



PROTOCOLLO DI STUDIO

COMPACT-2

(COMbining Plasmafiltration and Adsorption Clinical Trial-2)

**Efficacia e sicurezza della CPFA ad alte dosi
(plasmafiltrazione associata ad adsorbimento)
nello shock settico in Terapia Intensiva**

CODICI: NCT01639664

progetto sperimentale

GiViTI

**(Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia
Intensiva)**

PROMOTORE: **GiViTI**

CENTRO COORDINATORE: **SC Anestesia Rianimazione-
Primario Dott. Sergio Livigni
Ospedale San Giovanni Bosco – Torino**

Versione 1.1

Ranica, 04 Gennaio 2013

Centro di Coordinamento GiViTI

Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare *Aldo e Cele Daccò*

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Villa Camozzi - Ranica (Bergamo)

SOMMARIO

1.	INTRODUZIONE	3
1.1	QUADRO GENERALE DI RIFERIMENTO E RAZIONALE DELLO STUDIO	3
1.2	IL GRUPPO GIVITI	4
1.3	LA CPFA.....	4
2.	OBIETTIVI DELLO STUDIO	4
3.	DISEGNO DELLO STUDIO	4
4.	CENTRI PARTECIPANTI.....	6
5.	POPOLAZIONE DELLO STUDIO.....	6
5.1	CRITERI DI INCLUSIONE	6
5.2	CRITERI DI ESCLUSIONE	6
6.	PIANO DELLO STUDIO E METODI	7
6.1	RECLUTAMENTO CENTRI.....	7
6.2	PROTOCOLLO DELLO STUDIO.....	7
6.2.1	<i>Braccio di controllo</i>	<i>7</i>
6.2.2	<i>Braccio sperimentale</i>	<i>7</i>
6.3	FOLLOW-UP	8
6.4	MONITORAGGIO DELLO STUDIO	8
7.	PARAMETRI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA	8
7.1	PRIMA VALUTAZIONE INTERMEDIA: FATTIBILITÀ.....	9
7.2	SECONDA VALUTAZIONE INTERMEDIA: ATTIVITÀ.....	9
7.3	ANALISI FINALE: EFFICACIA	9
7.4	PARAMETRI DI SICUREZZA	10
8.	CONSIDERAZIONI STATISTICHE E DATA MANAGEMENT	10
8.1	RAZIONALE PER LA DIMENSIONE DEL CAMPIONE	10
8.1.1	<i>Prima valutazione intermedia: fattibilità</i>	<i>10</i>
8.1.2	<i>Seconda valutazione intermedia: attività</i>	<i>11</i>
8.1.3	<i>Analisi finale: efficacia</i>	<i>11</i>
8.2	CONSIDERAZIONI SULLE ANALISI STATISTICHE	11
8.2.1	<i>Prima valutazione intermedia: fattibilità</i>	<i>11</i>
8.2.2	<i>Seconda valutazione intermedia: attività</i>	<i>11</i>
8.2.3	<i>Analisi finale: efficacia</i>	<i>12</i>
8.2.4	<i>Analisi secondarie.....</i>	<i>12</i>
8.2.5	<i>Analisi ad interim.....</i>	<i>12</i>
8.2.6	<i>Analisi per sottogruppi.....</i>	<i>12</i>
9.	EVENTI AVVERSI	12
9.1	DEFINIZIONI	12
9.2	MONITORAGGIO DEGLI EVENTI AVVERSI	13
10.	INTERRUZIONE DELLO STUDIO.....	13
10.1	USCITA DALLO STUDIO	13
10.2	INTERRUZIONE DELLA PARTECIPAZIONE DI UN CENTRO.....	13
10.3	INPUT DEI DATI	14
11.	CONSIDERAZIONI ETICHE	14
11.1	CONSENSO INFORMATO.....	14
11.2	CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI	15
12.	ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO	15
12.1	COMITATI	15
13.	REFERENZE.....	16

1. INTRODUZIONE

1.1 Quadro generale di riferimento e razionale dello studio

Lo shock settico è una condizione clinica grave caratterizzata da insufficienza cardio-circolatoria conseguente ad infezione. La mortalità ospedaliera dei pazienti affetti da shock settico nella casistica italiana del GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva) per l'anno 2010 è stata del 57.4% [1], in linea con le casistiche europee [2, 3].

Allo stato attuale si considera la sepsi come il risultato di un mancato equilibrio tra mediatori proinfiammatori e antiinfiammatori. Per questo motivo, uno degli obiettivi della terapia è quello di ristabilire la loro omeostasi [4]. Il razionale dell'utilizzo delle tecniche depurative extracorporee consiste proprio nella rimozione di un largo spettro di molecole, al fine di azzerare l'eventuale squilibrio fra diversi tipi di mediatori.

