

## **PROTOCOLLO DELLO STUDIO**

**# 14 Maggio 2008**

**Titolo del progetto:**

**STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO DI ANALISI DI  
MORTALITA' E FATTORI DI RISCHIO IN PAZIENTI AFFETTI DA EDEMA  
POLMONARE ACUTO CARDIOGENO**

**Investigatore Principale:**

Dott. Roberto Cosentini

UO, Medicina d'Urgenza, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore POMARE, Milano

## **TABELLA DEI CONTENUTI**

1. Background e Razionale.....	pag 3
--------------------------------	-------

2. Obiettivi.....	pag 4
3. Descrizione generale dello studio.....	pag 4
4. Raccolta dati.....	pag 5
5. Trattamento dei dati.....	pag 6
6. Comitato Etico.....	pag 6
7. Bibliografia.....	pag 6

## **1. Background e razionale**

L'insufficienza respiratoria acuta (IRA) in corso di edema polmonare acuto cardiogeno (EPAc) rappresenta un'emergenza che pone il paziente a rischio di vita. In una alta percentuale dei casi, l'approccio ai pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno avviene,

in prima istanza, in Pronto Soccorso. Pur massimalizzando la terapia medica, la mortalità per EPAC non è affatto trascurabile.

L'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione ottenuta attraverso CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) o BiLevel, in aggiunta alla terapia medica standard (TMS), risulta essere trattamento sicuro ed efficace, in termini di riduzione della mortalità e di necessità di terapia ventilatoria invasiva. Questo è dimostrato da diverse metanalisi su circa 20 anni di trial randomizzati controllati. Recenti linee guida nazionali ed internazionali, elaborate da società sia respiratorie che cardiologiche, considerano la ventilazione meccanica non invasiva (NIV) come essenziale nel trattamento dell'IRA sostenuta da EPAC.

L'utilizzo della CPAP e della BiLevel come terapia dell'EPAC si è progressivamente diffuso negli ultimi anni nella realtà clinica quotidiana non solo dei reparti di terapia intensiva (medica, coronarica) e di medicina d'urgenza, ma anche dei reparti di medicina interna, cardiologia e pneumologia. Alla luce di ciò, risulta necessario saper riconoscere i pazienti con EPAC trattati con NIV (ventilazione non invasiva) che sono a maggior rischio di andare incontro ad una prognosi infausta con lo scopo di monitorizzare più da vicino questi pazienti e trattarli più aggressivamente ricorrendo alla ventilazione meccanica invasiva.

Una analisi su un database retrospettivo di circa 450 pazienti consecutivi con EPAC trattati con CPAP è stata condotta nel Pronto Soccorso della Fondazione Policlinico negli ultimi quattro anni. Un'analisi di regressione univariata e multivariata ha permesso, per la prima volta in letteratura, di individuare le variabili predittive di mortalità in questi pazienti.

L'individuazione di queste variabili ha condotto all'elaborazione di un semplice punteggio di gravità applicabile al letto del paziente (BACH score). Questo punteggio permette di predire il rischio di mortalità già dopo pochi minuti dall'inizio della ventilazione con CPAP, usufruendo di semplici dati demografici, clinici e laboratoristici. Il BACH score utilizza due parametri clinici e due parametri strumentali facilmente registrabili nel Dipartimento di Emergenza: la pressione arteriosa (Blood pressure), l'età (Age), la presenza di ipocapnia (HypoCapnia) e i valori di emoglobina (Hemoglobin).

## 2. Obiettivi

L'obiettivo primario di questo studio prospettico multicentrico e' quello di definire il corrente trattamento dei pazienti ospedalizzati con EPAC. La registrazione di rilievi clinici e laboratoristici al momento dell'ingresso in Pronto Soccorso saranno utilizzati al fine di studiare la mortalità come outcome primario e fattori di rischio di mortalità registrati all'ingresso. Obiettivo secondario sarà quello di validare prospetticamente nei pazienti con EPAC trattati con CPAP il BACH score.

## 3. Descrizione generale dello studio

Studio prospettico osservazionale multicentrico condotto in pazienti che si presenteranno nel Pronto Soccorso degli ospedali italiani sopraindicati con diagnosi di edema polmonare acuto cardiogeno (EPAC) dal 1 Ottobre 2008 al 30 Settembre 2010.

### 1. *Criteri di inclusione:*

- Pazienti  $\geq$  18 anni
- Dispnea acuta
- *Distress* respiratorio (muscoltura accessoria/discinesia toraco-addominale)
- FR  $\geq$  30 atti/min
- Obiettività polmonare tipica (rantoli diffusi bilaterali)
- Rx T con stasi piccolo circolo + infiltrati bilaterali
- EGA con pH <7.35 e pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg (EGA all'ingresso in Venturi 0.5)

### 2. *Indicazioni alla NIV*

- insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o ipossiémica-ipercapnica

- *distress* respiratorio o utilizzo della muscolatura accessoria

### 3. **Controindicazioni alla NIV:**

- Coma
- Instabilità emodinamica (shock)
- Mancata collaborazione
- Rifiuto

### 4. **Quale NIV**

Indifferentemente CPAP/Bilevel-PAP in funzione dell'esperienza/confidenza con la metodica etc.

