

Protocollo

Studio randomizzato controllato in aperto di confronto tra ossigenazione con cannule nasali ad alto flusso e ossigenoterapia con maschera Venturi nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta grave dovuta a polmonite

SINOSI

Acronimo	
TITOLO	Studio prospettico randomizzato controllato in aperto di confronto tra HFNC e ossigenoterapia mediante maschera di Venturi nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta grave in corso di polmonite.
FASE	NA
SPONSOR	NA
INDICAZIONE	Insufficienza respiratoria acuta severa ($P/F \leq 250$) sostenuta da una polmonite.
INTERVENTO	Somministrazione di ossigeno-terapia mediante HFNC con FiO_2 variabile in base alla SpO_2
CONTROLLO	Ossigenoterapia con maschera di Venturi con FiO_2 variabile in base alla SpO_2
DISEGNO DELLO STUDIO	Randomizzato, controllato, multicentrico, aperto in due gruppi paralleli di 75 pazienti ciascuno (150 pazienti arruolati)
CENTRI PARTECIPANTI	Centro Coordinatore: EAS, Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASST - Papa Giovanni XXIII - Bergamo V. elenco centri partecipanti

<p>OBIETTIVI PRIMARIO</p> <p>SECONDARI</p>	<p>L'obiettivo primario di questo studio è comparare l'efficacia del trattamento con HFNC (gruppo A) rispetto alla somministrazione di ossigenoterapia mediante maschera di Venturi (gruppo B, terapia standard) in termini di raggiungimento dei criteri di fallimento clinico in corso di insufficienza respiratoria acuta grave dovuta a polmonite.</p> <p>Agli effetti dell'<i>endpoint</i> primario, i pazienti randomizzati a terapia standard che siano successivamente trasferiti al trattamento con HFNC verranno considerati come fallimento, indipendentemente dal raggiungimento dei criteri di fallimento clinico.</p> <p>Gli obiettivi secondari sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • comparare l'efficacia delle diverse procedure in termini di mortalità a 30 giorni. • comparare l'efficacia delle diverse procedure in termini di miglioramento degli scambi gassosi. • comparare le diverse procedure in termini di tempo di degenza intraospedaliera. • comparare le diverse procedure in termini di comparsa di eventi avversi. <p>Gli obiettivi secondari di questo studio saranno valutati, se appropriato, sulle 3 sottopopolazioni costituite da:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HFNC: soggetti assegnati al trattamento mediante HFNC che non hanno variato terapia se non per raggiungimento dell'<i>endpoint</i> primario 2. Controllo: soggetti assegnati a trattamento mediante maschera di Venturi 3. Mista: soggetti assegnati al trattamento mediante maschera di Venturi che hanno dovuto successivamente essere trattati con HFNC.
------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CRITERI DI SELEZIONE	<p>Criteri di inclusione dei soggetti</p> <p>Potranno essere arruolati per lo studio soggetti che presentino tutte le seguenti caratteristiche:</p>
INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> • ambo sessi di qualsiasi ceppo etnico; • età maggiore di o uguale a 18 anni; • presenza di distress respiratorio (dispnea a riposo o utilizzo muscolatura respiratoria accessoria o movimento paradossale addominale) • $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ durante ossigeno terapia con maschera Venturi con FiO_2 del 50% somministrata per almeno 60 minuti; • diagnosi di polmonite come unica causa dell'insufficienza respiratoria acuta • consenso informato ottenuto dal paziente oppure dal parente più stretto in caso di incapacità del paziente a fornirlo • Arruolamento entro 12 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso.
ESCLUSIONE	<p>Criteri di esclusione dei soggetti</p> <p>Non potranno essere arruolati per lo studio soggetti che presentino almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi di altra causa di insufficienza respiratoria acuta • angina instabile e infarto miocardico acuto in atto; • acidosi respiratoria acuta con $pH < 7,35$ e $PaCO_2 > 45$ mmHg; • pressione sistolica < 90 mmHg che non risponda a rimpiazzo volêmico o con amine • gravi aritmie; • convulsioni; • grado di vigilanza seconda la scala di Kelly > 3 (vedi Appendice II) • alterazioni della deglutizione che incrementino il rischio di polmonite <i>ab ingestis</i>; • impossibilità a proteggere le vie aeree; • traumi o ustioni cranio facciali; • paziente non collaborante; • presenza di ferita aperta (cranio, torace, addome); • arresto respiratorio o necessità di intubazione • gravidanza in atto o sospetta.

<p>ENDPOINT</p> <p>PRIMARIO</p> <p>SECONDARI</p>	<p>Endpoint primario</p> <p>L'<i>endpoint</i> primario è il raggiungimento dei seguenti criteri di fallimento clinico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 tra i criteri maggiori <p>Oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 o più tra i criteri minori mantenuti per almeno 1 ora consecutiva <p>CRITERI MAGGIORI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arresto respiratorio • Pause respiratorie con perdita di coscienza • Instabilità emodinamica (Frequenza Cardiaca ≤ 50 bpm con perdita di vigilanza o Pressione Arteriosa Sistolica ≤ 70 mmHg) • Necessità di sedazione <p>CRITERI MINORI (mantenuti per almeno 1 ora consecutiva):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riduzione $\geq 30\%$ del valore del PaO₂/FiO₂ rispetto al basale • Incremento della PaCO₂ ≥ 45 mmHg • Peggioramento della vigilanza inteso come aumento di un grado sulla scala Kelly (vedi appendice II) • Persistenza o comparsa di distress respiratorio (presenza di dispnea o utilizzo di muscolatura respiratoria accessoria o movimento paradossale addominale) <p>Endpoint secondari</p> <p>Gli <i>endpoint</i> secondari comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mortalità a 30 giorni • miglioramento rispetto al basale degli scambi respiratori valutati a 1, 24, 48 ore e al raggiungimento della stabilità clinica con emogasanalisi arteriosa • frequenza di eventi avversi • durata del ricovero ospedaliero
<p>VARIABILI DI SICUREZZA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • eventi avversi clinicamente rilevabili, seri* e non seri; • segni vitali (PA, FC, FR, TC); • parametri di laboratorio come normalmente rilevati nella comune pratica clinica <p>* sono classificati seri: tutti gli eventi che determinano un prolungamento dell'ospedalizzazione o un nuovo ricovero, la morte, inabilità permanente</p>

PROCEDURE
DELLO STUDIO:

"I pazienti con insufficienza respiratoria acuta causata da polmonite che soddisfano i criteri di inclusione / esclusione - per i quali non vi è una chiara indicazione a uno dei trattamenti contro l'altro - che daranno il loro consenso (personalmente o attraverso un sostituto progettato) saranno randomizzati a 2 gruppi:

Il gruppo A verrà trattato con HFNC con il flusso ≥ 50 L / min e la FiO₂ minima necessaria per raggiungere un SpO₂ $\geq 92\%$

Il gruppo B (trattamento standard) sarà trattato con ossigeno attraverso una maschera Venturi con la FiO₂ necessaria per raggiungere uno SpO₂ $\geq 92\%$

I pazienti di entrambi i gruppi saranno trattati con terapia antibiotica secondo le linee guida IDSA / ATS 2007 per la polmonite acquisita in comunità e le linee guida IDSA / ATS 2016 per la polmonite acquisita in ospedale.

In ogni paziente sarà valutato lo scambio gassoso (con emogasanalisi del sangue arterioso) al momento dell'arruolamento e dopo 1, 24 ore e poi ogni giorno; allo stesso tempo verranno valutati i parametri vitali e gli eventi avversi. Questi parametri saranno valutati ogni giorno fino al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica.

È programmata una valutazione telefonica o ambulatoriale a 30 giorni.

Ogni paziente potrà abbandonare lo studio (ritiro del consenso) in qualsiasi momento durante lo studio (verranno utilizzati criteri adeguati per la sostituzione dei dati mancanti).

All'interno dei pazienti arruolati nel gruppo HFNC, l'ossigenoterapia verrà proseguita fino al raggiungimento della stabilità clinica definita come:

Temperatura corporea ≤ 37 ° C e ≥ 36 ° C per 24 ore consecutive

Paziente in grado di deglutire

Tendenza verso la normalizzazione di CRP e valori di WBC

Stabilità emodinamica (PAS ≥ 90 mmHg senza fluidi ev e assenza di aritmie potenzialmente letali)

Assenza di difficoltà respiratoria (grave dispnea, uso accessorio dei muscoli, movimento paradossale della parete addominale) o RR < 25 bpm SpO₂ 94-98%

CONSIDERAZIONI STATISTICHE	<p>Questo è uno studio <i>real-to-life</i> nel quale si intende valutare se una tecnica di ossigenoterapia è più efficiente di un'altra nell'evitare il fallimento clinico dei soggetti che si presentano a un Pronto Soccorso ospedaliero con insufficienza respiratoria severa sostenuta da polmonite. Di conseguenza gli approcci statistici saranno quanto più robusti possibile.</p>
RANDOMIZZAZIONE	<p>Per maggiore fattibilità in relazione alle condizioni specifiche di arruolamento e alla necessità di randomizzazione immediata, la randomizzazione sarà eseguita servendosi di buste chiuse opache. Il centro riceverà un numero di buste corrispondenti al numero di pazienti da arruolare; quindi la randomizzazione è in blocchi per centro in rapporto 1:1 fra le due tecniche. La dimensione dei blocchi e la tecnica di randomizzazione saranno descritte nella procedura di randomizzazione archiviata dallo statistico dello studio.</p>
DIMENSIONE CAMPIONARIA	<p>Lo studio coinvolgerà 150 pazienti distribuiti in maniera bilanciata nei due gruppi di trattamento. Il calcolo del campione si basa sull'ipotesi che con il trattamento standard circa il 60% dei pazienti raggiunga entro le prime 48 ore di terapia i criteri di fallimento clinico (<i>endpoint</i> primario) e che il trattamento in studio possa ridurre tale proporzione al 35%, con un Delta quindi del 25%. In questo caso, due gruppi di 75 pazienti (150 totali) hanno una potenza dell'80% di osservare una differenza statisticamente significativa con un errore alfa ≤ 0.05 a due code.</p>
POPOLAZIONI DA ANALIZZARE	<p>Verranno considerate due popolazioni per l'analisi statistica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (<i>Intent-To-Treat</i>): costituita da tutti i soggetti randomizzati che non abbiano ritirato il consenso allo studio prima dell'applicazione della tecnica cui erano stati randomizzati, e per i quali non sussistano violazioni maggiori dei criteri di inclusione/esclusione. Soggetti randomizzati potranno essere esclusi dalla popolazione ITT solo nel caso il gruppo di coordinamento concordi sul fatto che l'eventuale violazione di protocollo costituisca un <i>bias</i> serio nel caso il soggetto fosse considerato nell'analisi (p.es., randomizzazione allo scafandro in caso di impossibilità tecnica per il paziente di mantenerlo). Questa popolazione costituirà la popolazione per la valutazione di efficacia (<i>endpoint</i> primario). • safety: costituita da tutti i soggetti randomizzati inclusi nella popolazione ITT nonché quelli esclusi dalla popolazione ITT, purché sia stata applicata almeno una volta la tecnica alla quale erano stati randomizzati. Su questa popolazione saranno eseguite tutte le stime di sicurezza. <p>In questo studio non è prevista la costituzione di una popolazione <i>per-protocol</i>.</p> <p>La variabile primaria è costituita dalla proporzione di pazienti che raggiungono i criteri per il fallimento clinico nel corso delle prime 48 ore di trattamento. L'analisi primaria verrà eseguita sulla popolazione ITT, nella quale soggetti randomizzati a trattamento standard e successivamente trasferiti a HFNC, nonché soggetti che interrompano il trattamento per qualsiasi motivo (ad eccezione del ristabilimento della funzione respiratoria tale da rendere non più necessario il trattamento) prima di tale termine, verranno considerati come fallimento (<i>endpoint</i> raggiunto).</p>
PILANO DI ANALISI	