Una tecnica disponibile a questo proposito è la CPFA (coupled plasmafiltration adsorption) che prevede l'utilizzo di un sorbente dopo che è avvenuta la separazione tra plasma e sangue intero tramite un plasmafiltro. Il sorbente è costituito da una cartuccia di resina sintetica. Gli studi pre-clinici e clinici hanno mostrato risultati incoraggianti [5-7] che hanno portato il gruppo GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) ad avviare nel 2007 una sperimentazione clinica randomizzata, denominata COMPACT, per valutare l'efficacia e la sicurezza della CPFA nel trattamento dei pazienti con shock settico ricoverati in Terapia Intensiva. Lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di risultati negativi all'analisi ad interim. Nei 184 pazienti randomizzati non si è infatti osservato una differenza di mortalità ospedaliera fra il gruppo di controllo (44/93, 47.3%) e quello trattato con CPFA (41/91, 45.1%, $p=0.76$). L'analisi dei dati, tuttavia, ha mostrato la presenza di un numero elevato di violazioni del protocollo, nei termini di bassi volumi di plasma trattato. A questo proposito, l'analisi per sottogruppi prevista dal protocollo ha evidenziato che i pazienti trattati adeguatamente nei primi 3-5 giorni (almeno 0.18 l/kg/die di plasma filtrato) hanno avuto una mortalità significativamente più bassa dei controlli (10/33, 33.3%, OR 0.36, 95% CI 0.13-0.99). Questo importante risultato ha generato l'ipotesi secondo cui un adeguato trattamento con CPFA potrebbe effettivamente avere un effetto positivo sulla sopravvivenza dei pazienti. Va altresì precisato che la macchina per l'effettuazione della CPFA è stata recentemente aggiornata ed è ora in grado di utilizzare la anticoagulazione del circuito con citrato. Questo nuovo metodo consente una gestione molto più agevole del circuito con il conseguente raggiungimento di volumi di plasma trattato ben più elevati rispetto al sistema precedente, che utilizzava eparina [8-10].

Alla luce di questi dati, molti centri hanno proseguito ad utilizzare la CPFA nella loro pratica clinica, sebbene le evidenze disponibili non possano essere considerate soddisfacenti. Per questo motivo il GiViTI ha deciso di lanciare lo studio COMPACT-2, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza della CPFA, effettuata alle dosi emerse come potenzialmente efficaci dallo studio COMPACT, nel trattamento di pazienti con shock settico ricoverati in Terapia Intensiva.

1.2 Il gruppo GiViTI

Il GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) è una rete di Terapie Intensive italiane che ha iniziato la sua attività nel 1991. Lo scopo del gruppo è quello di promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e ad un più razionale uso delle risorse. Il GiViTI coinvolge attualmente circa 430 Terapie Intensive italiane.

Dal 2002 è a regime il cosiddetto progetto Margherita sulla valutazione continua della performance delle TI. Tutte le informazioni, registrate su un apposito software, sono corredate dalla rispettiva definizione, in modo da garantire la massima confrontabilità fra le diverse TI. Viene inoltre effettuata in tempo reale la revisione automatica della qualità delle informazioni raccolte. Infine, grazie ad una struttura modulare, il software permette di integrare facilmente la raccolta dati di base (il "core" della margherita) con raccolte dati specifiche per progetti di ricerca particolari (i "petali" della margherita). In tal modo il software diventa uno strumento che promuove sia l'efficienza sia la qualità del lavoro di ricerca del reparto.

1.3 La CPFA

La CPFA è un metodo specifico di trattamento per la sepsi che consiste nell'utilizzo di:

1. un plasmafiltra (polyethersulfone 0.45 m²)
2. un emofiltro (polyethersulfone 1,4 m²)
3. una cartuccia (contenente circa 140 ml di resina polisterinica idrofobica)

Il kit utilizzato viene montato sulla macchina Belco "Amplia" (Belco Mirandola, Italia). Il trattamento prevede la separazione del plasma dal sangue intero con l'adsorbimento dal plasma su resina delle citochine e dei mediatori e un secondo passaggio di purificazione attraverso l'emofiltro.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è chiarire se l'applicazione della CPFA ad alte dosi, ossia garantendo un elevato volume di plasma trattato, in aggiunta alla pratica clinica corrente, ha o meno la capacità di ridurre la mortalità ospedaliera del paziente con shock settico ricoverato in Terapia Intensiva.

Obiettivo secondario è la risoluzione dello shock settico, espressa attraverso lo svezzamento dai farmaci vasoattivi, e la riduzione della lunghezza di degenza in Terapia Intensiva.

