



PROTOCOLLO DI STUDIO

Versione n. 4 del 25/06/2008

“Efficacy of albumin administration for volume replacement in patients with severe sepsis or septic shock”

1. Introduzione

L'associazione tra mortalità e ipoalbuminemia è stata documentata in numerose patologie¹, come la cirrosi epatica, la sindrome nefrosica, ed altre. Essendo responsabile di circa l'80% del potere oncotico delle proteine plasmatiche nell'uomo, l'albumina è un fattore indispensabile nella regolazione dei movimenti di liquidi dal compartimento interstiziale a quello intravascolare, influenzando, così, notevolmente la stabilità emodinamica. Oltre alle sue proprietà oncotiche, l'albumina presenta altre caratteristiche potenzialmente rilevanti nei pazienti critici²: 1) la capacità di legare e trasportare fisiologicamente diverse molecole e farmaci; 2) la proprietà di neutralizzare i radicali liberi dell'ossigeno; 3) la proprietà di modulare l'attività endogena dell'ossido nitrico; 4) la capacità di funzionare come sostanza “tampone” nella regolazione dell'equilibrio acido-base.

L'efficacia della somministrazione di albumina sulla sopravvivenza di pazienti critici rimane controversa. La meta-analisi pubblicata dal gruppo di studio Cochrane sull'albumina nel 1998, comprendente l'analisi di 30 studi clinici, ha mostrato un aumento di mortalità in pazienti critici trattati con albumina³. Un'ulteriore meta-analisi effettuata nel 2001, comprendente l'analisi di 55 studi clinici, ha concluso, al contrario, che la somministrazione di albumina è sicura, nonostante non abbia effetti in termini di sopravvivenza⁴. In una più recente meta-analisi, comprendente l'analisi di 90 studi di coorte e, separatamente, 9 studi prospettici randomizzati, il livello plasmatico di albumina è risultato essere un fattore prognostico predittivo in termini di mortalità, morbilità, e durata di degenza⁵. Inoltre, l'analisi effettuata sui 9 studi clinici prospettici ha suggerito che la probabilità di complicanze possa essere ridotta se la concentrazione plasmatica di albumina viene mantenuta al di sopra di 30 g/l. Per chiarire tali risultati contrastanti è stato condotto uno studio multicentrico randomizzato, prospettico, e in doppio-cieco, su una popolazione di circa 7000 pazienti critici, in cui gli effetti della somministrazione di una soluzione al 4% di albumina è stata comparata con la somministrazione di soluzione fisiologica nella fase di rimpiazzo volemico⁶. Sebbene non sia stata osservata alcuna differenza di mortalità, un'analisi predefinita per sottogruppi di pazienti ha mostrato una tendenza ad un miglioramento della sopravvivenza in pazienti trattati con albumina affetti da sepsi severa ($p=0.09$). Infine, in uno studio pilota comprendente 100 pazienti ricoverati in Terapia Intensiva (TI)⁷, è stato osservato come la correzione dell'ipoalbuminemia possa determinare una significativa riduzione della gravità delle insufficienze d'organo, così come rilevato dal punteggio SOFA^{8,9}.

Parallelamente allo studio sul ruolo dell'albumina in pazienti critici, un crescente interesse è stato focalizzato sul tempo di intervento e sui valori target da ottenere nel rimpiazzo volemico in pazienti con sepsi¹⁰⁻¹². In particolare, un recente studio clinico randomizzato condotto su pazienti settici ha osservato un miglioramento della sopravvivenza nel gruppo di pazienti in cui il rimpiazzo volemico è stato effettuato il più precocemente possibile e sulla base di obiettivi emodinamici predefiniti¹². Focalizzandoci, così, sui pazienti settici, possiamo affermare che: a) il rimpiazzo volemico precoce secondo obiettivi emodinamici predefiniti migliora la loro sopravvivenza, e b) la tipologia di rimpiazzo volemico potrebbe avere un ulteriore effetto sulla sopravvivenza. Il rimpiazzo volemico, difatti, effettuato con l'uso di cristalloidi richiede per definizione una maggior quantità di liquidi, determinando

frequentemente l'insorgenza di acidosi metabolica. D'altra parte, l'utilizzo di colloidii sintetici potrebbe essere potenzialmente dannoso, come recentemente osservato per quanto riguarda l'idrossi-etil-amide (come recentemente comunicato a conclusione del VISEP trial - #NCT0013543, www.ClinicalTrials.gov), con un aumento della mortalità e dell'incidenza di insufficienza renale. Da questo punto di vista, l'utilizzo di albumina durante il rimpiazzo volêmico non presenterebbe alcun rischio al momento noto⁶, e potrebbe risultare anche vantaggioso in pazienti con sepsi.

Il presente studio ha lo scopo di verificare se il rimpiazzo volêmico con l'utilizzo di albumina e il mantenimento dei suoi livelli plasmatici in un intervallo di normalità⁷ possa essere efficace nel ridurre la mortalità, la morbilità, e la lunghezza della degenza in pazienti con sepsi severa o shock settico, rispetto ad un rimpiazzo volêmico standard con l'utilizzo di cristalloidi. A tale scopo, il disegno dello studio include due differenti ed importanti aspetti: 1) in entrambi i gruppi dello studio (controllo e trattamento), il rimpiazzo volêmico verrà effettuato secondo le indicazioni del rimpiazzo volêmico attualmente accettate (“early-goal directed therapy”), con l'obiettivo di raggiungere medesimi target emodinamici predefiniti¹²; 2) durante il rimpiazzo volêmico, e per i giorni successivi al trattamento fino al 28° giorno dopo la randomizzazione (o fino alla dimissione dalla TI, se questa si verifica prima), la concentrazione plasmatica di albumina sarà monitorata e mantenuta uguale o superiore a 30 g/l solamente nel gruppo trattamento^{5, 7}. Tale disegno ha diversi vantaggi. In particolare, l'introduzione della “early-goal directed therapy” in entrambi i gruppi dello studio standardizzerà e ottimizzerà il rimpiazzo volêmico in tutti i pazienti con sepsi sulla base delle linee guida internazionali al momento indicate in tutto il mondo¹³, e recentemente riviste¹⁴. Inoltre, permetterà di osservare in maniera specifica gli effetti diretti della somministrazione di albumina *per se* e il mantenimento della sua concentrazione plasmatica in un intervallo di normalità. Oltre alla sua proprietà oncotica, infatti, è ipotizzabile che le caratteristiche fisiologiche dell'albumina potenzialmente rilevanti in pazienti settici (come le proprietà di modulazione del metabolismo dell'ossido nitrico, l'azione di neutralizzazione dei radicali liberi dell'ossigeno, e le sue proprietà di regolazione dell'equilibrio acido-base) possano risultare vantaggiose in termini di sopravvivenza, soprattutto nella fase successiva all'iniziale rimpiazzo volêmico.