Procedure	ossigenoterapia						follow-up	interruzione precoce
	basale	1h	24h	48h	Gg N(a)	Fine studio	30 giorni	
firma consenso informato	X							
criteri di inclusione/esclusione	X							
storia clinica	X						X	
terapie concomitanti	X					X		
esame obiettivo completo	X						X	X
in funzione dei sintomi			X	X	X	X		
segni vitali e TC ⁽²⁾	X	X	X	X	X	X	X	X
scala Kelly	X	X	X	X	X	X		X
scala Borg- dispnea	X	X	X	X	X	X	X	X
scala PSI	X							
scala SAPS II				X				
EGA ⁽¹⁾	X	X	X	X		X		X o SpO2
eventi avversi			X	X	X	X	X	
esami di laboratorio ⁽³⁾	X			X		X		X
screening microbiologico delle polmoniti ⁽⁴⁾	X						X (solo antic orpi)	
Radiografia torace ⁽⁵⁾	X						X	
Ecografia polmonare transtoracica	X							

TABELLA I – SCHEMA DELLE PROCEDURE DELLO STUDIO

(a) Osservazione giornaliera fino al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica

(1) dopo 24, 48 ore, al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica nonché ogni qualvolta intervenga un peggioramento clinico;

(2) pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO₂, temperatura corporea (misura ascellare) al basale, dopo 24 e 48 ore, quindi ogni giorno fino al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica.

(3) ematologia: emoglobina, emocromo completo con conteggio totale e differenziale dei globuli bianchi e conteggio delle piastrine; ematochimica: sodiemia, potassiemia, calcemia, azotemia, creatininemia, glicemia, AST, ALT, albumina, bilirubina totale, CPK, proteina C reattiva.

Esami eseguiti all'ammissione, a 24 ore, a 48 e al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica.

(4) *Screening* microbiologico delle polmoniti (opzionale): da eseguire, dove normalmente previsto, possibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica e comunque entro 24 ore dall'ammissione: Ag urinario *Legionella* e Streptococco, esame diretto e colturale dell'e-

screato (se disponibile) o dell'aspirato tracheale; sierologia per *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydia*; ricerca tramite *polymerase chain reaction* su escreato, di *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*; emocolture.

(5) da ripetersi in caso di peggioramento clinico

Indice

Sinossi	1
Tabella I – Schema delle procedure dello studio.....	8
1. Informazioni di base e razionale scientifico.....	14
1.1 <i>Informazioni di base</i>	14
1.2 <i>Razionale</i>	14
2. Obiettivi dello studio.....	14
2.1 <i>Obiettivo primario</i>	14
3. Disegno dello studio	15
3.1 <i>Disegno</i>	15
3.2 <i>Numero di pazienti</i>	15
3.4 <i>Durata dello studio</i>	15
3.5 <i>Valutazione</i>	15
3.5.1 <i>Endpoint primario</i>	15
3.5.2 <i>Endpoint secondari</i>	15
3.5.3 <i>Follow-up</i>	16
4. Popolazione in studio e criteri di selezione	16
4.1 <i>Popolazione esaminata</i>	16
4.2 <i>Criteri di Inclusione/Esclusione</i>	16
4.2.1 <i>Criteri di inclusione dei soggetti</i>	16
4.2.2 <i>Criteri di esclusione dei soggetti</i>	16
5. Procedure di screening, randomizzazione, mascheratura.....	17
5.1 <i>Screening</i>	17
5.2 <i>Randomizzazione</i>	17
5.3 <i>Mascheratura</i>	17
6. Schema e procedure dello studio	17
6.1 <i>Valutazioni cliniche</i>	17
6.2 <i>Limitazioni riguardanti le terapie concomitanti</i>	17
6.2.1 <i>Procedure raccomandate per la terapia antibiotica</i>	18
6.3 <i>Valutazioni di laboratorio</i>	18
6.4 <i>Esami strumentali</i>	18
6.4 <i>Piano delle visite</i>	18
6.4.1 <i>Screening</i>	18
6.4.2 <i>Visita basale</i>	18
6.4.3 <i>Periodo di trattamento</i>	19
6.4.4 <i>Visita di fine studio</i>	20
6.4.5 <i>Visita in caso di interruzione precoce dell’osservazione</i>	20
6.4.6 <i>Osservazione post-trattamento</i>	20
6.4.6.1 <i>Osservazioni a 30 giorni o in caso di valutazione non pianificata</i>	20
7. Tecniche in studio.....	20
7.2 <i>Condizioni di immagazzinamento e stabilità del prodotto</i>	20
7.3 <i>Confezionamento ed etichettatura</i>	20
7.4 <i>Preparazione via di somministrazione e dosaggio</i>	21
7.5 <i>Procedure di contabilità del farmaco in studio</i>	21
7.6 <i>Valutazione dell’aderenza dei soggetti al trattamento previsto</i>	21
8. Valutazione degli obiettivi scientifici.....	21
8.1 <i>Valutazione di efficacia</i>	21
8.1.1 <i>Misura primaria di efficacia</i>	21
8.1.2 <i>Misure secondarie di efficacia</i>	21

8.2	<i>Tempi e metodi per la valutazione e registrazione delle misure di efficacia</i>	21
8.3	<i>Criteri per l'interruzione del trattamento in un soggetto o la sua uscita dallo studio</i>	21
9.	Valutazioni di sicurezza	21
9.1	<i>Identificazione dei parametri di sicurezza</i>	21
9.2	<i>Tempi e metodi per la valutazione e registrazione dei parametri di sicurezza</i>	22
9.2.1	<i>Eventi avversi ed Eventi Avversi Seri</i>	22
9.2.1.1	<i>Definizione di Evento Avverso</i>	22
9.2.1.2	<i>Informazione sugli eventi avversi</i>	22
9.2.1.3	<i>Definizione di Evento Avverso Serio</i>	23
9.3	<i>Procedure di segnalazione</i>	23
9.4	<i>Criteri di interruzione dello studio</i>	23
10.	Monitoraggio dello studio	23
10.1	<i>Piano di monitoraggio presso il centro</i>	23
11.	CONSIDERAZIONI STATISTICHE	24
11.1	<i>Introduzione</i>	24
11.2	<i>Sintesi e obiettivi dello studio</i>	24
11.3	<i>Popolazione in studio</i>	24
11.4	<i>Disegno dello studio</i>	24
11.5	<i>Misure di esito dello studio</i>	24
11.6	<i>Ipotesi dello studio</i>	25
11.7	<i>Dimensione del campione</i>	25
11.8	<i>Arruolamento e follow-up dei pazienti</i>	25
11.9	<i>Analisi ad interim</i>	25
11.10	<i>Popolazioni previste per l'analisi</i>	25
11.11	<i>Piano di analisi</i>	25
11.11.1	<i>Piano di sostituzione dei dati mancanti</i>	25
11.11.2	<i>Analisi della variabile primaria</i>	26
11.11.3	<i>Analisi delle variabili secondarie</i>	26
11.11.4	<i>Analisi delle variabili di sicurezza</i>	26
12.	Documenti originali e accesso a tali documenti	26
13.	Controllo di qualità	26
14.	Aspetti etici e di protezione del soggetto	27
14.1	<i>Dichiarazione di Helsinki</i>	27
14.2	<i>Comitato di etica</i>	27
14.3	<i>Procedura di consenso informato</i>	27
14.4	<i>Confidenzialità dell'informazione</i>	28
14.5	<i>Interruzione dello studio</i>	28
15.	Gestione e archiviazione dei dati	28
15.1	<i>Gestione dei dati</i>	28
15.2	<i>Mantenimento degli archivi</i>	28
15.3	<i>Procedure di revisione</i>	28
15.4	<i>Emendamenti al protocollo</i>	28
16.	Pubblicazione dei dati	29
17.	Bibliografia	30
APPENDICI		31
APPENDICE I – Modulo informativo per il paziente e modulo di consenso informato		32
SCHEDE INFORMATIVE		32
Gentile Signora/e,		32
Per svolgere tale ricerca abbiamo bisogno della collaborazione e disponibilità di persone che, come Lei, soddisfano i requisiti scientifici idonei alla valutazione che verrà eseguita. Comunque, prima che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare di partecipare, La preghiamo di leggere con attenzione, prendendo tutto il tempo che Le necessita, queste pagine e di chiederci chiarimenti qualora non comprendesse o avesse bisogno di ulteriori precisazioni. Inoltre, qualora lo desiderasse, prima di decidere, può chiedere un parere ai suoi familiari o ad un suo medico di fiducia.		
Che cosa si propone lo studio.		32

Lo studio ha come obiettivo generale quello di verificare la superiorità di un nuovo sistema per la terapia della condizione clinica di insufficienza respiratoria da cui è attualmente colpito. In particolare, con la ricerca che qui presentiamo, si intendono ottenere dati relativi all'efficacia di un sistema di ossigenoterapia tramite cannule nasali nel migliorare l'ossigenazione nel suo sangue, rispetto alla terapia tradizionale di ossigenoterapia attraverso maschera facciale. Tale sistema è già largamente usato nella pratica clinica da circa 10 anni, anche in pazienti con patologie simile alla sua condizione. Esso presenta dei vantaggi, rispetto ad altri trattamenti come la ossigenoterapia tradizionale, sia dal punto di vista del comfort, che come efficacia, dato che forniscono ossigeno a più elevate concentrazioni, riscattato e umidificato. 32

Quali sono i benefici che potrà ricevere partecipando allo studio32
 Dalla partecipazione a questo studio sono prevedibili benefici per il progresso della scienza e/o per altri pazienti in futuro. 32

Quali sono i rischi derivanti dalla partecipazione allo studio32
 Cosa comporta la Sua partecipazione allo studio32