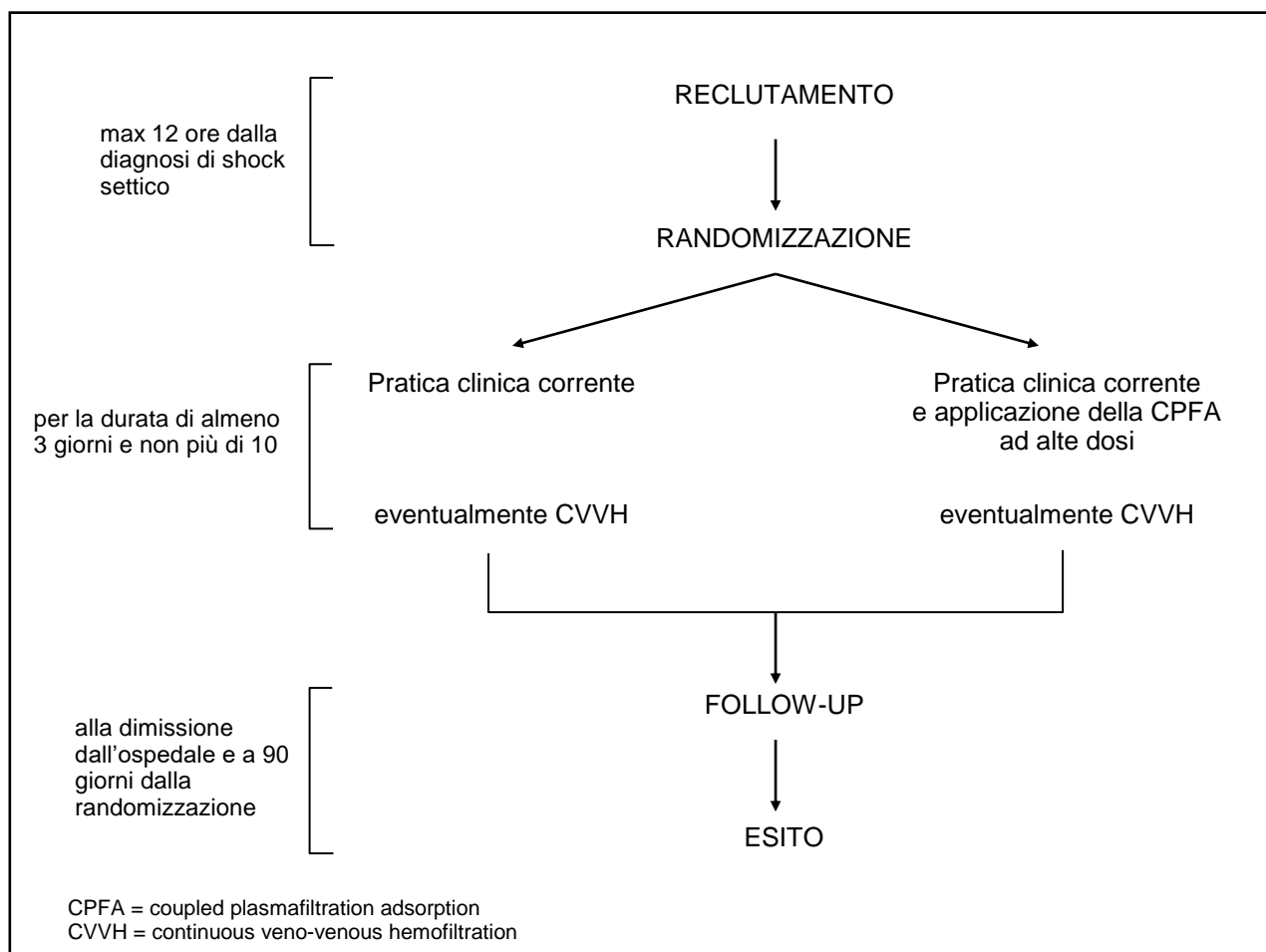
3. DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio verrà condotto secondo la metodologia della sperimentazione clinica multicentrica controllata randomizzata adattativa. I pazienti eleggibili saranno randomizzati a due bracci: pratica clinica corrente per il

trattamento dello shock settico (braccio di controllo) e pratica clinica corrente associata a CPFA ad alte dosi (braccio sperimentale).

Lo schema dello studio è illustrato nella figura 1:

Figura 1.



- Periodo di reclutamento centri: al fine di garantire il miglior trattamento possibile ai pazienti che entreranno nella sperimentazione verrà organizzato un corso di aggiornamento sul trattamento dello shock settico, sull'utilizzo delle tecniche di depurazione extracorporea nel paziente critico e sulla CPFA ad alte dosi con citrato in particolare.
- Periodo di studio: i pazienti eleggibili verranno identificati ed arruolati nello studio. Essi dovranno seguire il trattamento assegnato secondo quanto previsto dal protocollo. Nel caso di un secondo episodio di shock settico, dovrà essere mantenuto il braccio di assegnazione iniziale.
- Follow-up: verranno registrati i dati sulle condizioni cliniche dei pazienti reclutati, nonché il loro stato vitale alla dimissione dall'ospedale (inteso come ultimo ospedale di degenza nel caso il paziente venga dimesso presso un'altra struttura ospedaliera) e a 90 giorni dalla randomizzazione.

d) Disegno adattativo: si prevedono due momenti intermedi di valutazione dei risultati, che saranno propedeutici alla prosecuzione dello studio, basati su indicatori differenti. Il primo valuterà la reale fattibilità del protocollo, il secondo l'efficacia su indicatori intermedi.

4. CENTRI PARTECIPANTI

Lo studio è rivolto alle Terapie Intensive iscritte al gruppo GiViTI che già utilizzino regolarmente la CPFA nei pazienti con shock settico. Dal momento che lo studio si configura come una ricerca spontanea, organizzata dal gruppo indipendente GiViTI, non sarà possibile rimborsare i centri per la loro partecipazione, ne' fornire loro il materiale di consumo. Per questo motivo lo studio viene riservato ai soli centri che, sulla base dei pur promettenti (sebbene non definitivi) dati di letteratura, dei risultati dello studio COMPACT e della loro specifica esperienza, abbiano deciso di utilizzare la CPFA sui pazienti con shock settico. In altre parole, con questo studio si chiede ai centri che hanno ritenuto le evidenze sull'efficacia della CPFA sufficienti per giustificare l'impiego nella pratica corrente, di utilizzare tale metodica all'interno di un protocollo sperimentale dal quale si possa derivare una solida conoscenza sulla sua reale efficacia.

5. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

5.1 Criteri di inclusione

L'inclusione nello studio è prevista per tutti i pazienti che all'ammissione in Terapia Intensiva o durante la degenza in TI presentino uno stato di shock settico, definito secondo i criteri riportati in letteratura [11, 12] e illustrati nell'allegato 1. I pazienti saranno considerati eleggibili solo se il tempo fra la diagnosi di shock settico e la possibilità di iniziare la CPFA non sia superiore a 12 ore.

5.2 Criteri di esclusione

I pazienti con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche non saranno inclusi nello studio:

- età inferiore a 14 anni
- gravidanza in atto
- presenza di un processo patologico che implica una sopravvivenza attesa inferiore a 90 giorni, secondo giudizio clinico (es. tumore metastatico)
- presenza di una controindicazione relativa o assoluta alle tecniche di depurazione extracorporea
- ammissione da un'altra Terapia Intensiva nella quale il paziente sia rimasto per più di 24 ore
- mancato consenso

6. PIANO DELLO STUDIO E METODI

6.1 Reclutamento centri

Il protocollo verrà presentato e discusso con tutti i centri che si saranno resi disponibili alla partecipazione. Verrà contestualmente organizzato un corso sugli aspetti teorici e pratici della diagnosi e trattamento dello shock settico, nonché sulla tecnica della CPFA ad alte dosi con citrato.

6.2 Protocollo dello studio

I pazienti eleggibili verranno identificati all'ammissione o durante la degenza in Terapia Intensiva e randomizzati. Per ciascuno di essi dovranno essere raccolti i dati basali mediante l'utilizzo del software MargheritaProsafe. Verrà inoltre sviluppato un apposito modulo del software MargheritaProsafe (Petal COMPACT-2), per la raccolta dati specifica di questo studio.

La randomizzazione sarà gestita direttamente dal software in linea con le procedure operative standard (SOP - *standard operating procedures*) del GiViTI.

6.2.1 Braccio di controllo

I pazienti randomizzati al braccio di controllo saranno trattati secondo la pratica clinica corrente del reparto. E' tuttavia escluso l'utilizzo di emofiltrazione continua veno-venosa (CVVH) ad alti flussi

6.2.2 Braccio sperimentale

I pazienti randomizzati al braccio sperimentale saranno trattati secondo la pratica clinica corrente del reparto con l'aggiunta del trattamento con CPFA ad alte dosi. Per CPFA ad alte dosi si intende che la dose minima di plasma processato per ciascun giorno di trattamento non dovrà essere minore di 0.2 L/Kg/die.

Il trattamento con CPFA dovrà essere iniziato il prima possibile e comunque non oltre le 12 ore dalla comparsa di shock settico. Verrà applicato, in modo intermittente, per il tempo necessario a raggiungere l'obiettivo minimo di volume di plasma trattato, seguito eventualmente da CRRT nei pazienti con insufficienza renale. In ogni caso, la durata di trattamento non dovrà essere inferiore a dieci ore al giorno. La CPFA dovrà essere ripetuta per un minimo di 3 e un massimo di 10 giorni consecutivi successivi alla randomizzazione. Il protocollo prevede la sospensione dopo il terzo trattamento nel caso il paziente non sia più in stato di shock, definito secondo i criteri riportati più avanti nel protocollo e nel manuale operativo.

In caso di ricovero pomeridiano o notturno il trattamento di CPFA del secondo giorno verrà anticipato in modo da evitare ulteriori trattamenti notturni.

La CPFA dovrà essere effettuata mantenendo il flusso sangue fra 150 e 220 ml/min, mentre il flusso plasmatico deve essere controllato da una frazione di filtrazione variabile dal 10 al 22% del flusso ematico.

Più in specifico, la frazione di filtrazione dovrà iniziare al 10% per al massimo un'ora, periodo di maggiore emocoagulazione, e aumentare progressivamente in base alle pressioni transcartuccia al 12%, 15% e infine al 22%, come illustrato in dettaglio nel manuale operativo.

Per l'anticoagulazione del circuito verrà raccomandato l'uso del citrato, secondo il protocollo presentato nel manuale operativo. La soluzione di reinfusione, sterile ed apirogena, viene indicata nel manuale operativo.

Tutti i fluidi devono essere somministrati a temperatura ambiente. Durante il trattamento si può osservare una riduzione della temperatura corporea del paziente che deve essere mantenuta entro limiti fisiologici e, comunque, superiore a 35°C.

6.3 Follow-up

Il follow-up clinico inizia dal giorno della randomizzazione e prosegue fino alla dimissione dalla Terapia Intensiva. Nel corso della degenza in TI verrà registrato giornalmente il valore del SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) [13], ulteriori parametri necessari a valutare la funzionalità dei vari apparati, nonché le informazioni relative all'applicazione della CPFA. Lo stato vitale verrà rilevato alla dimissione dalla Terapia Intensiva, alla dimissione dall'ospedale e a 90 giorni dalla randomizzazione. Per i pazienti dimessi presso un'altra struttura ospedaliera, il follow-up proseguirà fino alla dimissione dall'ultimo ospedale di degenza.

6.4 Monitoraggio dello studio

Durante il periodo di studio verrà organizzato almeno un incontro plenario all'anno con tutti i centri partecipanti. I centri verranno tutti visitati almeno due volte all'anno; le visite saranno più frequenti nel caso in cui il tasso di reclutamento risultasse inferiore all'atteso o si verificasse un alto numero di violazioni del protocollo. Sarà attivo un numero telefonico, operativo 24 ore su 24, per qualsiasi tipo di problema relativo al protocollo. Inoltre, un intensivista e un nefrologo esperti saranno disponibili per visite ad hoc in caso di problemi non risolvibili telefonicamente.