Alla luce di quanto detto, e con lo scopo di indagare i possibili meccanismi con i quali l'utilizzo di albumina per il rimpiazzo volêmico potrebbe essere vantaggioso in pazienti con sepsi, verrà creata una banca bioumorale centralizzata con campioni di sangue ottenuti sequenzialmente da pazienti inclusi nello studio allo scopo di valutare gli eventuali effetti dell'albumina su bio-markers infiammatori. L'albumina, infatti, potrebbe avere importanti effetti sulla riduzione dell'infiammazione sistemica caratterizzante la sepsi, fornendo così una possibile spiegazione per l'efficacia del suo utilizzo. È previsto lo studio specifico di cinque marcatori:

- 1) Peptidi natriuretici (ANP, BNP). I peptidi natriuretici sono ormoni prodotti a livello del tessuto miocardico atriale e ventricolare (in seguito a stress meccanico), la cui concentrazione è risultata aumentata durante shock settico. Recentemente è stato ipotizzato che i suoi livelli plasmatici possano rappresentare un fattore prognostico negativo in pazienti con sepsi, riflettendo non solamente la loro disfunzione cardiaca, ma anche più in generale la gravità sistemica dello stato di shock^{15, 16}.
- 2) Procalcitonina. La procalcitonina è un importante marcatore plasmatico di infiammazione sistemica, infezione sistemica e sepsi. È stato inoltre recentemente osservato come tale marcatore possa essere utile per la diagnosi precoce e la prognosi durante shock settico^{17, 18}.

- 3) Proteina C-reattiva (PCR). La proteina C-reattiva è una proteina di fase acuta prodotta a livello epatico sotto lo stimolo dell'interleuchina 6. Di conseguenza è un marcatore non specifico di infiammazione, spesso utilizzato in pazienti con sepsi o shock settico come monitoraggio dell'andamento dello stato infiammatorio sistemico^{19, 20}.
- 4) Pentraxina-3 (PTX3). La pentraxina lunga PTX3 è un recettore solubile multifunzionale, appartenente alla stessa famiglia della proteina C-reattiva, coinvolto in risposte dell'immunità innata a patogeni, infiammazione, esposizione della matrice extracellulare, fertilità femminile. Oltre alle funzioni riportate, nella sepsi PTX3 dovrebbe essere un marcatore più specifico di PCR per quanto riguarda il danno cardiovascolare.
- 5) Eritropoietina (EPO). L'eritropoietina è una glicoproteina principalmente prodotta a livello renale, con lo scopo di stimolare l'eritropoiesi. Recenti evidenze hanno messo in luce come l'aumento della produzione di EPO come risposta fisiologica alla diminuzione di emoglobina sia attenuata in pazienti con sepsi, possibilmente per gli effetti inibitori di citochine infiammatorie²¹. Studi sperimentali hanno inoltre osservato un'azione protettiva nei confronti degli effetti deleteri della sepsi da parte dell'EPO²².

Al momento, non esistono indicazioni specifiche per l'utilizzo di albumina nei pazienti critici. Sulla base della regolamentazione italiana (www.agenziafarmaco.it/aifa), la somministrazione di albumina è attualmente indicata in pazienti con cirrosi epatica, sindrome nefrosica, e per il trattamento di pazienti con alterato assorbimento intestinale. Il suo utilizzo è inoltre suggerito in pazienti critici con un elevato grado di ipovolemia, ustioni estese, o ipoalbuminemia. Data la grande generalità delle indicazioni per un suo utilizzo in TI, la possibilità di caratterizzare pazienti in cui la somministrazione di albumina possa avere una provata efficacia potrebbe permettere un miglioramento del rapporto costo-beneficio nel suo utilizzo. A parte un possibile miglioramento della sopravvivenza, la sola riduzione del tempo di degenza in TI renderebbe il trattamento favorevole anche dal punto di vista economico, essendo il costo di una giornata in TI pari a circa 2000 – 2500 € (rispetto al costo di una giornata di terapia massimale con albumina, 130 – 150 €).

2. Obiettivi

2.1. Obiettivo primario

Verificare l'ipotesi che il rimpiazzo volêmico con l'utilizzo di albumina e il mantenimento della sua concentrazione plasmatica entro un intervallo fisiologico (≥ 30 g/l) migliori la sopravvivenza di pazienti affetti da sepsi severa o shock settico, rispetto a rimpiazzo volêmico con l'utilizzo di cristalloidi. La sopravvivenza verrà misurata fino al 28° e, successivamente, al 90° giorno dopo la randomizzazione dei pazienti nello studio.

2.2. Obiettivi secondari

Verificare l'ipotesi che il rimpiazzo volêmico con l'utilizzo di albumina e il mantenimento della sua concentrazione plasmatica entro un intervallo fisiologico (≥ 30 g/l) riduca:

- 1) il numero e la gravità delle disfunzioni d'organo, come rilevato dal punteggio SOFA (*modificato*);
- 2) la durata della degenza in TI;
- 3) la durata della degenza ospedaliera.

2.3. Obiettivi del sotto-progetto bioumorale

Verificare se e quanto alle eventuali differenze tra le strategie di trattamento corrispondono o meno modificazioni nella concentrazione plasmatica dei markers di infiammazione, così da permettere di integrare i risultati clinici con informazioni più vicine alla loro base fisiopatologica.

3. Disegno dello studio

3.1. Popolazione di studio

Sia la diagnosi che la gestione clinica dei pazienti con sepsi severa o shock settico saranno garantite secondo criteri standard internazionalmente accettati²³ (v. punto 3.2). A tutti i partecipanti viene raccomandato in maniera specifica l'utilizzo delle linee guida per il trattamento della sepsi come redatte dalla “Surviving Sepsis Campaign”¹³, la cui prima revisione è stata da poco completata¹⁴ (v. inoltre www.survivingsepsis.com). A tale riguardo, e in accordo con la “early-goal directed therapy”, ciascun paziente verrà sottoposto, subito dopo la diagnosi, a cateterizzazione arteriosa e venosa centrale, se non ancora effettuate.