Nel caso decida di partecipare allo studio, il disegno sperimentale di questa ricerca prevede l'attuazione dei seguenti trattamenti: dopo l'inizio del trattamento a cui Lei verrà assegnato, a 2 e 6 ore verrà eseguito un prelievo di sangue arterioso, e raccolti i suoi parametri emodinamici e respiratori (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza e saturazione arteriosa di ossigeno) tramite strumenti clinici non invasivi. Questi monitoraggi ed esami, a cui lei è già sottoposto/a, sono normalmente impiegati in pazienti come Lei.32

Lo studio in oggetto è uno studio clinico randomizzato e controllato. Questo significa che la ricerca prevede che un gruppo di pazienti riceverà il nuovo trattamento (ossigenoterapia ad alto flusso con cannule nasali) e un altro riceverà il trattamento standard (ossigenoterapia con maschera tradizionale tipo Venturi). In particolare, il termine "randomizzato" vuole dire che l'assegnazione ad uno dei gruppi di trattamento sopraindicati seguirà un criterio statistico. Tali metodologie sono necessarie per evitare pregiudizi e ottenere risultati che siano validi, senza che ciò comporti un aumento di rischio per i pazienti. Il disegno di "superiorità" dello studio serve a dimostrare che il trattamento nuovo (alti flussi) è migliore rispetto all'ossigenoterapia tradizionale con maschera tipo Venturi. Considerate le problematiche potenziali legate all'ossigenoterapia tradizionale e i vantaggi già largamente descritti e dimostrati del nuovo trattamento, ci attendiamo che il nuovo trattamento sia superiore in pazienti come Lei. Ad ogni modo, lo studio verrà eseguito in aree dove la monitoraggio del paziente è massima. Inoltre, i medici che La hanno in cura potranno in qualsiasi momento cambiare il trattamento applicato verso quello da loro ritenuto più consono. Pertanto riteniamo i rischi per Lei molto contenuti ed, in ogni caso, i pazienti che riceveranno il trattamento con alti flussi riceveranno comunque un beneficio clinico, sulla base del razionale fisiologico e dei dati disponibili..... 32

Lo studio durerà 1 anno e sarà effettuato in diversi centri in Italia. Il numero totale di pazienti che parteciperanno allo studio sarà di 150. La sua partecipazione allo studio durerà fino quando migliorerà e parteciperanno a questa ricerca in questo ospedale circa 10 pazienti che saranno scelti tra tutti quelli che sono affetti dalla Sua stessa condizione clinica di insufficienza respiratoria dovuta a polmonite.33

Da parte Sua non è richiesta alcuna collaborazione specifica. La partecipazione alla sperimentazione non comporta per Lei alcun aggravio di spese le quali saranno tutte a carico di questa struttura.33

Indagini a cui sarà sottoposto/a durante lo studio33

Lo studio prevede l'effettuazione delle seguenti indagini di controllo: monitoraggio continuo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e della pulsossimetria (routinariamente effettuati in questa unità operativa) a 2 e 6 ore dall'arruolamento. Tutte queste indagini sono routinariamente eseguite in pazienti come Lei e non saranno effettuati specificatamente per lo studio.33

Cosa succede se decide di non partecipare allo studio.....33

Interruzione dello studio33

La Sua adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria e Lei si potrà ritirare dallo studio in qualsiasi momento.....33

Allo stesso modo, la sperimentazione potrà essere interrotta se il medico constaterà che Lei non ha tratto alcun giovamento o che sono intervenuti effetti non desiderati.33

In questo caso Lei sarà tempestivamente informato/a circa ulteriori trattamenti validi per la Sua condizione clinica di insufficienza respiratoria e potrà discuterne con il medico.....33

Informazioni circa i risultati dello studio33

Se Lei lo richiederà, alla fine dello studio potranno esserLe comunicati i risultati dello studio in generale ed in particolare quelli che La riguardano.34

Ulteriori informazioni34

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla revisione corrente delle Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di questa struttura34

Lei può segnalare qualsiasi fatto ritenga opportuno evidenziare, relativamente alla sperimentazione che La riguarda, al Comitato Etico di questa struttura.34

DICHIARAZIONE DI CONSENSO.....35

Io sottoscritto: _____.....35

dichiaro di aver ricevuto dal Dottor _____.....35

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione allo studio sperimentale in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è stata prima d'ora consegnata.35

Dichiaro altresì di aver potuto discutere tali spiegazioni, di porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia.	35
Accetto dunque liberamente di partecipare alla sperimentazione, avendo capito completamente il significato della richiesta e avendo compreso i rischi e i benefici che sono implicati.....	35
Sono stato informato, inoltre del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione relativa alla sperimentazione (assicurativa, clinico-scientifica, farmaco-terapeutica) ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico.	35
[Nel caso il paziente non possa leggere e/o firmare]	35
Io sottoscritto: _____	35
testimonio che il Dottor _____	35
ha esaurientemente spiegato al Sig. _____	35
le caratteristiche dello studio sperimentale in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, e che lo stesso, avendo avuto la possibilità di fare tutte le domande che ha ritenuto necessarie, ha accettato liberamente di aderire allo studio.....	35
APPENDICE II Scala di Kelly	36
APPENDICE III - Scala di Borg per la valutazione della dispnea	37
APPENDICE IV – Scala PSI (Pneumonia Severity Index).....	38
APPENDICE V – Scala SAPS-II (Simplified Acute Physiologic Score).....	39
APPENDICE VI – Scala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).....	42
APPENDICE VII – Scala CURB65	43
APPENDICE VIII – Dichiarazione di Helsinki.....	44

1. INFORMAZIONI DI BASE E RAZIONALE SCIENTIFICO

1.1 INFORMAZIONI DI BASE

La polmonite è tuttora la più importante malattia infettiva in termini di mortalità e morbosità e rappresenta una delle più comuni cause di ricovero per insufficienza respiratoria acuta. Il trattamento standard prevede la somministrazione di ossigeno in maschera, una tempestiva terapia antibiotica empirica e una precoce terapia di supporto, ma la mortalità resta elevata (5-10% , fino a superare il 30% nei casi ricoverati in terapia intensiva). Una recente tecnica che prevede somministrazione di ossigeno ad alto flusso tramite cannule nasali (High Flow Nasal Cannula, HFNC) si è dimostrata efficace nel migliorare i parametri di ossigenazione (pO₂ e Frequenza respiratoria) in delle coorti di pazienti ipossiemici che comprendevano anche pazienti con polmonite. (1-3)

Dato l'aumento della prevalenza di anziani nella popolazione ospedalizzata, l'aumento delle comorbidità e la diffusione sempre maggiore di nuovi farmaci e terapie immunosoppressive croniche, l'intubazione endotracheale è diventata sempre più un'opzione terapeutica riservata a pochi casi molto ben selezionati all'interno della popolazione di pazienti da noi osservata, poiché sebbene sia una metodica di supporto vitale avanzato, reca con sé una serie di potenziali complicanze, sia di tipo infettivo che di difficoltà di svezzamento. Per tale motivo questo studio si propone di studiare l'uso di una metodica non invasiva, che viene utilizzata come alternativa alla ossigenoterapia standard nei pazienti con scambi respiratori compromessi, allo scopo di non dover ricorrere all'intubazione endotracheale ed in pazienti in cui una ventilazione invasiva mediante tubo endotracheale risulti non indicata.

1.2 RAZIONALE

L'ossigenazione tramite HFNC permette l'utilizzo di alte concentrazioni di ossigeno somministrate tramite un flusso di gas elevato, riscaldato ed umidificato, con conseguente buon grado di comfort del paziente. Le differenze rispetto all'ossigenazione tramite maschera Venturi sono da un lato la possibilità di avere concentrazioni di ossigeno inspiratorie maggiori e dall'altro la presenza di un flusso elevato e continuo all'interno delle vie aeree che permette il crearsi di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) e un maggiore scambio di gas a livello delle vie aeree rispetto alla sola respirazione spontanea.

In corso di polmonite l'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP), ha come razionale fisiopatologico il reclutamento alveolare di aree di parenchima atelettasico circostante l'infiltrato flogistico. Il risultato è un miglioramento degli scambi gassosi. Il raggiungimento e il mantenimento di livelli di ossigeno nel sangue maggiori attraverso questa metodica rispetto a quelli garantiti dall'ossigenoterapia standard permette di accelerare la reversibilità dell'ipossia tissutale (4).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1 OBIETTIVO PRIMARIO

L'obiettivo primario di questo studio è comparare l'efficacia del trattamento con HFNC (gruppo A) rispetto alla somministrazione di ossigenoterapia mediante maschera di Venturi (gruppo B, terapia standard) in termini di raggiungimento dei criteri di fallimento clinico in corso di insufficienza respiratoria acuta grave dovuta a polmonite.

2.2 Obiettivi secondari

Gli obiettivi secondari sono i seguenti:

- comparare l'efficacia delle procedure in termini di mortalità a 30 giorni.
- comparare l'efficacia delle procedure in termini di miglioramento degli scambi gassosi.
- comparare le procedure in termini di tempo di degenza intraospedaliera.
- comparare le procedure in termini di comparsa di eventi avversi.

Gli obiettivi secondari di questo studio saranno valutati, se applicabile, sulle 3 sottopopolazioni costituite da:

1. HFNC: soggetti randomizzati al trattamento mediante HFNC che non hanno variato terapia se non per raggiungimento dell'*endpoint* primario
2. Controlli: soggetti assegnati a trattamento mediante maschera di Venturi che non hanno variato terapia se non per raggiungimento dell'*endpoint* primario
3. Mista: soggetti assegnati al trattamento mediante maschera di Venturi che hanno dovuto successivamente essere trattati con HFNC prima della fine dell'osservazione.

Nel caso la proporzione di soggetti attribuibili alla sottopopolazione "Mista" costituisse meno del 10% dei soggetti randomizzati a trattamento standard, si considereranno le due sole popolazioni CPAP e Controlli.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

3.1 DISEGNO

Questo studio verrà condotto secondo il disegno prospettico randomizzato, controllato in aperto vs. tecnica di riferimento.

3.2 NUMERO DI PAZIENTI

Si prevede di arruolare circa 150 pazienti complessivamente. I soggetti arruolati saranno randomizzati, come descritto in seguito, a trattamento con HFNC, flusso minimo 50 L/min, FiO₂ tale da mantenere una SpO₂ ≥ 92% – tecnica in studio – oppure alla tecnica di riferimento: trattamento con ossigenoterapia con maschera Venturi, con FiO₂ tale da mantenere una SpO₂ ≥ 92%. Il rapporto di arruolamento è 1:1.

3.4 DURATA DELLO STUDIO

Il tempo previsto per completare l'arruolamento dei casi è di 12 mesi.

Ogni soggetto verrà seguito dall'arruolamento fino alla dimissione.

Il completamento dello studio per ogni paziente si intende al trentesimo giorno dal ricovero.