I dati saranno monitorati centralmente dal Centro di Coordinamento GiViTI, secondo le proprie SOP. Ogni dubbio relativo ai dati ricevuti sarà discusso e risolto con i centri.

7. PARAMETRI DI EFFICACIA E DI SICUREZZA

In accordo con il rationale dello studio, ci si aspetta una minore mortalità nei pazienti trattati con CPFA ad alte dosi, rispetto ai pazienti trattati secondo la normale pratica clinica.

Dal momento che nello studio COMPACT solo in un terzo dei casi si è riusciti a raggiungere le dosi potenzialmente efficaci previste per il presente protocollo, è importante assicurarsi della reale fattibilità della procedura. Per questo motivo, nonostante i dati di letteratura siano rassicuranti a questo proposito quando si utilizza il citrato per la scoagulazione del circuito, si è deciso di prevedere una valutazione intermedia di fattibilità, propedeutica alla prosecuzione dello studio.

Inoltre, considerando che i risultati dello studio COMPACT sono stati complessivamente negativi, si è deciso di condizionare la prosecuzione dello studio anche alla dimostrazione dell'attività della metodica su indicatori clinici intermedi.

Lo studio verrà quindi condotto secondo lo schema adattativo, in cui si prevedono due momenti intermedi di valutazione dei risultati, che determineranno il proseguimento o meno della randomizzazione. Se lo studio supererà entrambe queste valutazioni intermedie, l'arruolamento verrà proseguito fino al raggiungimento della dimensione prevista per l'analisi di mortalità.

Alla luce di queste considerazioni, sono stati scelti i seguenti end-point primari e secondari, per i diversi passi intermedi di valutazione.

7.1 Prima valutazione intermedia: fattibilità

Obiettivo di questa valutazione intermedia è stabilire la reale fattibilità del protocollo di studio.

Endpoint primario

- Percentuale di pazienti in cui si è riusciti a mantenere un volume di plasma trattato con CPFA superiore a 0.2 L/kg al giorno, per almeno 3 giorni.

Lo studio verrà continuato solo se questa percentuale sarà superiore all'80%.

7.2 Seconda valutazione intermedia: attività

Obiettivo della seconda analisi intermedia è valutare la reale attività della CPFA ad alte dosi. Fatto salvo l'obiettivo finale di dimostrare l'efficacia di questa metodica nel ridurre la mortalità dei pazienti, ci si vuole qui assicurare che la CPFA ad alte dosi aumenti la probabilità di uscire dallo shock settico, condizione necessaria alla riduzione di mortalità.

Endpoint primario

- Giorni liberi da shock nei primi 15 giorni dopo la randomizzazione.

Per stato di shock si intende un punteggio dello score SOFA cardiaco (Sequential Organ Failure Assessment) [14] superiore a 2 oppure la presenza contemporanea di un valore dei lattati > 4 mmol/L e di ScvO₂ < 50% [15]. Scegliendo come indicatore il periodo libero da shock nei primi 15 giorni in luogo dei giorni con effettiva presenza di shock si evita il fenomeno paradossale secondo cui un paziente deceduto precocemente (quindi con pochi giorni di shock) verrebbe considerato alla stregua di un paziente migliorato e uscito precocemente dallo stato di shock.

Lo studio verrà continuato solo se la CPFA ad alte dosi sarà stata in grado di aumentare di almeno 4 giorni il periodo libero da shock nei primi 15 giorni.

7.3 Analisi finale: efficacia

L'analisi finale dello studio sarà volta a verificare l'efficacia della CPFA ad alte dosi nel ridurre la mortalità dei pazienti. Solo in questa fase verranno anche presi in considerazione endpoint secondari e una analisi per sottogruppi.

Endpoint primario

- Mortalità alla dimissione dall'ultimo ospedale per acuti di degenza dei pazienti.

L'indicatore di esito più corretto per le sperimentazioni sui pazienti settici è ancora oggetto di dibattito. La maggior parte degli studi adottano la mortalità a 28 giorni, sebbene questo indicatore sia considerato insoddisfacente. La mortalità attribuibile alla sepsi si protrae molto dopo l'inizio del processo patologico e dopo 28 giorni molti pazienti non sono ancora usciti dalla fase acuta della malattia. D'altro canto, prolungare eccessivamente il follow-up espone al problema della diluizione del fenomeno, attraverso l'inclusione di cause di morte differenti. La nostra scelta è stata quella di considerare la mortalità alla dimissione dall'ultimo ospedale per acuti di degenza. Il razionale di questa scelta si basa sul fatto che un paziente viene dimesso dall'ospedale quando la condizione che ha causato il ricovero o lo ha prolungato è stata superata e il paziente non richiede più cure aggressive, specializzate e interdisciplinari. In altre parole, il nostro obiettivo è di valutare se la CPFA ad alte dosi è in grado di aiutare il paziente a uscire dalla fase acuta dello shock settico.