3.2. Criteri di inclusione²³

Pazienti con sepsi severa o shock settico, se soddisfano tutti e tre i seguenti criteri:

- 1) Presenza certa o sospetta di infezione in almeno una sede:
 - a) polmone
 - b) addome
 - c) tratto genito-urinario
 - d) altro (*sangue, cute e tessuti molli, sistema nervoso centrale, apparato osteo-articolare, sistema cardiaco, infezione da catetere, altro*)
- 2) Presenza di due o più dei seguenti segni:
 - a) temperatura corporea $\geq 38^{\circ}$ o $\leq 36^{\circ}$;
 - b) frequenza cardiaca ≥ 90 battiti/min;
 - c) frequenza respiratoria ≥ 20 atti/min o $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mmHg o utilizzo di ventilazione meccanica per insufficienza respiratoria acuta;
 - d) $\text{GB} \geq 12000/\text{ml}$ o $\leq 4000/\text{ml}$ o forme immature di neutrofili $> 10\%$.
- 3) Presenza di almeno una grave ed acuta disfunzione d'organo sepsi-correlata, rilevata sulla base del punteggio SOFA⁸ *modificato* (v. allegato 1):
 - a) punteggio respiratorio > 1 ;
 - b) punteggio ematologico > 1 ;
 - c) punteggio epatico > 1 ;
 - d) punteggio cardiovascolare di 1, 3 o 4;
 - e) punteggio renale > 1 .

3.3. Criteri di esclusione

- 1) Età inferiore a 18 anni
- 2) Stato terminale
- 3) Reazione allergica nota alla somministrazione di albumina
- 4) Sepsis severa o shock settico in paziente con trauma o lesione cerebrale nota o sospetta, clinicamente attiva

- 5) Insufficienza cardiaca congestizia (classe NYHA III e IV)
- 6) Indicazioni cliniche in cui l'utilizzo di albumina è di provata o supposta efficacia clinica (cirrosi epatica ascitogena, sindrome da malassorbimento o da proteino-dispersione intestinale, sindrome nefrosica, ustioni estese)
- 7) Passate più di 24 ore dall'insorgenza di *tutti e tre* i criteri di inclusione
- 8) Obiezione religiosa alla somministrazione di emocomponenti umani
- 9) Inclusione in altri studi sperimentali

4. Procedure dello studio (v. allegato 2)

4.1. Screening e inclusione

Ogni paziente ricoverato o degente in TI – o in PS o in camera operatoria – che presenti un quadro di sepsi severa o shock settico deve essere considerato per l'eventuale inclusione nello studio. Una volta verificati i criteri di inclusione ed esclusione, uno dei medici referenti per lo studio ALBIOS segnala nel più breve tempo possibile la/il paziente al Centro Coordinatore per ottenere l'assegnazione randomizzata ad uno dei bracci di trattamento. Si accettano per la randomizzazione solo pazienti segnalati entro le 24 ore dall'insorgenza documentata dei tre criteri di inclusione.

4.2. Randomizzazione e stratificazione

Le/i pazienti che rispondono ai criteri di inclusione/esclusione sono assegnati per via telefonica:

- o al gruppo che dovrà ricevere anche albumina (chiamato per convenzione gruppo “trattato”);
- o al gruppo che riceverà solo cristalloidi (gruppo “controllo”).

Sulla base della segnalazione da parte del Centro partecipante dell'ora ragionevolmente definita in cui sono stati documentati i criteri di inclusione, il processo di randomizzazione provvederà alla stratificazione delle/dei pazienti nelle due categorie di

- 1) *trattamento precoce*: ≤ 6 ore,
- 2) *trattamento tardivo*: > 6 – ≤ a 24 ore,

dall'insorgenza della sepsi severa o shock settico. Questa stratificazione al momento della randomizzazione garantisce nei due gruppi dei “trattati” e dei “controlli” un bilanciamento rispetto alla precocità della fase di rimpiazzo volêmico, che potrebbe avere di per sé conseguenze sulla sopravvivenza.

4.3. Gruppo “trattato” [albumina]

La fase di rimpiazzo volêmico (vedi punto 4.5) è effettuata con l'infusione contemporanea di cristalloidi e di 300 mg di soluzione di albumina al 20% in 3 ore (per un totale di 60 gr di albumina)⁷. Successivamente, sulla base della determinazione plasmatica giornaliera di albumina, verrà infusa per tutta la durata dello studio (giorno 1 – 28, o fino alla dimissione dalla TI, se questa si verifica prima) una quantità di albumina che ne mantenga la concentrazione plasmatica a livelli ≥ 30 g/l, secondo il seguente schema:

- 1) infusione di 300 ml di soluzione di albumina al 20% (per un totale di 60 gr) in 3 ore, se la concentrazione plasmatica è < 25 g/l;
- 2) infusione di 200 ml di soluzione di albumina al 20% (per un totale di 40 gr) in 3 ore, se la concentrazione plasmatica è ≥ 25 g/l e < 30 g/l;
- 3) nessuna infusione di albumina, se la concentrazione plasmatica ≥ 30 g/l.

Nota bene:

- a) Ogni qual volta la condizione clinica del paziente faccia ritenere più opportuna una “diluizione” della somministrazione di albumina in un periodo di tempo > 3 ore, la somministrazione dovrà in ogni modo concludersi prima della compilazione della scheda giornaliera del giorno successivo (tra le 7:00 e le 11:00, vedi punto 5.2).
- b) Nel caso che (ad esempio, per alcuni centri, nei giorni di sabato o domenica) la determinazione giornaliera plasmatica di albumina non sia disponibile, lo schema sopra indicato per definire la dose di albumina farà riferimento all’ultima determinazione plasmatica disponibile.
- c) Condizioni cliniche gravi che impongano, a giudizio del medico curante, una deviazione (per eccesso o per difetto) dallo schema di dosaggio sopra indicato devono essere documentate sulla scheda giornaliera di raccolta dati. Si raccomanda, in ogni caso, il ritorno al trattamento previsto dal protocollo di studio non appena le condizioni cliniche del paziente lo permettano.

4.4. Gruppo “controllo” [cristalloidi]

Una volta ottenuta l’assegnazione al gruppo controllo, si procederà alla fase di rimpiazzo volemico (vedi punto 4.5), che verrà effettuata con la sola infusione di cristalloidi. Successivamente, dal giorno 1 al giorno 28 (o fino alla dimissione dalla TI, se questa si verifica prima), la somministrazione di albumina è consentita a casi di estrema gravità, giudicata e documentata secondo gli standard accettati in ciascun centro partecipante.

4.5. Regole valide sia per il gruppo “trattato” che per il gruppo “controllo”

4.5.1. Procedura di rimpiazzo volemico

La fase di rimpiazzo volemico verrà effettuata in accordo alla “early-goal directed therapy”¹², con lo scopo di raggiungere i medesimi e predefiniti target emodinamici (v. allegato 3). L’adozione di tale procedura in entrambi i gruppi dello studio garantirà, inoltre, l’approccio alla stabilizzazione emodinamica di ciascun paziente indipendentemente dal tipo di fluidi utilizzati.

4.5.2. Infusione di altri liquidi

Non è permessa l’infusione di colloidi diversi dall’albumina. Qualora il medico curante ritenesse opportuno deviare da questa regola, i motivi devono essere esplicitamente documentati, indicando tipologia e quantità di colloide. L’eventuale somministrazione di liquidi diversi dai cristalloidi (ad esempio soluzioni glucosate, mannitolo, ed altri) è lasciata al giudizio del medico curante.