- **CPAP:** PEEP iniziale 10 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 0.5 (precisare il tipo di dispositivo).
- **Bilevel-PAP:** IPAP 15 EPAP 5, FiO<sub>2</sub> 0.5 (precisare il tipo di ventilatore).
  - La EPAP iniziale è di 5 cmH<sub>2</sub>O e può essere incrementata di 1 cmH<sub>2</sub>O fino a che si osserva un rapido incremento della SaO<sub>2</sub>. La IPAP iniziale è di 10 cmH<sub>2</sub>O e può essere incrementata di 2 cmH<sub>2</sub>O fino al massimo tollerato.
- la sensibilità del trigger deve essere regolata in modo da evitare auto-trigger.
- La frequenza di backup del ventilatore è regolata a 8 b/m.
  - La NIV viene erogata almeno per 3 ore senza interruzione; indi viene sospesa in base alla tolleranza del paziente e al raggiungimento di un SpO<sub>2</sub> > 92% senza ossigeno e una frequenza respiratoria < 26 atti/min.

### 5. **Terapia medica**

- ISDN in infusione (precisare mg/h) iniziando con 1 mg/h. [ISDN 25 mg (5 ff) → 2 mL/h = 17 mcg/min = 1 mg/h]

- Furosemide 40-100 mg in relazione al sovraccarico di liquidi (o almeno il doppio della dose domiciliare), ogni 20 min. (max 320mg) fino a che ottengo sblocco della diuresi
- Morfina solfato fino a 4 mg
- Per i pazienti con PAS 85-100 mmHg → dobutamina 2-20 mcg/kg/min

**6. Criteri di successo (quando sospendere la NIV):**

- Miglioramento clinico (No distress)
- FR < 26 atti/min
- pH > 7.35
- diuresi attiva

**7. Criteri di fallimento (criteri di IOT)**

- No miglioramento clinico /segni di *distress* respiratorio
  - EGA invariata/peggiolata (SaO<sub>2</sub> < 85% con FiO<sub>2</sub> 100%, incremento di PaCO<sub>2</sub> > 5 mmHg se PaCO<sub>2</sub> basale > 45 mmHg. Nel caso PaCO<sub>2</sub> basale sia < 45 mmHg, il fallimento viene definito quando PaCO<sub>2</sub> raggiunge 50 mmHg)
- Coma
- Instabilità emodinamica (PAS < 90 mmHg)
- Secrezioni non controllabili
- Intolleranza all'interfaccia
- Arresto cardiaco o respiratorio

I criteri di applicazione della NIV includeranno almeno uno dei seguenti: 1) insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o ipossiémica-ipercapnica, 2) *distress* respiratorio o utilizzo della muscolatura accessoria, 3) acidosi respiratoria.

I dati raccolti all'arruolamento prima dell'applicazione della CPAP, inclusi quelli necessari per l'elaborazione del BACH score, saranno: a) parametri demografici e anamnesi patologica

remota e prossima b) caratteristiche cliniche c) esami di laboratorio effettuati su campione venoso e arterioso (vedi CRF allegata).

Outcomes dello studio: mortalità ospedaliera, definita come morte da qualsiasi causa nel periodo di ricovero ospedaliero; mortalità in corso di EPAC, definita come morte sopraggiunta nel corso dell'episodio di EPAC; validazione del BACH score.

Analisi statistica: i dati saranno analizzati in maniera aggregata e in forma anonima attraverso una statistica descrittiva ed analitica, con il programma SPSS per Windows (versione 3.0, Chicago, IL). Le variabili parametriche saranno analizzate tra sottogruppi per mezzo di ANOVA/ANCOVA (varianze omogenee) o per mezzo del test di Mann Whitney o Keuskal Wallis (variante non omogenee). Le variabili nominali saranno esaminate per mezzo di tabelle di contingenza e chi quadrato (policotomiche) o tramite il test di Cochran-Mantel-Haenszel (dicotomiche). Se appropriato verranno costruiti modelli di analisi logistica multivariata. Per valutare l'accuratezza del BACH score nel predire la mortalità in questi pazienti si utilizzerà l'area under receiver-operating-characteristic (ROC). Questa statistica può variare da 0 a 1, con 1 che corrisponde alla perfetta discriminazione. Un'area compresa tra 0.8 e 0.9 indica un'eccellente accuratezza diagnostica e un'area maggiore di 0.7 è generalmente considerata come un test utile. Saranno analizzati gli indici standard di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo.

#### **4. Raccolta dei dati**

In ogni centro partecipante il ricercatore principale raccoglierà i dati del paziente, e li trasferirà elettronicamente ([www.acpe.it](http://www.acpe.it)) al centro coordinatore (UO Medicina d'Urgenza, Fondazione Policlinico, Milano). In allegato un esempio di scheda di raccolta dati (Case Report Form, CRF).