Endpoint secondari

- Mortalità entro i primi 90 giorni dalla randomizzazione. Con questo indicatore si vuole valutare se gli eventuali benefici dimostrati a breve termine (dimissione ospedaliera) si mantengono anche successivamente.
- Giorni trascorsi fuori dalla Terapia Intensiva entro i primi 30 giorni dalla randomizzazione. Con questo indicatore si vuole valutare se il trattamento con CPFA riduce la complessità assistenziale di questi pazienti.

Analisi per sottogruppi

Verrà effettuato il confronto della mortalità alla dimissione dall'ultimo ospedale fra il gruppo controllo e 2 sottogruppi mutuamente esclusivi: i pazienti che hanno iniziato il trattamento con CPFA entro 6 ore dall'insorgenza di shock settico e quelli che lo hanno iniziato dopo tale limite.

7.4 Parametri di sicurezza

In termini di sicurezza e tollerabilità verrà effettuata una valutazione degli eventi avversi, così come definiti in sezione 9.

8. CONSIDERAZIONI STATISTICHE E DATA MANAGEMENT

8.1 Razionale per la dimensione del campione

8.1.1 Prima valutazione intermedia: fattibilità

Come sancito nel paragrafo sui parametri di efficacia, lo studio verrà continuato solo se in più dell'90% dei pazienti si sarà riusciti a mantenere il volume di plasma trattato richiesto dal protocollo. Per tener conto della variabilità casuale delle stime, ovvero degli intervalli di confidenza delle percentuali, saranno considerati i seguenti criteri per proseguire lo studio:

- Dopo i primi 20 pazienti trattati con CPFA, almeno 13 (95%CI: 44-86%) dovranno aver raggiunto il volume di plasma previsto
- Dopo i primi 30 pazienti trattati con CPFA, almeno 22 (95%CI: 58-89%) dovranno aver raggiunto il volume di plasma previsto
- Dopo i primi 50 pazienti trattati con CPFA, almeno 39 (95%CI: 66-90%) dovranno aver raggiunto il volume di plasma previsto

8.1.2 Seconda valutazione intermedia: attività

Nello studio COMPACT, il numero di giorni senza shock nei primi 15 giorni dopo la randomizzazione è risultato essere pari a 8.2 nel gruppo controllo (DS 5.7). Un campione di 166 pazienti (83 per gruppo) è necessario per avere un potere del 80% di trovare significativa una differenza di 2.5 giorni (ovvero un aumento relativo del 30% nel gruppo sperimentale, da una media di 8.2 giorni a una media di 10.7, con DS di 5.7) nell'endpoint primario, con un livello di significatività (errore alfa) di 0.05, usando il test t a due code.

8.1.3 Analisi finale: efficacia

Applicando i risultati emersi dallo studio COMPACT, la mortalità ospedaliera attesa nel gruppo di controllo risulta essere del 47%, mentre nel gruppo trattato con CPFA ad alte dosi del 32%. Per avere una potenza del 80% di cogliere una simile differenza e accettando un tasso di errore di I tipo (alfa) del 5%, sono necessari 332 soggetti. Aumentando di circa il 5% questa stima, al fine di compensare eventuali problemi di adesione al protocollo, dovranno essere randomizzati circa 350 pazienti.

Applicando i criteri di eleggibilità ai dati GiViTI, si può calcolare che, con 15 Terapie Intensive partecipanti, il tempo necessario a reclutare una casistica di 350 pazienti con shock settico dovrebbe aggirarsi intorno a tre anni.

8.2 Considerazioni sulle analisi statistiche

Le analisi statistiche verranno condotte dal Centro di Coordinamento.

Le analisi intermedie saranno realizzate unicamente per "intenzione al trattamento", mentre quelle finali prenderanno in considerazione anche quelle definite per "adesione al protocollo".

8.2.1 Prima valutazione intermedia: fattibilità

In questa fase verrà unicamente calcolata la percentuale dei pazienti trattati con CPFA per i quali si sarà riusciti a mantenere il volume di plasma trattato richiesto dal protocollo. La percentuale sarà corredata dagli intervalli di confidenza calcolati attraverso il metodo esatto della distribuzione binomiale.

8.2.2 Seconda valutazione intermedia: attività

Il numero di giorni senza shock nei primi 15 giorni dopo la randomizzazione verrà confrontato fra i due gruppi attraverso il test non parametrico U di Mann-Withney o il test parametrico t di Student.

8.2.3 Analisi finale: efficacia

L'analisi principale confronterà la mortalità ospedaliera con il test chi-quadrato di Pearson e sarà condotta tenendo conto dell'intenzione al trattamento. L'analisi per adesione al protocollo verrà eseguita unicamente allo scopo di valutare l'impatto sui risultati di eventuali violazioni del protocollo. Nel caso in cui si riscontrasse un importante sbilanciamento al momento della randomizzazione fra i due gruppi di studio rispetto a potenziali fattori prognostici, verrà utilizzato il modello di regressione logistica multivariata per aggiustare tali sbilanciamenti.

8.2.4 Analisi secondarie

Le analisi secondarie verranno condotte utilizzando il test t di Student o il test U di Mann-Whitney per il confronto dei giorni trascorsi fuori dalla Terapia Intensiva entro i primi 30 giorni dalla randomizzazione. Verranno utilizzate le curve di sopravvivenza, costruite con il metodo di Kaplan-Meier, per valutare la durata di sopravvivenza entro 90 giorni. Per confrontare le curve, verrà eseguito il test log-rank a due code con $\alpha = 5\%$. L'aggiustamento per eventuali variabili confondenti verrà effettuato utilizzando il modello di Cox.