4.6. Termine del trattamento

Il termine della fase di trattamento randomizzato così come stabilito dal protocollo di studio è fissato dopo 28 giorni dalla randomizzazione, o alla dimissione dalla TI, se questa si verifica prima. In particolar modo, sulla base del tempo previsto per la somministrazione giornaliera di albumina e degli altri liquidi infusionali, il trattamento continuerà, nel caso del giorno 28, fino al momento della compilazione della scheda giornaliera del giorno 29 (tra le 7:00 e le 11:00, così come indicato al punto 5.2), concludendosi quindi con la compilazione stessa della scheda.

5. Raccolta dati

5.1. Programma di raccolta dati

La raccolta dei dati verrà effettuata tramite la compilazione di schede di raccolta dati accessibili da parte di ciascun centro partecipante tramite *software dedicato* accessibile tramite internet. In particolare, oltre alla scheda di randomizzazione e alla scheda anagrafica, verranno compilate le seguenti tipologie di schede raccolta dati:

- 1) scheda basale
- 2) scheda a 6 ore dalla randomizzazione
- 3) scheda SAPS II
- 4) scheda giornaliera
- 5) scheda quadro infettivo
- 6) scheda conclusione studio

5.2. Tempi di raccolta dati

Data la criticità delle prime fasi della sepsi severa o shock settico, sono previsti, inizialmente, due momenti di raccolta dati: al momento della randomizzazione (scheda basale) e dopo 6 ore (scheda a 6 ore dalla randomizzazione).

Per quanto riguarda la scheda giornaliera, i dati (sperimentali) dovranno essere registrati ad intervalli di 24 ore (una volta al giorno) dal giorno 1 al giorno 28 (o fino alla dimissione dalla TI, se questa si verifica prima). La raccolta dati dovrà essere eseguita durante il turno del mattino (generalmente tra le 7:00 e le 11:00), e *comunque prima dell'eventuale somministrazione giornaliera di albumina* (quando prevista dal protocollo di studio). Si ricorda che la raccolta dati dovrà ovviamente riguardare un paziente in una condizione lontano da qualsiasi manovra clinica o procedura infermieristica che la possano influenzare. Nel caso di conclusione dello studio prima del giorno 28 (o per dimissione da TI, o per decesso del paziente, o per interruzione dello studio stesso), la scheda giornaliera del giorno successivo al momento della conclusione dello studio dovrà essere ugualmente compilata, includendo tutte le informazioni disponibili relative alle ore di studio dell'ultima giornata disponibile.

5.3. Raccolta dati sotto-progetto biumorale

Per i prelievi di sangue, da effettuare al giorno 1, al giorno 2, e al giorno 7 (o alla dimissione dalla TI se questa si verifica prima), è prevista una semplice scheda di identificazione che ne permetta il riconoscimento, tramite codice, al momento dell'analisi. La raccolta dei campioni non prevede procedure *ad hoc*, in quanto l'incanulamento permanente di vasi arteriosi e venosi (v. Allegato 3) è, in questi pazienti, componente normale delle procedure assistenziali.

6. Endpoint e criteri di analisi

6.1. Endpoint primario

Riduzione del rischio assoluto di mortalità pari al 7.5% a 28 giorni dalla randomizzazione, con un ulteriore controllo dopo 90 giorni.

6.2. Endpoints secondari

- 1) riduzione del numero e della gravità delle disfunzioni d'organo, come rilevato dal punteggio SOFA⁸
- 2) riduzione della durata della degenza in TI
- 3) riduzione della durata della degenza ospedaliera

6.3. Complicanze eventuali

Le eventuali complicanze associate all'applicazione del trattamento sperimentale entreranno nella valutazione del rapporto rischio / beneficio globale del trattamento stesso.

7. **Safety e segnalazione dei severe adverse events (SAE)**

7.1. Durante lo svolgimento dello studio verranno strettamente seguite le regole di buona pratica clinica (Good Clinical Practice – GCP). In particolare, durante tutto il periodo di studio, sussiste, per ogni centro partecipante, l'obbligo di segnalazione il più precocemente possibile (entro 48 ore dall'occorrenza dello stesso) al Centro Coordinatore di qualsiasi SAE non incluso negli endpoints di efficacia.

8. **Coordinamento e organizzazione dello studio**

8.1. Steering Committee

Lo studio è coordinato da uno Steering Committee che include rappresentanti ricercatori di Istituzioni che si assumono tutte le competenze organizzative e metodologiche richieste dallo studio:

- 1) Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Fondazione IRCCS “Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena”, Università degli Studi di Milano (Centro Coordinatore): *L. Gattinoni, P. Caironi*;
- 2) Dipartimento di Medicina Perioperatoria e Terapia Intensiva, Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, Università degli Studi Milano-Bicocca: *A. Pesenti, R. Fumagalli*;
- 3) Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti: *G. Tognoni, M. Romero*
- 4) Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano: *R. Latini, S. Masson*.

L'investigatore principale dello studio (*L. Gattinoni*), così come tutti i membri dello Steering Committee, hanno una lunga esperienza nella conduzione di studi clinici multicentrici randomizzati a livello nazionale^{11, 24}. Il Centro Coordinatore, oltre ad avere una lunga esperienza di ricerca nel campo della medicina intensiva a livello sia nazionale che internazionale^{11, 24, 25}, ha già coordinato in passato numerosi studi clinici multicentrici randomizzati, dei quali uno già specificatamente dedicato allo studio dell'ottimizzazione emodinamica di pazienti critici¹¹.

8.2. Centri partecipanti allo studio

Sono stati selezionati circa 150 centri partecipanti allo studio, che hanno già esperienza in studi clinici multicentrici. È prevista inoltre un'ulteriore espansione della rete di centri partecipanti, essendo l'investigatore principale dello studio presidente, per l'intero periodo di studio (2007 – 2010), della Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e

Terapia Intensiva (S.I.A.A.R.T.I), che ha già esplicitamente dato appoggio allo studio medesimo.

8.3. Data Safety and Monitoring Board

Il Data Safety and Monitoring Board è composto da due ricercatori clinici affermati a livello internazionale nel campo della Terapia Intensiva (*P.M. Suter, J.L. Vincent*), uno statistico indipendente, particolarmente competente in analisi di sopravvivenza (*M.G. Valsecchi*), e una delle figure maggiormente rilevanti nel campo dei requisiti bioetici e legali della ricerca medica (*A. Santosuosso*).

9. Procedure di monitoraggio

9.1. La strategia adottata per assicurare le procedure di monitoraggio il più possibile rispondenti ai requisiti delle GCP è basato su due caratteristiche dello studio:

- 1) il protocollo di studio coincide con quanto normalmente richiesto per il trattamento clinico di pazienti con sepsi severa o shock settico;
- 2) per la diagnosi e la gestione clinica dei pazienti affetti da sepsi severa o shock settico sono sostanzialmente rispettate le linee guida internazionali per il trattamento della sepsi come redatte dalla “Surviving Sepsis Campaign” (v. punto 3.1).