3.5 VALUTAZIONE

3.5.1 *Endpoint* primario

L'*endpoint* primario è il raggiungimento dei seguenti criteri di fallimento clinico:

- 1 tra i criteri maggiori

Oppure

- 2 o più tra i criteri minori mantenuti per almeno 1 ora consecutiva

CRITERI MAGGIORI:

- Arresto respiratorio
- Pause respiratorie con perdita di coscienza
- Grave instabilità emodinamica (Frequenza Cardiaca ≤50 bpm con perdita di vigilanza o Pressione Arteriosa Sistolica ≤70 mmHg)
- Necessità di sedazione

CRITERI MINORI:

- Riduzione ≥30% del valore del PaO₂/FiO₂ rispetto al basale
- Aumento 20% PaCO₂ se PaCO₂ precedente ≥40mmHg
- Peggioramento della vigilanza inteso come aumento di un grado sulla scala Kelly (vedi appendice II)
- Persistenza o comparsa di distress respiratorio (presenza di dispnea grave o utilizzo di muscolatura respiratoria accessoria o movimento paradossso addominale)

3.5.2 *Endpoint* secondari

Gli *endpoint* secondari comprendono:

- mortalità a 30 giorni dal ricovero.

- miglioramento degli scambi respiratori rispetto al basale, valutato a 24 e 48 ore e al raggiungimento della stabilità clinica con emogasanalisi arteriosa
- frequenza di eventi avversi
- durata del ricovero ospedaliero

3.5.3 Follow-up

A 30 giorni dal ricovero ciascun soggetto sarà valutato, eventualmente tramite contatto telefonico, per determinare lo stato in vita (*endpoint* secondario).

4. POPOLAZIONE IN STUDIO E CRITERI DI SELEZIONE

4.1 POPOLAZIONE ESAMINATA

La popolazione sotto studio è costituita da soggetti con diagnosi di polmonite afferenti alla Divisione di Pronto Soccorso ricoverati presso la UOS di Medicina d'Urgenza o l'UOC di Pneumologia.

Sulla base di una stima retrospettiva delle informazioni disponibili si stima che dovranno essere considerati circa 450 pazienti per ottenere circa 150 pazienti arruolabili, da assegnare in maniera randomizzata ai due gruppi di trattamento di circa 75 pazienti ciascuno.

4.2 CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

4.2.1 Criteri di inclusione dei soggetti

Potranno essere arruolati per lo studio soggetti che presentino tutte le seguenti caratteristiche:

- ambo sessi di qualsiasi ceppo etnico;
- età maggiore di o uguale a 18 anni;
- frequenza respiratoria (FR) a riposo ≥ 30 atti/minuto O presenza di distress respiratorio (presenza di dispnea grave a riposo o utilizzo di muscolatura respiratoria accessoria o movimento paradossale addominale)
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ durante ossigeno terapia con maschera Venturi con FiO_2 del 50% somministrata per almeno 60 minuti;
- diagnosi di polmonite come unica causa dell'insufficienza respiratoria acuta
- consenso informato ottenuto dal paziente oppure dal parente più stretto in caso di incapacità del paziente a fornirlo.

4.2.2 Criteri di esclusione dei soggetti

Non potranno essere arruolati per lo studio soggetti che presentino almeno uno dei seguenti criteri:

- diagnosi di altra causa di insufficienza respiratoria acuta
- angina instabile e infarto miocardico acuto in atto;
- acidosi respiratoria acuta con $pH < 7,35$ e $PaCO_2 > 45$ mmHg;
- pressione sistolica < 90 mmHg che non risponde a rimpiazzo volemico o con amine
- gravi aritmie;
- convulsioni;
- grado di vigilanza seconda la scala di Kelly > 3 (vedi Appendice II)
- alterazioni della deglutizione che incrementino il rischio di polmonite *ab ingestis*;
- impossibilità a proteggere le vie aeree;
- traumi o ustioni cranio facciali;
- paziente non collaborante;
- presenza di ferita aperta (cranio, torace, addome);
- arresto respiratorio o necessità di intubazione
- gravidanza in atto o sospetta.

5. PROCEDURE DI SCREENING, RANDOMIZZAZIONE, MASCHERATURA

5.1 SCREENING

Date le caratteristiche dei soggetti e della patologia in esame, non è previsto un periodo di *screening* precedente la randomizzazione. Come indicato più in dettaglio successivamente, una volta determinata l'eligibilità generica del soggetto (diagnosi di polmonite, necessità di ossigenoterapia e assenza di indicazione specifica all'applicazione di una o dell'altra delle tecniche di ossigenazione previste in questo studio), si procederà alla raccolta del consenso informato, alla valutazione dei criteri di inclusione/esclusione e alla randomizzazione.

5.2 RANDOMIZZAZIONE

Lo statistico dello studio provvederà alla randomizzazione, predisponendo una lista di randomizzazione generata da computer utilizzando un apposito programma. La dimensione dei blocchi verrà definita dallo statistico per ridurre per quanto possibile il rischio di *bias*. Pur riconoscendo che esistono tecniche più adeguate per la minimizzazione del rischio di *bias*, per favorire la fattibilità si è deciso che il centro sperimentatore riceverà un gruppo di buste numerate progressivamente, opache, sigillate in maniera da rendere evidente qualsiasi apertura. All'interno di ciascuna busta sarà indicata la tecnica cui è assegnato il soggetto. Per ciascun soggetto arruolato verrà aperta la busta con il numero più basso disponibile. Tutte le buste saranno archiviate con il materiale dello studio, sia quelle aperte, sia quelle ancora chiuse. Una busta che sia stata aperta non può più essere riutilizzata, anche se il soggetto per il quale era stata aperta dovesse essere escluso dallo studio prima dell'effettiva applicazione della tecnica di ossigenoterapia assegnata (p.es., per ritiro del consenso).

5.3 MASCHERATURA

Questo studio è aperto, non essendo giustificata una eventuale tecnica di doppia mascheratura o *sham procedure*.

6. SCHEMA E PROCEDURE DELLO STUDIO

Lo schema generale dello studio è riportato in Tabella I. Lo studio si articola in una visita basale, comprendente *screening* e randomizzazione, seguita da 1 visita nelle successive 24 ore e successivamente da una visita a 48 ore e al raggiungimento della stabilità clinica.

Il paziente verrà poi seguito fino alla dimissione e con una visita o intervista di *follow-up* a 30 giorni dal ricovero per determinare lo stato in vita.

6.1 VALUTAZIONI CLINICHE

Le valutazioni cliniche sono quelle normalmente previste per l'adeguato trattamento dei soggetti con polmonite acquisita in comunità e comprendono:

- raccolta dell'anamnesi patologica remota e prossima (patologie pregresse e concomitanti), e di eventuali terapie farmacologiche concomitanti;
- esecuzione dell'esame fisico completo (esame obiettivo di capo, cuore, torace, addome, neurologico) solo al basale;
- registrazione dei sintomi respiratori ad ogni valutazione;
- misurazione dei parametri vitali: pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), ad ogni valutazione;
- valutazione della dispnea a ogni valutazione clinica, utilizzando la scala di Borg (vedi Appendice III)
- misurazione della temperatura corporea (TC) ascellare ogni 8 ore;
- valutazione secondo la scala di Kelly (vedi Appendice II) ad ogni valutazione

Sono inoltre previste: la valutazione secondo la scala PSI (vedi Appendice IV) e CURB 65 (vedi Appendice VII) al basale e la valutazione secondo la scala SAPS-II (vedi Appendice V) e la scala SOFA (vedi Appendice VI) 24 ore dopo l'inizio dell'ossigenoterapia.

6.2 LIMITAZIONI RIGUARDANTI LE TERAPIE CONCOMITANTI

Non sono previste alcune restrizioni riguardanti i trattamenti concomitanti ad eccezione di allergia nota o sospetta nei confronti dell'antibiotico da utilizzare per il trattamento della polmonite, che comunque non costituisce elemento di studio.

6.2.1 Procedure raccomandate per la terapia antibiotica

Il trattamento antibiotico empirico e la successiva eventuale modificazione in base al patogeno isolato dovrà seguire le indicazioni poste dalle linee guida IDSA/ATS 2007 per la polmonite acquisita in comunità⁴ o IDSA 2016 per la *hospital-acquired pneumonia* o la *ventilator-associated pneumonia* (5,6).

6.3 VALUTAZIONI DI LABORATORIO

Si utilizzeranno nello studio le normali valutazioni di laboratorio previste per l'adeguato trattamento dei soggetti con polmonite acquisita in comunità, che saranno eseguite da ciascun centro secondo le proprie procedure. Se non specificato altrimenti, i seguenti esami saranno eseguiti all'ammissione, a 24 ore, quindi ogni 48 ore fino al raggiungimento dei criteri di dimissibilità.

- emocromo: emoglobina, ematocrito, globuli bianchi con formula, piastrine (5 mL in EDTA);
- biochimica: azotemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia, glicemia, ALT, AST, creatinfosfochinasi (CPK), bilirubina, proteina C reattiva, albumina (5 mL di sangue intero);
- lattati: eseguiti alla baseline e ai successivi controlli emogasanalitici (3 mL di sangue intero)
- test di gravidanza su campione urine (solo al basale);
- esami microbiologici: ricerca antigene urinario *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*, esame diretto e colturale dell'escreato (se disponibile) o dell'aspirato tracheale; sierologia per *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*; ricerca genomi di *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* mediante *protein chain reaction* su escreato; emocolture per aerobi ed anaerobi, al basale e – solo per quanto riguarda gli anticorpi – al richiamo 1 mese dopo la dimissione.

L'emogasanalisi (EGA) con calcolo di PaO₂/FiO₂ verrà eseguita all'ammissione, a 24, a 48 ore, e al raggiungimento della stabilità clinica, nonché ogni qualvolta intervenga un peggioramento clinico.

Nei pazienti il cui quadro clinico lo giustifichi verrà reperito accesso venoso centrale per esecuzione di Emogasanalisi Venose Miste, con misurazione della SvO₂.

6.4 ESAMI STRUMENTALI

Non si prevedono esami strumentali oltre alla radiografia routinaria del torace all'ammissione, nonché ogni qualvolta intervenga un peggioramento clinico.

6.4 PIANO DELLE VISITE

6.4.1 Screening

NA. In questo studio *screening*, arruolamento e basale coincidono.

6.4.2 Visita basale

Una volta posta la diagnosi di polmonite ed escluse indicazioni specifiche al non utilizzo di ossigenoterapia o indicazione specifica all'applicazione di una o dell'altra delle tecniche di ossigenazione previste in questo studio, si chiederà il consenso informato scritto – utilizzando la documentazione informativa e il modulo di consenso – o direttamente dal paziente oppure dal parente più stretto presente in caso di impossibilità del paziente a fornirlo.