8.2.5 Analisi ad interim

Verrà effettuata una sola analisi ad interim sulla mortalità ospedaliera adottando il test del chi-quadrato di Pearson, una volta arruolati 166 pazienti. Lo studio verrà interrotto per efficacia se sarà soddisfatto il criterio di Haybittle-Peto per correggere il problema dei confronti ripetuti. In particolare, una eventuale differenza verrà considerata significativa solo se il valore di p del test sarà inferiore a 0.01.

Viceversa lo studio verrà interrotto per futilità all'analisi ad interim nel caso il valore del *conditional power* di avere un risultato positivo terminando lo studio, calcolato sotto l'ipotesi di efficacia utilizzata per il calcolo della numerosità campionaria, fosse inferiore al 10%.

8.2.6 Analisi per sottogruppi

Le analisi per sottogruppo verranno condotte sulla sola mortalità ospedaliera attraverso il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher.

9. EVENTI AVVERSI

9.1 Definizioni

Nell'ambito della Terapia Intensiva, l'incidenza di eventi critici durante la degenza è per definizione elevata. Alla luce di questo, e considerando anche la natura degli interventi confrontati, si intenderà come evento avverso qualsiasi evento che è espressione di un peggioramento o di un potenziale peggioramento del benessere del paziente ed è probabilmente correlato all'intervento sperimentale (vedi allegato 2). Esso si può manifestare anche come valore di laboratorio anormale.

Tutti gli eventi avversi seri probabilmente correlati all'intervento sperimentale saranno registrati e classificati secondo quanto riportato nella sezione 9.2.

9.2 Monitoraggio degli eventi avversi

Tutti i pazienti che manifesteranno un evento avverso serio come sopra descritto, dovranno essere monitorati fino a che i sintomi non saranno scomparsi, o i valori di laboratorio anormali non saranno rientrati nella norma, o fino a che non vi sia una soddisfacente spiegazione dei cambiamenti osservati, o fino al sopraggiungere della morte. In quest'ultimo caso dovrebbe essere fornito il referto del patologo, laddove possibile.

Tutti gli eventi avversi dovranno essere registrati su un'apposita scheda, nella quale verranno segnalati: tipo di evento avverso, stima della severità (lieve, moderata, grave), data e ora dell'occorrenza, durata o data della scomparsa, interventi effettuati, valutazione della causalità.

Il Centro di Coordinamento fornirà copie di tutti questi rapporti al Comitato Esterno per il Monitoraggio dei Dati.

Non sono previste procedure di registrazione particolari per gli eventi avversi non seri.

Il Centro di Coordinamento invierà ai centri coinvolti nello studio e ai rispettivi Comitati Etici regolari aggiornamenti sugli eventi avversi registrati.

10. INTERRUZIONE DELLO STUDIO

10.1 Uscita dallo studio

I pazienti devono interrompere il trattamento previsto dallo studio per una qualsiasi delle seguenti ragioni:

- occorrenza di eventi avversi seri correlati al trattamento
- rifiuto da parte del paziente a proseguire il protocollo
- il clinico ritiene che sia nel migliore interesse del paziente interrompere il trattamento

La ragione e la data dell'uscita dallo studio devono essere documentate. I centri dovranno comunque seguire tutti i pazienti randomizzati come previsto dal follow-up.

10.2 Interruzione della partecipazione di un centro

La partecipazione di un qualsiasi centro allo studio può essere interrotta prematuramente per una delle seguenti ragioni:

- alto tasso di non aderenza al protocollo
- incapacità di randomizzare alcun paziente per 3 mesi consecutivi dall'inizio del progetto

La decisione relativa all'interruzione prematura di un centro, verrà presa dal Comitato Scientifico.

10.3 Input dei dati

La raccolta dati verrà effettuata attraverso l'impiego del software MargheritaPROSAFE, fornito gratuitamente ai centri partecipanti. Sarà predisposto un apposito modulo (petalo COMPACT-2) per i dati specificamente richiesti dallo studio.

11. CONSIDERAZIONI ETICHE

Lo studio sarà condotto in accordo con quanto previsto dalle Good Clinical Pratiche (Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee-guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"). L'eticità di una randomizzazione a strategie diverse di trattamento è basata sulla serietà e l'autonomia della discussione del rationale dello studio da parte dei clinici partecipanti, che ritengono di fornire in tal modo il meglio della loro conoscenza ai pazienti. Il protocollo di studio sarà sottoposto per l'approvazione ai competenti Comitati Etici locali.

Un monitoraggio continuo dello studio, con particolare attenzione al profilo di sicurezza del trattamento in studio, verrà effettuato ad opera del Centro di Coordinamento che è responsabile della gestione complessiva dello studio stesso per quanto riguarda:

1. i contatti con i centri partecipanti;
2. il monitoraggio di qualità;
3. la computerizzazione e l'elaborazione dei dati;
4. l'analisi statistica dei risultati.

11.1 Consenso informato

Prima dell'arruolamento nello studio tutti i pazienti dovranno essere informati circa gli scopi, le procedure e i rischi correlati con lo studio. E' stato all'uopo messo a punto un modulo, sottomesso anch'esso per l'approvazione ai competenti Comitati Etici, che dovrà essere consegnato al paziente prima dell'arruolamento nello studio e che dovrà, dallo stesso paziente, essere firmato solo quando tutti gli eventuali dubbi circa le informazioni ricevute saranno stati chiariti (allegato 3).