9.2. I requisiti delle GCP esplicitate al punto 1) verranno assicurati dal processo di monitoraggio dei farmacisti clinici di ciascun centro partecipante, sotto il coordinamento del Centro Studi SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie), che presenta già una tradizione ampiamente riconosciuta in tale settore (www.sifoweb.it). Il tipo di trattamento clinico oggetto dello studio è particolarmente adatto per tale scelta, dal momento che la distribuzione di albumina deve essere, per legge, monitorata nominalmente paziente per paziente. Di conseguenza, tutti i requisiti collegati al controllo di conformità nei confronti delle procedure dello studio facilmente potrà essere integrato con le procedure di monitoraggio clinico sopra descritte.

9.3. Per assicurare e monitorare la conformità con quanto espresso al punto 2), sono previste le seguenti procedure:

- 1) la rete complessiva dei centri partecipanti verrà suddivisa in sotto-gruppi di circa 15-20 centri ciascuno, sotto la responsabilità di un revisore selezionato sulla base delle proprie competenze nella gestione delle condizioni cliniche oggetto dello studio;
- 2) per ciascun sotto-gruppo verranno organizzate delle sessioni di addestramento alle procedure di trattamento e di raccolta dati previste dallo studio, con la partecipazione di almeno 2 persone per centro, compreso il responsabile dello studio per il centro stesso (o un suo delegato), e un infermiere in carico delle procedure cliniche previste;
- 3) il revisore clinico assicurerà, in particolar modo nell’arco del primo anno dello studio, almeno una visita per ogni centro del proprio sotto-gruppo, con lo scopo di effettuare una revisione, insieme all’equipe clinica operante nel centro, di come sono stati verificati i criteri di inclusione allo studio, e di come gli obiettivi del trattamento clinico oggetto di studio sono stati rispettati. Il revisore clinico,

inoltre, assicurerà la propria permanente disponibilità ad essere contattato, per garantire una più corretta ed efficiente applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

9.4. Il coordinamento e la gestione delle specifiche strategie di monitoraggio qui descritte verranno svolte sotto la diretta responsabilità congiunta del Consorzio Mario Negri Sud e del Centro Studi SIFO, che non saranno coinvolti in nessuna delle attività collegate alle procedure di selezione e trattamento dei pazienti. Tali istituzioni presentano una lunga esperienza nell'organizzazione e gestione di studi clinici multicentrici su ampia scala, condotti per e in collaborazione con gruppi di studio non profit.

10. Analisi statistica

10.1. Dimensione del campione di studio

La valutazione di efficacia primaria dello studio è l'analisi della mortalità a 28 giorni dalla randomizzazione. Conseguentemente, il calcolo della dimensione del campione di studio è stato effettuato sulla base di tale variabile. In Italia, la mortalità in TI per sepsi severa o shock settico può essere stimata intorno al 45%²⁶. Come obiettivo clinicamente rilevante del trattamento oggetto di studio è stata scelta, a partire da quanto osservato nell'analisi per sotto-gruppi dello studio SAFE, una riduzione relativa di mortalità pari al 17%⁶. Di conseguenza, sulla base dei possibili scenari riassunti nella tabella allegata (v. allegato 5), lo studio si prefigge una randomizzazione di circa 1350 pazienti, con una potenza pari a 0.80, e una significatività a due code pari a 0.05.

Dal momento che il numero complessivo di centri partecipanti risulta compatibile con la possibilità di includere una più ampia coorte di pazienti, è stato previsto che al momento della seconda interim analisi (prevista dopo l'arruolamento di circa 1000 pazienti – v. punto 10.3), potrà essere inoltrata al Data Safety and Monitoring Board la specifica richiesta di pronunciarsi sull'opportunità di aumentare la numerosità complessiva della popolazione di studio fino a circa 1800 pazienti, numerosità che permetterebbe di individuare realisticamente una differenza di mortalità assoluta pari a circa il 6.5%, differenza inferiore al 7.5% previsto come endpoint primario (v. punto 6.1), anche se ancora clinicamente rilevante (v. allegato 5).

10.2. Analisi statistica generale

Tutte le analisi di efficacia saranno eseguite secondo il principio *intention-to-treat*. Le informazioni rilevanti basali saranno riassunte per l'intera popolazione secondo il trattamento dello studio, e verranno presentate utilizzando una statistica descrittiva. Le percentuali di incidenza di evento verranno stimate utilizzando curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier, e successivamente comparate utilizzando l'analisi logrank. Inoltre, l'efficacia di trattamento sarà valutata utilizzando analisi multivariate secondo modelli di regressione di Cox. Ulteriori analisi secondarie includeranno la valutazione di efficacia di tutti gli obiettivi secondari. La procedura di Mantel-Haenszel sarà applicata per valutare la linearità di effetti tra sotto-gruppi. Il test chi-quadro sarà invece applicato per analizzare eventuali eterogeneità tra sotto-gruppi. Infine, tecniche di partizionamento ricorsivo verranno applicate per identificare sotto-gruppi omogenei di pazienti che dimostrino un'alta probabilità di beneficio conseguente al trattamento oggetto di studio.

10.3. Analisi ad interim

Durante il periodo di studio sono previste due interim analisi (dopo l'arruolamento rispettivamente di circa 600 e 1000 pazienti), con il doppio scopo di monitoraggio di sicurezza e di verifica della correttezza delle assunzioni fatte per la stima della dimensione della popolazione di studio, con particolare riguardo all'obiettivo primario in associazione al beneficio di sopravvivenza anticipato. Nessuna regola (di futilità o di efficacia) è stata prevista per l'eventuale sospensione dello studio.

11. **Aspetti amministrativi, legali ed etici**

11.1. Aspetti amministrativi

Il progetto dello studio è stato presentato e approvato come finanziamento da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nell'ambito del Bando AIFA 2006 per la ricerca indipendente sui farmaci (progetto di studio #FARM6JS3R5). Lo studio verrà comunque condotto in maniera indipendente, e il personale che prenderà attivamente parte allo studio non riceverà alcun compenso economico. I risultati dello studio e i dati posti a base dello stesso appartengono al gruppo collaborativo di ricerca organizzatore, che ne garantirà la pubblicazione su riviste scientifiche dotate di sistemi di peer review, nonché la disponibilità alle autorità pubbliche.