#### **5. Trattamento dei dati**

Un gruppo di ricercatori del centro coordinatore validerà la qualità dei dati, ricercando la presenza di possibili discrepanze o incompletezze nella CRF. Se presenti, comunicheranno

con i ricercatori dei diversi centri chiedendo di correggere o di chiarire le informazioni, prima di inserire definitivamente i dati del database online.

## 6. Comitato etico

Sarà richiesta l'approvazione da parte del comitato etico di ogni singolo centro.

## 7. Bibliografia

1. American Thoracic Society International consensus conference in intensive care medicine: non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure (2001) *Am J Respir Crit Care Med* 163: 283-291
2. [Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD.](#) Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis (2006) *Lancet* 367(9517):1155-1163
3. [Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC.](#) Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis (2006) *Crit Care* 10 (2): R69
4. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. Systematic Review and Meta-analysis (2005) *JAMA* 294:3124-3130
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure (2002) *Thorax* 57: 192–211
6. [Niemenen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A,](#)



- Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology (2005) Eur Heart J 26 (4): 384-416
7. Holt AW, Bersten AD, Fuller S, Piper RK, Worthley LI, Vedig AE. Intensive care costing methodology: cost benefit analysis of mask continuous positive airway pressure for severe cardiogenic pulmonary oedema (1994) *Anaesth Intensive Care* 22: 170
  8. Hubble MW, Richards ME, Jarvis R, Millikan T, Young D. Effectiveness of prehospital continuous positive airway pressure in the management of acute pulmonary edema (2006) *Prehosp Emerg Care* 10(4): 430-439
  9. Sullivan R. Prehospital use of CPAP: Positive pressure = positive patient outcomes (2005) *Emerg Med Serv* 34(8): 120-124
  10. Kallio T, Kuisma M, Alaspaa A, Rosenberg PH. The use of prehospital continuous positive airway pressure treatment in presumed acute severe pulmonary edema (2003) *Prehosp Emerg Care* 7(2): 209-213
  11. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects (2007) *Eur Heart J* 28(23):2895-901
  12. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C, Beltrame F, Pennisi MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study (2001) *Intensive Care Med* 27(11): 1718-1728
  13. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation (2004) *Respir Care* 49(3): 295-303

14. [Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.](#) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study (1993) *JAMA* 270(24): 2957-2963
15. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval estimation for a binomial proportion (2001) *Statistical Science* 16(2): 101-133
16. [Kelly AM, Georgakas C, Bau S, Rosengarten P.](#) Experience with the use of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in the emergency management of acute severe cardiogenic pulmonary oedema (1997) *Aust N Z J Med* 27(3): 319-322
17. [L'Her E, Duquesne F, Girou E, de Rosiere XD, Le Conte P, Renault S, Allamy JP, Boles JM.](#) Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients (2004) *Intensive Care Med* 30(5): 882-888
18. Fedullo AJ, Swinburne AJ, Wahl GW, Bixby K. Acute cardiogenic pulmonary edema treated with mechanical ventilation. Factors determining in-hospital mortality (1991) *Chest* 99(5): 1220-1226
19. Adnet F, Le Toumelin P, Leberre A, Minadeo J, Lapostolle F, Plaisance P, Cupa M. In-hospital and long-term prognosis of elderly patients requiring endotracheal intubation for life-threatening presentation of cardiogenic pulmonary edema (2001) *Crit Care Med* 29(4):891-895
20. Plotnick GD, Kelemen MH, Garret RB, Randall W, Fisher ML. Acute cardiogenic pulmonary edema in the elderly: factors predicting in-hospital and one-year mortality (1982) *South Med J* 75(5): 565-569
21. Fedullo AJ, Swinburne AJ, Wahl GW, Bixby K. Acute cardiogenic pulmonary edema treated with mechanical ventilation. Factors determining in-hospital mortality (1991) *Chest* 99(5): 1220-1226
22. Giacomini M, Iapichino G, Cigada M, Minuto A, Facchini R, Noto A, Assi E. Short-term noninvasive pressure support ventilation prevents ICU admittance in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (2003) *Chest* 123(6): 2057-2061

23. Masip J, Páez J, Merino M, Parejo S, Vecilla F, Riera C, Ríos A, Sabater J, Ballús J, Padró J. Risk factors for intubation as a guide for noninvasive ventilation in patients with severe acute cardiogenic pulmonary edema (2003) *Intensive Care Med* 29(11): 1921-1928
24. Goldeberg JJ, Peled HB, Stroh JA, Cohen MN, Frishman WH. Prognostic factors in acute pulmonary edema (1986) *Arch Intern Med* 146(3): 489-493
25. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, Jaeger A, Sauder P. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE) (1999) *Intensive Care Med* 25(1): 21-28
26. Valipour A, Cozzarini W, Burghuber OC. Non-invasive pressure support ventilation in patients with respiratory failure due to severe acute cardiogenic pulmonary edema (2004) *Respiration* 71(2): 144-151
27. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, Havranek EP, Krumholz HM. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project (2005) *Arch Intern Med* 165(19): 2237-2244
28. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure (2003) *Circulation* 107(2): 223-225