Per ogni singolo paziente si procederà quindi a:

- raccolta della storia anamnestica, dei sintomi presenti, della terapia farmacologia concomitante;
- esecuzione dell'esame fisico completo (esame obiettivo di capo, cuore, torace, addome, neurologico)
- misurazione dei parametri vitali: pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), temperatura corporea (TC) ascellare;
- valutazione della dispnea utilizzando la scala di Borg (vedi Appendice III);
- esecuzione di una RX del torace per confermare la presenza di un infiltrato polmonare di nuova insorgenza;
- esecuzione di una ecografia polmonare transtoracica per la valutazione di patologie pleuro-polmonari periferiche in rapporto con diaframma, parete toracica, pleura e polmone (ad esempio: versamento pleurico, ispessimenti pleurici, lesioni solide pleura o polmone, processi flogistici, addensamenti, etc.)
- esecuzione di una EGA in ossigenoterapia con maschera Venturi con FiO₂ 50% somministrata per almeno 60 minuti, calcolando il P/F, la Differenza Alveolo-arteriosa di O₂ e il Contenuto arterioso di O₂;
- valutazione dei criteri di ammissione, che dovranno essere tutti soddisfatti, e dei criteri di esclusione che dovranno essere tutti assenti;
- valutazione del punteggio secondo la scala Kelly (vedi Appendice II) e la scala PSI (vedi Appendice IV) e CURB 65 (vedi Appendice VII);

- esecuzione di prelievi ematici (emocromo con formula; biochimica: funzione renale, elettroliti, funzione epatica, albumina, bilirubina, proteina C reattiva, lattati);
- nei pazienti donne in età fertile si procederà ad un test rapido di gravidanza sulle urine;
- avvio dello *screening* microbiologico per la polmonite (da eseguire possibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica e comunque entro 24 ore dalla visita basale).

Si procederà quindi alla randomizzazione come indicato in § 5.2. Dal *set* di buste sigillate disponibili verrà prelevata quella con il numero più basso. La busta verrà aperta da uno degli operatori debitamente autorizzato dal responsabile dello studio. Verrà quindi assegnando al paziente il trattamento indicato nella busta: HFNC (vedi Appendice VIII), FiO₂ tale da mantenere una SpO₂ ≥92% oppure ossigenoterapia standard con maschera di Venturi con FiO₂ tale da mantenere una SpO₂ ≥92%. La busta utilizzata per la randomizzazione andrà immediatamente allegata ai documenti dello studio, insieme al consenso informato firmato.

6.4.3 Periodo di trattamento

Il medico responsabile è naturalmente libero di eseguire tutte le rilevazioni, incluse emogasanalisi, come necessario per valutare le condizioni del paziente. Queste andranno in cartella clinica ma non fanno parte dei dati da analizzare per lo studio, ad eccezione delle eventuali emogasanalisi necessarie per determinare i criteri minori di fallimento clinico (§ 3.5.1). Tali eventuali misure saranno annotate per la determinazione dell'*endpoint* primario, ma non saranno impiegate per la misura dell'andamento degli scambi gassosi (*endpoint* secondario).

Per l'analisi degli *endpoint* secondari, dopo 24 ore, 48 ore e al raggiungimento della stabilità clinica dovranno essere misurati e registrati:

- parametri vitali (PA, FC, FR). La temperatura corporea verrà misurata ogni 8 ore e registrata in corrispondenza alla registrazione degli altri parametri vitali;
- valutazione della dispnea usando la scala di Borg (vedi Appendice III) e punteggio alla scala di Kelly (vedi Appendice II);
- presenza di eventi avversi;
- EGA in corso di trattamento con misurazione lattati (mantenendo la CPAP e l'ossigenoterapia con maschera come definito per randomizzazione) e calcolo del P/F, della Differenza Alveolo-arteriosa di O₂ e del Contenuto arterioso di O₂, da effettuarsi anche a 1h e 12h dall'arruolamento.
- Nei pazienti il cui quadro clinico lo giustifichi verrà reperito accesso venoso centrale per esecuzione di Emogasanalisi Venose Miste, con misurazione della SvO₂.

Alle 24 ore dopo la randomizzazione verrà valutato il punteggio di gravità alla scala SAPS-II (vedi Appendice V) e la scala SOFA (vedi Appendice VI) in caso di sepsi.

Ogni 48 ore saranno eseguiti i prelievi ematici (emocromo, biochimica, proteina C reattiva) fino al raggiungimento della stabilità clinica.

Qualora vengano raggiunti i criteri di fallimento clinico lo studio deve considerarsi concluso ed il medico che ha in carico il paziente può agire al di fuori di ogni vincolo posto dal presente studio.

Per i pazienti arruolati nel braccio HFNC, la terapia di supporto ventilatorio mediante HFNC dovrà essere continuata fino al raggiungimento della stabilità clinica, considerata come soddisfacimento dei seguenti criteri di stabilità clinica:

- Temperatura corporea ≤ 37°C e ≥36°C per 24 ore consecutive
- Capacità di buona deglutizione
- Trend di normalizzazione di PCR e Globuli Bianchi (GB) rispetto agli esami di ingresso
- Stabilità emodinamica (PAS≥90 mmHg senza supporto con fluidi ev o amine vasoattive ed assenza di aritmie pericolose per la vita)
- Assenza di distress respiratorio (presenza di dispnea grave o utilizzo di muscolatura respiratoria accessoria o movimento paradossale addominale) o FR<25 bpm
- SpO₂ 94-98%

Al raggiungimento di tutti i criteri di stabilità clinica dovrà seguire tentativo di rimozione HFNC e passaggio del paziente in maschera di Venturi, alla stessa FiO₂ cui era impostata la HFNC.

Tale passaggio sarà da considerarsi definitivo qualora un'ora dopo la SpO₂ si sia mantenuta 94-98% e vi sia assenza di distress respiratorio o FR <25 atti minuto.

Per i pazienti nel braccio Venturi, raggiunta la stabilità clinica, mediante soddisfacimento dei criteri di stabilità clinica, la successiva valutazione avviene al momento della dimissione.

6.4.4 Visita di fine studio

La visita di fine studio avverrà alla dimissione oppure al raggiungimento dei criteri di fallimento clinico.

Verranno valutati:

- parametri vitali (PA, FC, FR);
- sintomatologia respiratoria usando la scala di Borg (vedi Appendice III) e punteggio alla scala di Kelly; (vedi Appendice II)
- SpO₂

6.4.5 Visita in caso di interruzione precoce dell'osservazione

In caso di interruzione precoce dell'osservazione, dovuta a scelta del soggetto o a motivi medici, si eseguirà se possibile una visita non pianificata, definita "visita di interruzione precoce".

A tale visita saranno valutati, previo consenso del paziente nel caso di ritiro volontario:

- parametri vitali (PA, FC, FR);
- sintomatologia respiratoria usando la scala di Borg (vedi Appendice III) e punteggio secondo la scala di Kelly; (vedi Appendice II)
- eventi avversi (l'interruzione precoce dello studio per una delle cause cliniche indicate sopra costituisce di per sé evento avverso);
- emogasanalisi;
- esami ematici: emocromo con formula, funzione renale, elettroliti, AST, ALT, proteina C reattiva

6.4.6 Osservazione post-trattamento

Il paziente verrà intervistato dopo 30 giorni dall'arruolamento. In caso di eventuale nuova insorgenza o aggravamento della sintomatologia respiratoria il soggetto potrà comunque liberamente richiedere di essere richiamato presso il centro per una valutazione, indipendentemente dal momento in cui si verificasse.

6.4.6.1 Osservazioni a 30 giorni o in caso di valutazione non pianificata

Dopo 30 giorni dall'arruolamento verranno richiesti al soggetto tramite richiamo presso il centro o con intervista telefonica del soggetto stesso o del familiare di riferimento:

- stato in vita;
- eventuali ricoveri ospedalieri. In caso di ricovero presso altri centri, la causa di ricovero con particolare attenzione a ricoveri per polmonite e alla tecnica di determinazione della diagnosi (infiltrato flogistico radiologico con segni e sintomi respiratori);
- eventuali eventi avversi insorti dopo la visita precedente.

7. TECNICHE IN STUDIO

Le due tecniche in studio sono ampiamente note e utilizzate per l'ossigenoterapia, anche se manca a tutt'oggi una valutazione comparativa di efficienza nel caso in esame in questo studio

7.1 Farmaco in studio e formulazione

NA. Questo studio non prevede l'utilizzo di specifici farmaci. Qualsiasi farmaco eventualmente utilizzato nel trattamento dei pazienti arruolati costituisce parte della normale terapia dei soggetti in studio (in particolare l'impiego di antibiotici per il trattamento della polmonite).

7.2 CONDIZIONI DI IMMAGAZZINAMENTO E STABILITÀ DEL PRODOTTO

NA

7.3 CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

NA

7.4 PREPARAZIONE VIA DI SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGIO

NA. La quantità e il flusso di ossigeno utilizzato nei due bracci di questo studio sono quelli standard previsti per la terapia dei soggetti in esame.

7.5 PROCEDURE DI CONTABILITÀ DEL FARMACO IN STUDIO

NA

7.6 VALUTAZIONE DELL'ADERENZA DEI SOGGETTI AL TRATTAMENTO PREVISTO

NA

8. VALUTAZIONE DEGLI OBIETTIVI SCIENTIFICI

8.1 VALUTAZIONE DI EFFICACIA

8.1.1 Misura primaria di efficacia

In questo studio, la misura primaria di efficacia sulla quale si basa il confronto tra le due tecniche è il peggioramento clinico del paziente cioè il raggiungimento dei criteri di fallimento clinico fino al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica.

8.1.2 Misure secondarie di efficacia

Le misure secondarie di efficacia comprendono:

- la mortalità intraospedaliera
- la durata del ricovero ospedaliero
- la mortalità a 30 giorni determinata tramite richiamo o, se più appropriato, tramite intervista telefonica.

8.2 TEMPI E METODI PER LA VALUTAZIONE E REGISTRAZIONE DELLE MISURE DI EFFICACIA

Come indicato in precedenza le misure primarie e secondarie di efficacia sono misurate a intervalli predeterminati durante tutto il periodo di osservazione e dopo la dimissione, in conformità con la normale prassi clinica attuata in questi soggetti. Non sono previste osservazioni aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica, né tempi di osservazione diversi da quanto normalmente applicato.

8.3 CRITERI PER L'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO IN UN SOGGETTO O LA SUA USCITA DALLO STUDIO

Il paziente potrà uscire dallo studio in qualsiasi momento lo desideri senza bisogno di giustificarsi. Tuttavia, poiché tale evento potrebbe introdurre un fattore di confusione nell'interpretazione dello studio, gli sperimentatori faranno ogni sforzo per contenere al massimo tale evenienza. In caso di ritiro del consenso o comunque interruzione spontanea dello studio, dovrà essere fatto ogni sforzo per accertarsi che ciò non sia dovuto alla comparsa di eventi avversi, che in tal caso andranno registrati. Con il consenso del paziente, si procederà a raccogliere le informazioni indicate nel § 6.4.5, visita per interruzione precoce.

Gli sperimentatori hanno comunque il diritto di escludere dallo studio un paziente, qualora ritengano che la permanenza nello studio possa pregiudicarne la salute o il benessere.

