi avversi, che dovrà essere presentato su richiesta al Ministero della Salute;

- registrare e notificare al C.E. e al Ministero della Salute (entro 7 giorni in caso di esito letale o pericolo di vita del soggetto in sperimentazione ed entro 15 giorni negli altri casi) tutte le informazioni pertinenti relative a sospette reazioni avverse serie e inattese;
- presentare annualmente al Ministero della Salute e al C.E un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie osservati;
- segnalare al proprio C.E. ogni decesso, anche se per progressione della malattia con copia alla Direzione Sanitaria ed alla Farmacia.

(Essendo questo studio una Sperimentazione Clinica spontanea, le figure dello Sperimentatore e del Promotore coincidono.)

Specifichiamo inoltre che, le segnalazioni al C.E. HSR e al Ministero della Salute saranno responsabilità di Giovanni Landoni, che sarà supportato da un borsista dedicato allo studio (soldi erogati da AIFA)

Milano, 18-2-2008

Giovanni Landoni

DEFINIZIONI:

Evento avverso: qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un paziente o in un soggetto partecipante ad una sperimentazione clinica al quale sia stato somministrato un prodotto farmaceutico e che non deve avere necessariamente una relazione causale con tale trattamento.

Un evento avverso può essere un qualsiasi segno (compreso un risultato anomalo di laboratorio) sfavorevole o non voluto, sintomo oppure una malattia associata all'impiego del prodotto in studio per coincidenza temporale.

Reazione avversa: tutte le risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale correlate ad un qualsiasi dosaggio. Per “risposta ad un prodotto medicinale” si intende che vi sia almeno una ragionevole possibilità di correlazione causale tra un prodotto medicinale e un evento avverso, cioè che tale correlazione non possa essere esclusa.

Serietà: è considerata seria (evento avverso o reazione avversa) una qualsiasi manifestazione clinica sfavorevole che a qualsiasi dosaggio:

- sia fatale;
 - metta in pericolo di vita;
 - richieda il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento;
 - porti ad invalidità/incapacità persistente o significativa
- oppure:
- sia un’anomalia congenita/un difetto alla nascita

Reazione avversa da farmaci inattesa: una reazione avversa la cui natura o intensità non corrispondono alle informazioni esistenti sul prodotto (ad es. Investigator Brochure o foglio illustrativo)

Sperimentatore coordinatore: uno sperimentatore a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano a uno studio multicentrico

Promotore: individuo, società, istituzione o organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce e/o finanzia uno studio clinico.