11.2. Consenso informato

Il consenso informato alla inclusione nello studio sarà richiesto non appena e ogni qualvolta le condizioni cliniche del paziente saranno compatibili con la procedura, in accordo con le linee guida ICH-GCP, recentemente confermate dalla più recente Direttiva Europea 2001/20/CE (Decreto Legislativo 211/24/06/2003) (V. Allegato 6, anche per quanto riguarda il rapporto con i parenti dei pazienti).

11.3. Gestione dei dati

Tutti i dati relativi ai pazienti inclusi nello studio verranno gestiti strettamente in accordo a quanto previsto dal Dlgs. 196/2003 relativo alla protezione dei dati personali. Particolare attenzione verrà rivolta a tale proposito per la gestione informatizzata dei dati raccolti durante lo studio tramite software dedicato (vedi punto 5.1), che adotta particolari tecniche di sicurezza informatica.

11.4. Aspetti assicurativi

In accordo con le condizioni relative ai protocolli di studio riconosciuti dall'AIFA come corrispondenti alle caratteristiche previste nel DM 17/12/2004, GU 22/02/2005 N. 43, l'assicurazione dei pazienti arruolati nello studio è parte integrante della copertura assicurativa complessiva delle istituzioni nei quali i pazienti stessi risultano ricoverati. In altre parole, il presente protocollo di ricerca non è nient'altro che il formale riconoscimento che in questo settore della cura dei pazienti caratterizzata da incertezza, l'assegnazione randomizzata ad una delle due strategie di trattamento previste coincide con la più appropriata modalità di cura dei pazienti eleggibili nello studio medesimo.

12. Bibliografia

1. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6):693-703.
2. Emerson TE, Jr. Unique features of albumin: a brief review. *Crit Care Med* 1989; 17(7):690-694.
3. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 1998; 317(7153):235-240.
4. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135(3):149-164.
5. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237(3):319-334.
6. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2247-2256.
7. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34(10):2536-2540.
8. Vincent JL, de MA, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26(11):1793-1800.
9. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14):1754-1758.
10. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982; 10(6):398-403.
11. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333(16):1025-1032.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368-1377.
13. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30(4):536-555.

14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1):296-327.
15. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29(10):1696-1702.
16. Ueda S, Nishio K, Akai Y et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock* 2006; 26(2):134-139.
17. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(5):1166-1169.
18. Heper Y, Akalin EH, Mistik R et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(8):481-491.
19. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(6):1737-1741.
20. Povoas P, Coelho L, Almeida E et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(2):101-108.
21. Rogiers P, Zhang H, Leeman M et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997; 23(2):159-162.
22. Kao R, Xenocostas A, Rui T et al. Erythropoietin improves skeletal muscle microcirculation and tissue bioenergetics in a mouse sepsis model. *Crit Care* 2007; 11(3):R58.
23. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-1655.
24. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345(8):568-573.
25. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(17):1775-1786.
26. Gattinoni L, Vagginelli F, Taccone P, Carlesso E, Bertoja E. Sepsis: state of the art. *Minerva Anestesiologica* 2003; 69(6):539-561.

Allegato 1 – Tabella punteggio SOFA (*modificato*)

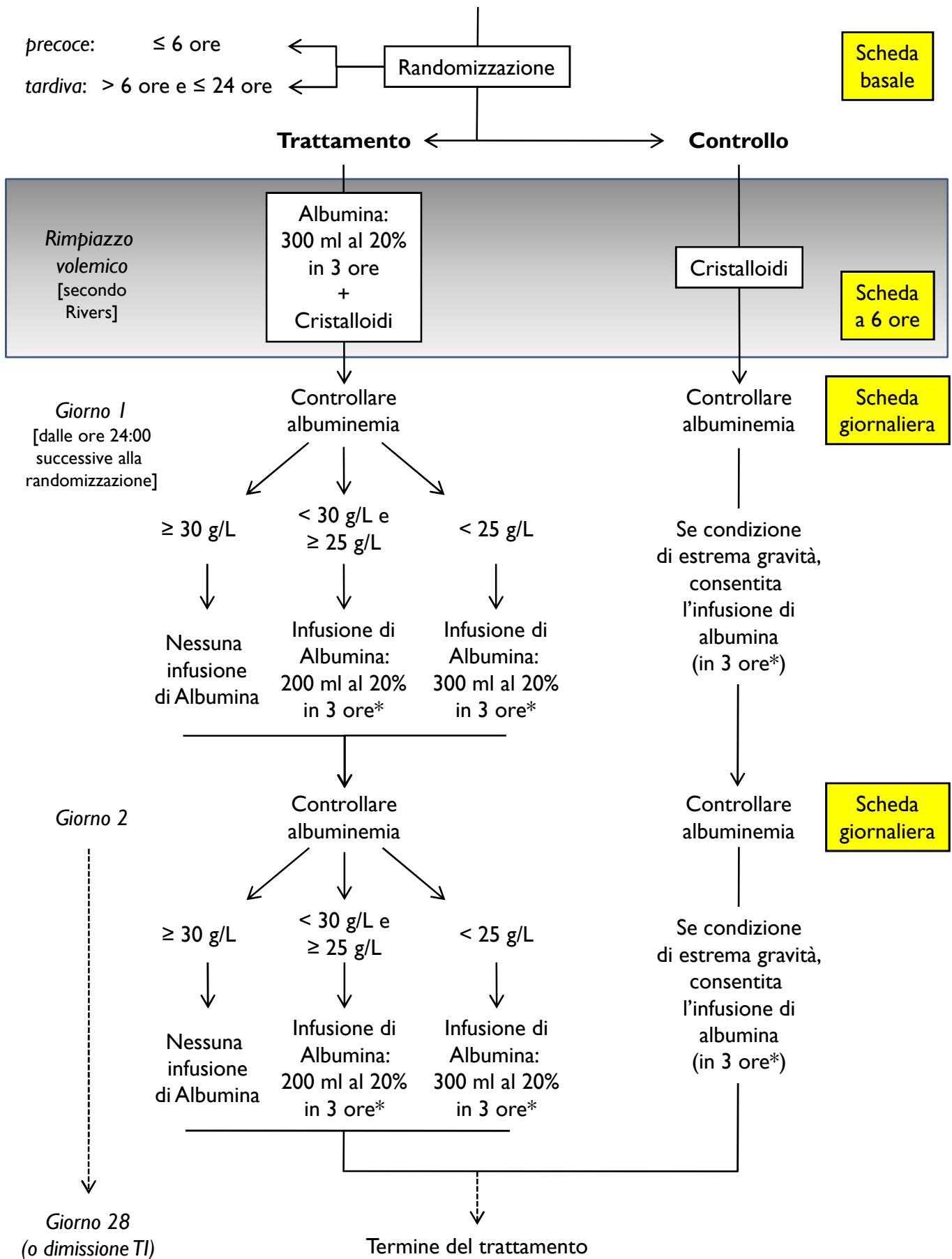
ORGANO / APPARATO	PUNTEGGIO				
	0	1	2	3	4
Apparato respiratorio PaO ₂ /FiO ₂	> 400	301 – 400	201 – 300	101 – 200 (con supporto respiratorio)	≤ 100 (con supporto respiratorio)
Coagulazione Conta piastrinica (x 10 ³ /mm ³)	> 150	101 – 150	51 – 100	21 – 50	≤ 20
Fegato Bilirubina totale (mg/dl) (μmol/l)	< 1.2 < 20	1.2 – 1.9 20 – 32	2.0 – 5.9 33 – 101	6.0 – 11.9 102 – 204	> 12.0 > 204
Sistema cardiovascolare Ipotensione*	No	MAP < 65 mmHg	dopamina ≤ 5.0 o dobutamina (qualsiasi dosaggio)	dopamina > 5.0 o adrenalina ≤ 0.1 o noradrenalina ≤ 0.1	dopamina > 15.0 o adrenalina > 0.1 o noradrenalina > 0.1
Rene Creatinina (mg/dl) (μmol/l)	< 1.2 < 110	1.2 – 1.9 110 – 170	2.0 – 3.4 171 – 299	3.5 – 4.9 300 – 440	> 5.0 > 440
o diuresi				o < 500 ml/day (o < 20 ml/hr)**	o < 200 ml/day (o < 10 ml/hr)**