Il raggiungimento dei criteri di fallimento clinico non costituisce uscita dallo studio, configurando bensì il raggiungimento dell'*endpoint* primario

9. VALUTAZIONI DI SICUREZZA

9.1 IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI DI SICUREZZA

I parametri di sicurezza previsti in questo studio sono in parte sovrapponibili ai parametri di valutazione dell'efficacia, e in parte sovrapponibili ai fenomeni di intolleranza alla degenza. Le valutazioni specifiche di tollerabilità sono legate a eventuali fenomeni di intolleranza al *device* usato per l'ossigenoterapia.

Di conseguenza, le stesse misure utilizzate per la valutazione dell'evoluzione clinica – parametri vitali come pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, SpO₂ – costituiscono anche parametri di valutazione della sicurezza, così come i risultati degli esami di laboratorio indicati in § 6.3 (emocromo: emoglobina, ematocrito, globuli bianchi con formula, piastrine; biochimica: azotemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia, glicemia, ALT, AST, CPK, proteina C reattiva, albumina).

Inoltre costituiscono parte dei parametri di sicurezza e tollerabilità la rilevazione di eventuali intolleranze alle cannule (vedi Appendice VIII) o alla maschera Venturi, nonché l'osservazione e la registrazione di eventuali decubiti cutanei perinasali.

9.2 TEMPI E METODI PER LA VALUTAZIONE E REGISTRAZIONE DEI PARAMETRI DI SICUREZZA

I metodi per la rilevazione dei parametri di sicurezza costituiti da esami di laboratorio. I parametri indicati saranno raccolti ai tempi indicati in Tabella I e in § 6.4.

Le informazioni relative ai parametri vitali verranno rilevate come consuetudine, ai tempi indicati in Tabella I e in § 6.4.

Le informazioni relative ad eventuali intolleranze cliniche verranno raccolte ad ognuna delle visite previste dallo studio, per osservazione del paziente. Si solleciterà il paziente a segnalare eventuali eventi avversi attraverso una domanda generica, del tipo “Dall'ultima volta che sono venuto a visitarla, ha sofferto di qualche problema particolare o inatteso?”. In caso di risposta positiva si procederà a raccogliere informazioni specifiche sull'evento avverso come indicato in § 9.2.1.2.

9.2.1 Eventi avversi ed Eventi Avversi Seri

9.2.1.1 Definizione di Evento Avverso

Si definisce come Evento Avverso qualsiasi fenomeno non voluto che si verifica in un soggetto nel corso di una ricerca clinica. Esso non ha necessariamente una relazione causale con il trattamento o la tecnica in studio. Ricadono quindi nella definizione di evento avverso qualsiasi fenomeno sfavorevole e comunque non voluto, incluse eventuali anomalie di laboratorio, così come qualsiasi sintomo o patologia temporalmente correlato con l'utilizzo del prodotto o della tecnica in studio, correlato o meno con il prodotto o la tecnica stessi.

In questo studio si raccoglieranno informazioni sugli eventi avversi dalla randomizzazione al termine del follow-up dopo trattamento.

Il verificarsi di un peggioramento clinico tale da soddisfare l'*endpoint* primario del presente studio non configura un evento avverso.

9.2.1.2 Informazione sugli eventi avversi

Di ciascun evento avverso che si dovesse verificare nel corso dello studio verrà registrata la natura nella maniera consueta; la descrizione verrà successivamente convertita in una descrizione standardizzata utilizzando uno dei consueti dizionari.

Si registrerà la data di insorgenza dell'evento e la sua gravità. La gravità sarà definita come:

- **lieve:** sintomo percepito ma facilmente tollerato
- **moderata:** sufficiente disagio per interferire con le normali attività
- **grave:** intensità tale da rendere incapaci di condurre le normali attività.

Si registrerà quindi la correlazione stimata dell'evento con la procedura assegnata al soggetto per randomizzazione. Questa sarà registrata come:

- **potenzialmente correlato:** la comparsa dell'evento è temporalmente correlata con l'applicazione della tecnica assegnata e l'evento non può essere ragionevolmente spiegato con le condizioni cliniche note del soggetto; l'evento scompare quando la tecnica viene sostituita/sospesa;
- **non correlato:** evento notoriamente causato da uno dei trattamenti concomitanti; evento dovuto alla patologia in trattamento o ad altra patologia preesistente; evento causato da patologia intercorrente a sua volta non dovuta alla tecnica in studio; evento causato da un incidente a sua volta non dovuto alla tecnica in studio.

Ogni evento avverso dovrà essere seguito fino a scomparsa o stabilizzazione. La data di scomparsa o stabilizzazione sarà registrata, così come l'esito, classificato come:

- **risoluzione:** scomparsa dell'evento avverso senza sequele;
- **stabilizzazione:** stabilizzazione dell'evento con sequele permanenti;
- **persistenza:** persistenza dell'evento al momento dell'ultima osservazione;
- **decesso.**

Sarà infine registrato se si sono utilizzati farmaci o procedure specifiche per il controllo/risoluzione dell'evento, nonché l'eventuale sostituzione/interruzione della tecnica di ossigenazione assegnata per randomizzazione, a causa dell'evento.

9.2.1.3 Definizione di Evento Avverso Serio

Si definisce “serio” qualsiasi evento avverso che si verifichi durante lo studio e che produca una qualsiasi delle conseguenze indicate di seguito:

- decesso;
- ponga a rischio la sopravvivenza del soggetto;
- renda necessaria l'ospedalizzazione o causi il prolungamento dell'ospedalizzazione in atto;
- produca un'anomalia congenita o difetto alla nascita;
- causi una disabilità o incapacità significativa o persistente.

Altri eventi clinici di rilievo anche non pienamente corrispondenti alle definizioni date sopra possono essere considerati seri se, sulla base del giudizio del medico, possono mettere a rischio l'integrità del soggetto o richiedano interventi medici o chirurgici per evitare uno degli esiti indicati sopra.

Ciascuno degli eventi avversi registrati, indipendentemente dal giudizio di causalità, sarà registrato come “serio” o “non serio”.

9.3 PROCEDURE DI SEGNALAZIONE

Tutti gli eventi avversi saranno registrati in CRF secondo le modalità indicate. Gli eventi avversi seri saranno riportati secondo le procedure operative in atto presso il centro. Eventuali anomalie dei dati di laboratorio che possano configurare evento avverso saranno segnalate in CRF come evento avverso. Anormalità di laboratorio che indichino rischio per la vita del soggetto saranno riportate come eventi avversi seri.

Come già indicato, gli eventi avversi che compaiano in corso di trattamento saranno seguiti fino a risoluzione o stabilizzazione. Eventuali eventi avversi che dovessero insorgere durante il *follow-up*, e che quindi non sono direttamente attribuibili al trattamento applicato, verranno registrati al momento delle visite previste e saranno seguiti, anche al di là dei tempi previsti per il *follow-up* stesso, fino a risoluzione o stabilizzazione. Eventuali successivi interventi su tali eventi avversi seguiranno la normale prassi clinica.

9.4 CRITERI DI INTERRUZIONE DELLO STUDIO

In questo studio non sono previste regole di interruzione precoce dello studio. Infatti, basandosi sulle informazioni di letteratura disponibili per altre patologie trattate con le stesse tecniche, non sono ipotizzabili differenze sostanziali di tollerabilità e sicurezza tra le due tecniche. Non sono neppure ipotizzabili differenze sostanziali di efficacia clinica, tali da permettere di raggiungere la sicurezza di una superiorità dell'una o dell'altra tecnica con una numerosità apprezzabilmente inferiore di soggetti.

Pertanto non viene prevista l'istituzione di un Comitato di revisione della sicurezza per questo studio.

10. MONITORAGGIO DELLO STUDIO

Questo è uno studio spontaneo condotto in ambito di Pronto Soccorso. Poiché non vengono eseguiti trattamenti farmacologici specifici per lo studio, né procedure specifiche al di là della randomizzazione alla tecnica di ossigenoterapia, si ritiene che le normali procedure in atto per monitorare le attività del Pronto Soccorso siano garanzia sufficiente della corretta conduzione dello studio.

10.1 PIANO DI MONITORAGGIO PRESSO IL CENTRO

Il centro è già monitorato per le proprie attività, a garanzia di protezione dei diritti del soggetto e della corretta applicazione delle procedure operative. Poiché questo studio viene condotto secondo la normale pratica clinica senza procedure aggiuntive al di là della randomizzazione, il piano di monitoraggio di questo studio rientra nel normale piano di monitoraggio del centro stesso secondo le procedure operative standard in atto.

Si sottolinea comunque che tutti i ricercatori partecipanti a questo studio hanno la responsabilità di garantire familiarità con le procedure diagnostiche e terapeutiche per i soggetti ricoverati con insufficienza respiratoria da CAP, con entrambe le tecniche di ossigenazione previste, con le scale e le misure previste dal protocollo.

I ricercatori garantiscono inoltre di raccogliere, registrare e riportare i dati in maniera accurata. È possibile che vengano eseguite ispezioni sui dati. I ricercatori si impegnano a garantire l'accesso a tali dati da parte di revisori indipendenti o delle autorità sanitarie.

11. CONSIDERAZIONI STATISTICHE

11.1 INTRODUZIONE

La polmonite è tuttora la più importante malattia infettiva in termini di mortalità e morbosità e rappresenta una delle più comuni cause di ricovero per insufficienza respiratoria acuta. Il trattamento standard prevede la somministrazione di ossigeno in maschera, una tempestiva terapia antibiotica empirica e una precoce terapia di supporto, ma la mortalità resta elevata (5-10% , fino a superare il 30% nei casi ricoverati in terapia intensiva). Una recente tecnica che prevede somministrazione di ossigeno ad alto flusso tramite cannule nasali (High Flow Nasal Cannula, HFNC) si è dimostrata efficace nel migliorare i parametri di ossigenazione (pO₂ e Frequenza respiratoria) in delle coorti di pazienti ipossiemici che comprendevano anche pazienti con polmonite. (1,2)

Dato l'aumento della prevalenza di anziani nella popolazione ospedalizzata, l'aumento delle comorbidità e la diffusione sempre maggiore di nuovi farmaci e terapie immunosoppressive croniche, l'intubazione endotracheale è diventata sempre più un'opzione terapeutica riservata a pochi casi molto ben selezionati all'interno della popolazione di pazienti da noi osservata, poiché sebbene sia una metodica di supporto vitale avanzato, reca con sé una serie di potenziali complicanze, sia di tipo infettivo che di difficoltà di svezamento. Per tale motivo questo studio si propone di studiare l'uso di una metodica non invasiva, che viene utilizzata come alternativa alla ossigenoterapia standard nei pazienti con scambi respiratori compromessi, allo scopo di non dover ricorrere all'intubazione endotracheale ed in pazienti in cui una ventilazione invasiva mediante tubo endotracheale risulti non indicata.