Nel caso in cui il paziente non sia in grado di dare il proprio consenso, si seguiranno le raccomandazioni espresse dal Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri contenute nel documento dal titolo 'La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza.' e pubblicato il 16 Ottobre 2012.

In particolare si sottolineano le raccomandazioni contenute ai punti d, e, f delle conclusioni al documento stesso, qui di seguito riportate:

Il CNB:

[omissis]

d) ritiene che a fronte di adulti incapaci o di minori il consenso alla sperimentazione clinica possa essere dato dal rappresentante legale o in mancanza di questo da altri soggetti individuati dal legislatore, secondo criteri già adottati in altre circostanze che vedono coinvolta la salute dei soggetti;

e) ritiene necessario, per quanto possibile, tenere conto della volontà favorevole o contraria in precedenza espressa dal paziente in modo formale e controllabile (ad es. attraverso il fascicolo sanitario elettronico) in merito ad una eventuale sperimentazione e ritiene altresì necessario il criterio del "consenso differito" dato dal paziente, qualora riprenda la capacità di esprimere un consenso informato, o dal rappresentante legale qualora persista l'incapacità;

f) nel caso in cui non sia comunque possibile ottenere il consenso in tempo utile dai soggetti sopra indicati o verificarne le volontà pregresse, il CNB ritiene necessario affidare al medico o all'equipe medica la decisione di includere pazienti nella sperimentazione di nuovi trattamenti, attenendosi questi scrupolosamente alle condizioni, misure e tecniche descritti nel protocollo approvato dal Comitato Etico istituito ad hoc.

11.2 Consenso al trattamento dei dati personali

In ottemperanza alle disposizioni di legge in materia di trattamento dei dati personali (decreto legislativo 196/03), i pazienti verranno informati circa le modalità di trattamento dei dati raccolti nel corso dello studio, nonché l'identità del titolare del trattamento stesso. Verrà loro chiesto il consenso scritto ad utilizzare i suddetti dati secondo quanto previsto dalla legge.

12. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio verrà coordinato centralmente dal Centro di Coordinamento del GiViTI presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Villa Camozzi – 24020 Ranica (Bergamo). I responsabili dello studio e il comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa. Il comitato esterno di monitoraggio riceverà rapporti periodici sul reclutamento dei pazienti di ogni singolo centro, sulla qualità dei dati raccolti in ogni singolo centro, sui dati di sicurezza e tossicità, nonché i risultati dell'analisi ad interim. Il comitato esterno di monitoraggio ha facoltà di chiedere analisi anticipate o qualsiasi altra informazione relativa alla conduzione dello studio.

12.1 Comitati

Responsabili del progetto

Dott. **Guido Bertolini**
Lab. Epidemiologia Clinica, Istituto "Mario Negri"
Ranica (BG)

Dott. **Sergio Livigni**
SC Anestesia e Rianimazione
Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Comitato Scientifico

Prof. **Giuseppe Remuzzi**
Istituto "Mario Negri"
Ranica (BG)

Dott. **Marco Pozzato**
SC Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Dott.sa **Fiorenza Ferrari**
SC Anestesia e Rianimazione
Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Dott. **Filippo Mariano**
SC Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera CTO-MARIA ADELAIDE

Analisi statistiche

Dott.sa **Carlotta Rossi**
Lab. Epidemiologia Clinica, Istituto "Mario Negri"
Ranica (BG)

Comitato Esterno di Monitoraggio

Prof. **Mervyn Singer**
Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine
University College London, UK

Dott. **Frank Bloos**
Friedrich-Schiller-University
Dept of Anaesthesiology and Intensive Care
Jena, Germany

Dott. **Rafael Kaps**
Intensive Care Unit
Regional Hospital of Novo Mesto, Slovenia

13. REFERENZE

1. Rossi, C., L. Nava, and G. Bertolini, *Progetto Margherita, Promuovere la ricerca e la valutazione in Terapia Intensiva. Rapporto 2010*. 2011, Bergamo: Ed. Sestante.
2. Alberti, C., et al., *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study*. Intensive Care Med, 2002. **28**(2): p. 108-21.
3. Annane, D., et al., *Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(2): p. 165-72.
4. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med, 2003. **348**(2): p. 138-50.
5. Tetta, C., et al., *Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock*. Crit Care Med, 2000. **28**(5): p. 1526-33.
6. Ronco, C., et al., *A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock*. Crit Care Med, 2002. **30**(6): p. 1250-5.
7. Formica, M., et al., *Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock*. Intensive Care Med, 2003. **29**(5): p. 703-8.
8. Pozzato, M., et al., *Safety and efficacy of citrate anticoagulation in septic shock patients treated with coupled plasma filtration adsorption (CPFA)*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22 - Congress Proceeding**: p. 605A.
9. Mariano, F., et al., *Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: Success and Limits*. International Journal of Nephrology, 2011. **2011**.
10. Zhang, Z. and N. Hongying, *Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy*. Intensive Care Med, 2012. **38**(1): p. 20-8.

11. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
12. Bone, R.C., 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): p. 1644-55.
13. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
14. Vincent, J.L., 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): p. 1793-800.
15. Antonelli, M., et al., *Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006*. Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 575-90.