*Somministrazione di farmaci vasoattivi per almeno 1 ora (dosaggio in μg/kg/min)

**In fase di screening per arruolamento o per scheda basale

Allegato 2 – Protocollo

Pz. con sepsi severa o shock settico
(verifica criteri di inclusione ed esclusione)



*o in un periodo di tempo maggiore (se ritenuto clinicamente più utile), purché l'infusione termini entro il momento della compilazione della scheda giornaliera del giorno successivo

Allegato 3 – procedura di rimpiazzo volemico (“early-goal directed therapy”)

Una volta identificato un paziente con sepsi severa o shock settico, verificati i criteri di inclusione ed esclusione, e seguita la procedura di randomizzazione, si procederà alla fase di rimpiazzo volemico, seguendo la “early-goal directed therapy”, così come è stata formalizzata da Rivers E *et al.* (N Engl J Med 2001;345:1368-1377), ed inclusa nelle linee guida del trattamento del paziente con sepsi redatte dalla Surviving Sepsis Campaign (Dellinger RP *et al.*, Intensive Care Med 2004;30:536-555), e recentemente riviste (Dellinger RP *et al.*, Crit Care Med 2008;36:296-327):

- 1) Se non ancora effettuato, procedere ad incannulamento di un vaso arterioso e venoso centrale.
- 2) Procedere alla fase di rimpiazzo volemico, utilizzando i liquidi di studio (infusione di albumina e cristalloidi nel *gruppo trattamento*, infusione di cristalloidi nel *gruppo controllo* – v. punto 4.3, 4.4 e 4.6 del protocollo di studio), come segue:
 - a) raggiungimento di un valore di pressione venosa centrale (PVC) compreso tra 8 e 12 mmHg con infusione di liquidi a carico;
 - b) ottimizzazione del valore di pressione arteriosa media (PAM) con sostanze vasoattive, se MAP è < 65 mmHg o > 90 mmHg;
 - c) ottimizzazione del valore di saturazione venosa centrale dell'emoglobina per l'ossigeno (ScvO₂) se < 70%:
 - se l'ematocrito (Ht) < 30%, considerare la trasfusione di emazie concentrate;
 - se PVC, MAP, e Ht sono ottimizzati e ScvO₂ è < 70%, considerare l'infusione di dobutamina, riferendosi ad una dose iniziale di 2.5 µg/kg/min, e riducendone la dose o sospendendola quando MAP è < 65 mmHg o FC è > 120 b/min.
- 3) Considerare, se non già in atto, sedazione e ventilazione meccanica se si verifica la necessità di ridurre il consumo di ossigeno in pazienti in cui l'ottimizzazione emodinamica non può ancora essere raggiunta.

Allegato 5 – Tabella / stima dimensione del campione

<i>ERRORE α (due code)</i>	<i>POTENZA</i>	<i>MORTALITÀ ATTESA gruppo controllo</i>	<i>RIDUZIONE MORTALITÀ ASSOLUTA</i>	<i>MORTALITÀ ATTESA gruppo trattamento</i>	<i>DIMENSIONE DEL CAMPIONE</i>
0.05	0.8	45.0	7.5	37.5	1345
0.05	0.8	45.0	7.4	37.6	1382
0.05	0.8	45.0	7.3	37.7	1421
0.05	0.8	45.0	7.2	37.8	1461
0.05	0.8	45.0	7.1	37.9	1504
0.05	0.8	45.0	7.0	38.0	1548
0.05	0.8	45.0	6.9	38.1	1594
0.05	0.8	45.0	6.8	38.2	1642
0.05	0.8	45.0	6.7	38.3	1692
0.05	0.8	45.0	6.6	38.4	1744
0.05	0.8	45.0	6.5	38.5	1799

Allegato 6 – Procedure per il consenso informato

Criteri generali

Secondo quanto indicato nel protocollo di studio e raccomandato a livello internazionale (Halperin H et al., *Circulation* 2007;116:1855-1863), i criteri di riferimento sul se e come attivare le procedure di informazione per pazienti che si trovano in condizioni clinicamente critiche devono essere quanto mai flessibili, così da assicurare il diritto del paziente da una parte all'informazione, e dall'altra alla non-esposizione ad una pressione stressante indebita. Le "équipe" assistenziali che partecipano allo studio dovranno perciò prevedere strategie informative mirate ai singoli casi.

Queste potranno andare:

- dalla semplice (e verosimilmente più frequente) sospensione della procedura, per evidente non-capacità del/la paziente di ascoltare-comprendere;
- alla eventuale comunicazione orale, in attesa di una successiva acquisizione di un consenso scritto;
- alla (verosimilmente occasionale) applicazione della "normale" procedura combinata di una informazione orale e scritta, confermata dalla firma del modulo ad hoc, in qualsiasi momento ciò possa essere garantito in condizioni di tranquillità, lucidità ed autonomia decisionale.

Si conferma per altro ciò che è ben noto ed acquisito sia nella normativa per la sperimentazione che a livello giuridico:

- a) la procedura di informazione-con-consenso per il/la paziente non è sostituibile né surrogabile con comunicazioni/assensi/dissensi di altri;
- b) la probabilità di avere un "rappresentante legale" è, per situazioni cliniche come quelle qui considerate, sostanzialmente inapplicabile;
- c) una informazione a parenti del/la paziente può essere considerata opportuna;
- d) è importante ricordare che, di fatto, i contenuti di questa sperimentazione, non corrispondono alla valutazione di "nuovi" interventi, ma alla valutazione comparativa formalizzata di pratiche che farebbero in questo caso parte delle possibili scelte assistenziali.