11.2 SINTESI E OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario di questo studio è comparare l'efficacia del trattamento con HFNC (gruppo A) rispetto alla somministrazione di ossigenoterapia mediante maschera di Venturi (gruppo B, terapia standard) in termini di raggiungimento dei criteri di fallimento clinico in corso di insufficienza respiratoria acuta grave dovuta a polmonite.

11.3 POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio è costituita da soggetti adulti consenzienti, afferenti al Pronto Soccorso o alla UOS di Medicina d'Urgenza con diagnosi di polmonite come unica causa dell'insufficienza respiratoria acuta e PaO₂/FiO₂ minore o uguale a 250 durante ossigenoterapia con maschera Venturi con FiO₂ del 50% somministrata per almeno 60 minuti.

11.4 DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio segue il disegno randomizzato, controllato vs. intervento standard in aperto. La randomizzazione è definita dallo statistico responsabile. Il centro riceve un set di buste sigillate monouso, opache, predisposte dallo statistico responsabile in blocchi secondo procedure archiviate dallo statistico stesso. Ogni soggetto arruolato riceverà il trattamento indicato all'interno della busta con il numero più basso disponibile.

11.5 MISURE DI ESITO DELLO STUDIO

La misura primaria di efficacia è il raggiungimento dei criteri di fallimento clinico come definiti in § 3.5.1 fino al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica.

Le misure secondarie di efficacia comprendono:

- la proporzione di mortalità a 30 giorni;
- l'evoluzione degli scambi respiratori rispetto al basale, valutato a 24, 48 e al raggiungimento della stabilità clinica con emogasanalisi arteriosa;
- la durata del ricovero ospedaliero

Le misure di sicurezza comprendono:

- la proporzione di soggetti con eventi seri, con eventi potenzialmente correlati alla tecnica di ossigenoterapia, con eventi causa di ritiro dallo studio;
- il numero e la natura degli eventi avversi;
- l'evoluzione dei segni vitali (pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, SpO₂);
- l'evoluzione dei parametri di laboratorio (emoglobina, ematocrito completo con conteggio totale e differenziale dei globuli bianchi e conteggio delle piastrine; sodiemia, potassiemia, calcemia, azotemia, creatinemia, glicemia, albumina, AST, ALT, CPK, bilirubina, proteina C reattiva).

11.6 IPOTESI DELLO STUDIO

Lo studio si propone di valutare l'ipotesi nulla secondo la quale la proporzione di pazienti che raggiunge l'*endpoint* primario non differisce nelle sue popolazioni:

$$H_0: \pi_{HFNC} = \pi_{standard}$$

contro l'ipotesi alternativa:

$$H_1: \pi_{HFNC} \neq \pi_{standard}$$

Lo studio si pone quindi come studio di superiorità con interpretabilità in entrambe le direzioni.

11.7 DIMENSIONE DEL CAMPIONE

L'obiettivo dello studio è l'esame dell'ipotesi nulla che le proporzioni nelle due popolazioni siano uguali. Il criterio di significatività (alfa) è stato fissato a 0,05. Il test è a due code, il che implica che l'eventuale effetto potrà essere interpretato in entrambe le direzioni. L'analisi sarà eseguita tramite tabelle di contingenza (chi quadrato) accompagnate dall'intervallo di confidenza della differenza e dalla stima del rischio relativo e dell'NNT, se applicabile. Potrà anche essere analizzata per mezzo di regressione logistica multivariata.

Con il campione proposto di 75 soggetti in ciascuno dei due gruppi (circa 150 soggetti complessivamente), lo studio ha una potenza dell'80% di dare risultati statisticamente significativi. Questo calcolo assume che la proporzione di soggetti che raggiungono l'*endpoint* primario nel gruppo controllo pari a circa il 60% e che il trattamento in esame sia in grado di ridurre tale proporzione di circa i 1/3, ovvero al 35%. Questo effetto è stato scelto come il più piccolo effetto rilevante, nel senso che differenze più piccole sarebbero di interesse clinico limitato. Si assume anche che questa dimensione di effetto sia ragionevole, nel senso che un effetto di questa dimensione può essere ragionevolmente ipotizzato in questo campo di ricerca. Uno studio con questo disegno permetterà di riportare la differenza tra proporzioni (circa 16 punti percentuali) con un intervallo di confidenza mediano pari a ± 6 punti percentuali; quindi una differenza osservata di 16 punti percentuali sarà riportata con un intervallo di confidenza al 95% da 5 a 28 punti percentuali.

11.8 ARRUOLAMENTO E FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

Complessivamente quindi si prevede di arruolare circa 150 pazienti. La durata presumibile dell'arruolamento è di circa 12 mesi. Considerando il periodo di *follow-up* dei pazienti, la durata presumibile dello studio è di circa 36 mesi.

11.9 ANALISI AD INTERIM

È prevista un'analisi ad interim al 30% dell'arruolamento previsto per valutazione di coerenza tra proporzione di *endpoint* osservati e la proporzione di *endpoint* previsti in base alla analisi dei dati retrospettivi del centro. L'impatto di tale analisi *ad interim* sul calcolo del campione è praticamente nullo ($\alpha=0,0009$ utilizzando la funzione di O'Brien-Fleming (O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials, *Biometrics* 1979; **35**: 549-556.) secondo il metodo di Lan e DeMets (Lan KKG, DeMets DL, Discrete sequential boundaries for clinical trials, *Biometrika* 1983; **70**: 659-663.)

11.10 POPOLAZIONI PREVISTE PER L'ANALISI

Verranno considerate due popolazioni per l'analisi statistica:

- ITT (*Intent-To-Treat*): costituita da tutti i soggetti randomizzati che non abbiano ritirato il consenso allo studio prima dell'applicazione della tecnica cui erano stati randomizzati. Soggetti randomizzati potranno essere esclusi dalla popolazione ITT solo nel caso il gruppo di coordinamento concordi sul fatto che l'eventuale violazione di protocollo costituisca un *bias* serio nel caso il soggetto fosse considerato nell'analisi (p.es., randomizzazione ad HFNC in caso di impossibilità tecnica per il paziente di mantenerle). Questa popolazione costituirà la popolazione per la valutazione di efficacia (*endpoint* primario).
- safety: costituita da tutti i soggetti randomizzati inclusi nella popolazione ITT nonché quelli esclusi dalla popolazione ITT, purché sia stata applicata almeno una volta la tecnica alla quale erano stati randomizzati. Su questa popolazione saranno eseguite tutte le stime di sicurezza.

In questo studio non è prevista la costituzione di una popolazione *per-protocol*.

11.11 PIANO DI ANALISI

11.11.1 Piano di sostituzione dei dati mancanti

Per la variabile primaria i soggetti randomizzati a trattamento standard e successivamente trasferiti a HFNC, nonché i soggetti che interrompano il trattamento per qualsiasi motivo (ad eccezione del ristabilimento della funzione respiratoria tale da rendere non più necessario il trattamento) prima di tale termine, verranno considerati come fallimento (*endpoint* raggiunto).

I dati mancanti per le variabili di efficacia in corso di trattamento verranno sostituiti, per le variabili continue (andamento degli scambi respiratori valutati con emogasanalisi), con la tecnica LOCF (*last observation carried forward*). Le altre variabili secondarie (mortalità, durata dell'ospedalizzazione) non richiedono tecniche di sostituzione.

11.11.2 Analisi della variabile primaria

La variabile primaria è costituita dalla proporzione di pazienti che raggiungono i criteri per il fallimento clinico nel corso del trattamento fino al raggiungimento dei criteri di stabilità clinica. L'analisi primaria verrà eseguita sulla popolazione ITT, applicando le tecniche di sostituzione indicate in § 11.11.1.

La proporzione di soggetti qualificati come "fallimento" verrà analizzata tramite tabelle di contingenza (chi quadrato) accompagnate dall'intervallo di confidenza della differenza e dalla stima del rischio relativo e dell'NNT, se applicabile. Potrà anche essere analizzata per mezzo di regressione logistica multivariata.

La proporzione di soggetti che hanno raggiunto l'esito a tempi prefissati (analisi secondaria), se rilevante, verrà tabulata con i relativi intervalli di confidenza per la differenza e la stima di *odds-ratio* per intervalli giornalieri.

11.11.3 Analisi delle variabili secondarie

Gli *endpoint* secondari comprendo sia variabili a distribuzione continua, sia variabili a distribuzione binaria.

La mortalità a 30 giorni verrà analizzata tramite tabelle di contingenza (considerando come popolazione di appartenenza quella cui il paziente era stato randomizzato) e tramite regressione logistica multivariata, considerando come popolazione di appartenenza le tre categorie: HFNC, Venturi (se randomizzato a trattamento standard successivamente mantenuto fino al termine dell'osservazione) e Mista (se randomizzato a trattamento standard e successivamente trasferito a HFNC prima del termine dell'osservazione).

L'andamento degli scambi respiratori valutati con emogasanalisi arteriosa nel corso del trattamento verrà valutato mediante analisi della varianza per misure ripetute (dopo sostituzione dei dati eventualmente mancanti con la tecnica LOCF) utilizzando come fattore fisso il trattamento cui il soggetto era stato randomizzato, come fattore casuale il sesso, e come covariate il valore basale della variabile in oggetto e l'età. Nel caso di apprezzabile proporzione di soggetti appartenenti alla popolazione "Mista" come indicato sopra, il fattore fisso potrà essere sostituito con tale definizione di tre gruppi di osservazione. La durata del ricovero ospedaliero verrà valutata – nei soli pazienti dimessi dal reparto ancora in vita – mediante analisi della varianza utilizzando come fattore fisso il trattamento cui il soggetto era stato randomizzato, come fattore casuale il sesso, e come covariate il valore basale di PaO₂/FiO₂ e l'età. Nel caso di apprezzabile proporzione di soggetti appartenenti alla popolazione "Mista" come indicato sopra, il fattore fisso potrà essere sostituito con tale definizione di tre gruppi di osservazione.

11.11.4 Analisi delle variabili di sicurezza

Gli eventi avversi verranno tabulati per organo/sistema entro gruppi; verranno tabulati per gruppo i soggetti con eventi seri, con eventi potenzialmente correlati alla tecnica di ossigenoterapia, con eventi causa di ritiro dallo studio. Eventuali analisi saranno eseguite con il chi quadrato, completato dall'intervallo di confidenza della differenza e dalla stima del rischio relativo.

Le variazioni dei segni vitali e dei parametri di laboratorio verranno esaminate per mezzo dell'ANOVA, utilizzando come misura di esito la variazione osservata in corso di trattamento (dalla randomizzazione al raggiungimento dei criteri di dimissibilità), come fattore fisso la tecnica di ossigenazione (se appropriato suddivisa nelle tre sottopopolazioni indicate in § 11.11.3), e come covariate l'età e il valore basale della variabile considerata. Non si eseguiranno sostituzioni di dati mancanti.

12. DOCUMENTI ORIGINALI E ACCESSO A TALI DOCUMENTI

Tutte le informazioni relative a questo studio saranno registrate nei documenti ospedalieri del soggetto. Tali documenti costituiscono i documenti originali dello studio. Le registrazioni eseguite in CRF dovranno corrispondere ai documenti originali. L'accesso ai documenti originali è regolato dalle procedure operative standard del centro sperimentatore.