Modulo per il/la paziente

Sono stato informato dal medico curante (Dott. _____) del fatto che le/i pazienti ricoverati in questa Terapia Intensiva con una infezione grave (tecnicamente qualificata come “sepsi severa” o “shock settico”, di cui mi sono state spiegate le caratteristiche), entrano in un protocollo di ricerca che prevede la valutazione comparativa di due strategie di trattamento. Entrambe le strategie consistono in una infusione di liquidi che hanno come obiettivo quello di garantire al meglio il controllo della condizione circolatoria: in una delle strategie a confronto i liquidi contengono albumina, nell'altra delle sostanze chiamate cristalloidi. Mancano tuttavia studi che permettano di sapere se e quanto l'una sia preferibile all'altra, in termini di efficacia terapeutica.

Il progetto al quale mi è stato chiesto di partecipare si propone di studiare molte centinaia di pazienti attraverso una rete di reparti estesa su tutto il territorio nazionale, così da rendere disponibili dati sufficienti per valutare se e come una delle due terapie sia nel futuro da preferire. Sono stato informato che l'assistenza che mi sarà fornita – sia che venga assegnato al gruppo trattato con albumina che a quello trattato con cristalloidi – corrisponde ai migliori standard disponibili per la mia condizione, in quanto tutti i reparti partecipanti condividono un unico protocollo di assistenza aderente alle più aggiornate raccomandazioni internazionali, sia per quanto riguarda le procedure diagnostiche, che terapeutiche, che di monitoraggio strumentale e di laboratorio.

Mi è stato comunicato inoltre che:

- a) sono libero di ritirarmi dallo studio, che ha una durata massima di 28 giorni (o fino al momento in cui sono in cura in questo reparto), se e quando ciò sembrerà opportuno a me o alla persona a cui ho delegato le mie scelte;
- b) i miei dati personali saranno trattati in piena conformità con le regole che riguardano la confidenzialità medica e la privacy;
- c) il protocollo di ricerca è stato approvato ed è sostenuto economicamente dall'Agenzia Italiana per il farmaco, è stato ulteriormente approvato dai competenti Comitati Etici, e garantisce ai pazienti partecipanti una protezione assicurativa coerente con le modalità ed i livelli previsti per legge.

Nome in stampatello del paziente

Firma del paziente

Data della firma

Nome in stampatello dello sperimentatore

Firma dello sperimentatore

Data della firma

Allegato – Sintesi del protocollo di ricerca

La condizione clinica chiamata “sepsi severa” è caratterizzata dalla presenza di un’infezione talmente grave da provocare il danno di organi vitali.

Tra le tante procedure assistenziali e gli interventi terapeutici che fanno parte della gestione clinica di questa patologia, non è a tutt’oggi chiaro se il mantenimento dell’equilibrio emodinamico debba essere preferibilmente ricercato e mantenuto con l’infusione di soluzioni contenenti albumina (normale costituente delle proteine plasmatiche presenti nel nostro organismo) o con soluzioni che contengono sostanze equivalenti chiamate cristalloidi. La letteratura scientifica di questi ultimi anni ha prodotto, infatti, dati che non permettono di avere un’idea chiara, ed universalmente valida, sul se e quale dei due trattamenti sia migliore in termini di efficacia (riduzione del rischio di mortalità e di complicità di organi vitali), e di sicurezza (effetti indesiderati).

Quando ci si trova in questa condizione di “incertezza”, è oggi universalmente riconosciuto che il modo più responsabile per garantire una assistenza qualificata è quello di considerare tutte/i le/i pazienti che hanno la condizione clinica di interesse come soggetti da includere in un protocollo di ricerca. La metodologia di questa ricerca prevede che l’assegnazione delle/dei singoli/e pazienti all’uno o all’altro dei trattamenti su cui si è incerti non sia affidata al medico curante, ma sia decisa attraverso una procedura chiamata “randomizzazione”: le/i pazienti vengono via via assegnati in modo casuale all’uno o all’altro gruppo, così da avere alla fine una distribuzione delle/dei pazienti “bilanciata” tra i due gruppi. Ciò permette di produrre dati scientificamente affidabili sul confronto tra i due trattamenti.

Nel caso specifico di questo protocollo – approvato dall’Agenzia Italiana del Farmaco per la ricerca indipendente sui farmaci (studio #FARM6JS3R5), e dal Comitato Etico della Fondazione IRCCS – “Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena” di Milano, in qualità di Centro Coordinatore, nonché dal Comitato Etico della presente struttura – le procedure previste corrispondono strettamente a quelle che sono raccomandate per tutte/i le/i pazienti che hanno una condizione clinica come questa:

- a) somministrazione di antibiotici per “combattere” l’infezione in corso;
- b) utilizzo di farmaci e somministrazione di liquidi (soluzioni di albumina o soluzioni di “cristalloidi”) per sostenere la circolazione sanguigna;

- c) incannulamento di un vaso arterioso e di un vaso venoso centrale per il controllo in continuo della circolazione sanguigna e per la somministrazione di liquidi e farmaci;
- d) utilizzo di ossigeno in maschera o di un respiratore per sostenere la funzionalità respiratoria;
- e) uso di procedure radiologiche (come i Raggi X o la TAC) e di esami di laboratorio per meglio controllare e valutare l'evoluzione dell'infezione in corso;
- f) utilizzo di altre procedure rianimatorie per sostenere la funzionalità degli organi e apparati vitali compromessi.

Date le caratteristiche di gravità di questa situazione clinica, non sono prevedibili strettamente né la durata né l'andamento complessivo della degenza in Terapia Intensiva.

Proprio perché sono parte essenziale della assistenza di base della sua condizione, entrambi i trattamenti in studio dureranno fino al 28° giorno dal ricovero in Terapia Intensiva, o fino alla dimissione dalla Terapia Intensiva, se questa si verifica prima.

Se si desidera porre una domanda o un dubbio su un qualsiasi aspetto dello studio, è possibile rivolgersi al medico responsabile dello studio del reparto di Terapia Intensiva nel quale si trova ricoverata/o, che farà del suo meglio per fornirLe i chiarimenti necessari.

(Dott. _____; Tel.: _____).

Tutti i dati relativi ai pazienti inclusi nello studio vengono gestiti strettamente in accordo secondo quanto previsto dal Dlgs. 196/2003 relativo alla protezione dei dati personali.

In accordo con le condizioni relative ai protocolli di studio riconosciuti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (come corrispondenti alle caratteristiche previste nel DM 17/12/2004, GU 22/02/2005 N. 43), l'assicurazione delle/dei pazienti arruolati nello studio è parte integrante della copertura assicurativa complessiva della istituzione nella quale le/i pazienti stessi risultano ricoverati.