Tuttavia, il responsabile della sperimentazione si impegna a conservare reperibili i documenti originali, e a permettere a verificatori esterni qualificati e a rappresentanti delle autorità sanitarie l'accesso a tali documenti in conformità con le leggi nazionali e le direttive dell'UE, per la verifica di qualità dello studio. La possibilità di questo accesso è segnalata nella scheda informativa per il soggetto ed è parte integrante del consenso informato allo studio.

13. CONTROLLO DI QUALITÀ

Il centro sperimentatore, in qualità di centro accreditato, è già sottoposto a verifiche periodiche di qualità. Di conseguenza, il monitoraggio della gestione dello studio, dell'accurata documentazione delle procedure e delle modalità di ottenimento e

registrazione dei dati sono già coperte dalle normali procedure in atto presso il centro secondo le proprie procedure operative standard.

Il responsabile dello studio si impegna tuttavia a consentire l'accesso al sito e ai documenti originali per ispezioni da parte di verificatori qualificati nel caso di monitoraggi indipendenti richiesti dal Comitato di coordinamento o dalle autorità regolatorie.

14. ASPETTI ETICI E DI PROTEZIONE DEL SOGGETTO

14.1 DICHIARAZIONE DI HELSINKI

Ciascun ricercatore si impegna a garantire che questo studio è condotto in conformità con la corrente revisione della Dichiarazione di Helsinki (vedi Appendice IX) e con la Buona Pratica Clinica (ICH-GCP; documento CPMP/ICH/135/95). Poiché questo studio non costituisce studio di intercentro, non sono applicabili i termini del D. Lgs. 211/2003.

14.2 COMITATO DI ETICA

Questo protocollo, ed in particolare il modulo di informazione per il paziente, il modulo di consenso informato scritto e le relative procedure, sarà sottoposto alla valutazione da parte del Comitato di Etica competente. Nessuna procedura relativa allo studio potrà essere messa in atto prima di avere ricevuto parere positivo da parte del Comitato di Etica competente.

Analogamente, qualsiasi emendamento a questo protocollo dovrà essere notificato (se esclusivamente amministrativo) o trasmesso per valutazione allo stesso Comitato di Etica. Nel caso di emendamenti non puramente amministrativi, il contenuto dell'emendamento non potrà essere messo in atto prima di avere ricevuto parere positivo da parte del Comitato di Etica competente.

14.3 PROCEDURA DI CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato sarà in linea di principio ottenuto direttamente dal soggetto potenzialmente reclutabile per lo studio. Il consenso sarà sempre in forma scritta. Nel caso non fosse possibile ottenere il consenso dal soggetto per incapacità, si chiederà il consenso al parente più prossimo presente (decisore sostitutivo), salvo richiedere successivamente il consenso al soggetto nel caso recuperasse la capacità di consentire personalmente (consenso differito). Queste procedure saranno adeguatamente registrate sui documenti ospedalieri del soggetto; nel caso di consenso di decisore sostitutivo specificando il motivo per il ricorso a tale procedura.

Il consenso è costituito da tre momenti:

- l'informazione sulle procedure connesse allo studio, utilizzando il documento di informazione approvato dal Comitato di Etica competente. Tale informazione andrà rilasciata in forma scritta (trattenendo una copia firmata dal paziente/decisore sostitutivo per l'archivio) e in forma orale da parte dello sperimentatore o un delegato qualificato;
- la discussione sull'informazione data per chiarire qualsiasi ulteriore richiesta di informazione da parte del soggetto/decisore sostitutivo. Pur rendendosi conto della ristrettezza temporale associata alla necessità di iniziare quanto prima le procedure di trattamento dell'insufficienza respiratoria, ciascuno sperimentatore si impegna a fornire adeguate risposte ai dubbi che dovessero venire espressi;
- la firma del modulo di consenso da parte del soggetto/decisore sostitutivo, che dovrà essere archiviata con i documenti dello studio. Data e ora della firma del consenso, e identificazione di chi ha emesso il consenso (soggetto o decisore sostitutivo) andranno registrate sui documenti ospedalieri.

Si ricorda che il consenso da parte del decisore sostitutivo va inteso come un modo di cercare di comprendere quale sarebbe stata la decisione del soggetto nel caso avesse potuto decidere direttamente, e non una decisione autonoma e indipendente del soggetto sostitutivo stesso. Inoltre, nel caso il soggetto mantenesse una, se pur limitata, capacità di consentire, andrà richiesto anche il suo assenso, che andrà pure registrato nei documenti ospedalieri.

Il modulo di informazione dovrà specificare che questo studio, sebbene condotto con tecniche normalmente in uso e senza nessuna modifica alla normale prassi utilizzata nella patologia in esame, implica comunque ricerca e potrebbe implicare disagi ma anche benefici per il soggetto.

Si dovrà indicare chiaramente che la partecipazione allo studio è del tutto volontaria e il rifiuto di partecipare non influenzerà in nessun modo la qualità delle cure offerte. Si dovrà anche sottolineare che il soggetto è libero di abbandonare lo studio in ogni momento senza doversi giustificare (p.es., alla richiesta del consenso differito a seguito di consenso da parte del decisore sostitutivo) senza che ciò pregiudichi la qualità delle cure offerte.

Si ricorderà infine che lo studio è stato approvato dal Comitato di Etica competente.

14.4 CONFIDENZIALITÀ DELL'INFORMAZIONE

Le informazioni relative ai pazienti saranno gestite con la normale clausola di confidenzialità che si applica a tutti i dati conferiti in corso di ricovero ospedaliero. I dati saranno registrati su un database elettronico, nel quale tuttavia l'identificazione dei soggetti sarà effettuata esclusivamente attraverso il codice di randomizzazione. Il centro sperimentatore manterrà un archivio della corrispondenza tra i codici di randomizzazione e l'identificazione dei soggetti attraverso il numero di cartella clinica. L'informazione relativa all'identità del soggetto non sarà resa disponibile a nessuno al di fuori del centro sperimentatore.

È possibile che vengano ispezionati i dati relativi allo studio da parte di personale di monitoraggio appositamente identificato dal Comitato di Coordinamento o da rappresentanti delle autorità sanitarie, nei limiti consentiti dalle leggi. Anche questo personale è tenuto a mantenere confidenziale l'informazione dell'identità del soggetto, tuttavia il soggetto, firmando il consenso informato, acconsente che possano essere eseguiti, se necessario, tali accessi ai dati personali.

I risultati dello studio verranno anche resi pubblicamente disponibili, tuttavia in forma accorpata e in maniera del tutto anonima.

14.5 INTERRUZIONE DELLO STUDIO

Lo studio potrebbe essere precocemente interrotto nel caso il centro sperimentatore non possa garantire un adeguato tasso di arruolamento, così come nel caso scoperte più recenti rendano superato il presupposto scientifico in base al quale si è progettato lo studio.

In tal caso il Comitato di Etica verrà immediatamente informato delle motivazioni dell'interruzione, nessun nuovo soggetto verrà arruolato e si porteranno a termine i trattamenti in atto. I soggetti ancora in *follow-up* verranno avvisati dell'interruzione dello studio e ogni successivo *follow-up* interrotto.

I dati raccolti fino al momento dell'interruzione verranno analizzati in maniera esclusivamente descrittiva e resi pubblicamente disponibili.

15. GESTIONE E ARCHIVIAZIONE DEI DATI

15.1 GESTIONE DEI DATI

Lo sperimentatore o suoi delegati appositamente indicati saranno responsabili per trasferire nella CRF elettronica i dati originali, che saranno invece registrati nei documenti ospedalieri. La CRF elettronica sarà predisposta con la supervisione dello statistico dello studio.

Dei documenti sorgente fanno anche parte i documenti relativi al consenso informato, nonché l'approvazione da parte del Comitato di Etica competente del protocollo e di eventuali emendamenti. Questi documenti non saranno archiviati nei documenti ospedalieri, ma costituiranno un apposito archivio dello studio che, insieme con il registro di corrispondenza tra numero di randomizzazione e identità del paziente, sarà conservato dal ricercatore responsabile.

15.2 MANTENIMENTO DEGLI ARCHIVI

Gli archivi specifici dello studio saranno conservati presso il centro sperimentatore, insieme alle buste di randomizzazione non utilizzate (quelle utilizzate vanno allegate ai documenti ospedalieri), per la durata prevista per l'archiviazione dei documenti ospedalieri. Vanno anche archiviate per la stessa durata le copie – stampate, datate e firmate, oppure in adeguato formato elettronico – dei dati raccolti per soggetto e utilizzati per l'analisi dei dati. Verrà archiviato anche il database, una volta consolidato, sottoposto a revisione di coerenza interna e congelato nella versione da sottoporre ad analisi statistica, nonché il master del rapporto conclusivo con i suoi allegati.

15.3 PROCEDURE DI REVISIONE

I responsabili delle eventuali procedure di revisione – indicati specificamente dal Comitato di Coordinamento dello studio o nominati dalle autorità sanitarie – possono eseguire procedure di revisione presso il centro sperimentatore. Di tali attività di revisione dovrà essere rilasciata una documentazione da parte dei revisori. Tale documentazione entra a fare parte dell'archivio specifico dello studio.

15.4 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO

Modifiche di natura esclusivamente amministrativa saranno notificate al Comitato di Etica competente. Qualsiasi altra modifica dovrà essere previamente approvata dal Comitato di Etica competente prima di diventare esecutiva. Gli emendamenti e le relative approvazioni vanno archiviati nell'archivio specifico dello studio.

Nessuna modifica a questo protocollo può essere attuata senza il relativo emendamento approvato, a meno che sia indispensabile per garantire salute e benessere dello specifico soggetto al quale viene applicata. Tale evento costituisce violazione del protocollo e va adeguatamente registrato in CRF e nei documenti ospedalieri.

16. PUBBLICAZIONE DEI DATI

In conformità con la Dichiarazione di Helsinki (vedi Appendice IX), i dati ottenuti da questo studio saranno pubblicati o comunque resi pubblicamente disponibili. L'elenco degli autori sarà concordato nell'ambito del Comitato di coordinamento. In linea di principio, solo personale che abbia avuto parte attiva nella preparazione e nell'esecuzione di questo studio comparirà nell'elenco degli autori.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185-96
2. Liesching TN, Lei Y. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula Therapy in Intensive Care Units. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan 1;885066616689043
3. Ischaki, E., Pantazopoulos, I., & Zakynthinos, S. Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *European Respiratory Review*, 26(145), 2017, 170028–14. <http://doi.org/10.1183/16000617.0028-2017>
4. Brambilla, A. M., Aliberti, S., Prina, E., Nicoli, F., Del Forno, M., Nava, S., et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Medicine*, 2014, 40(7), 942–949. <http://doi.org/10.1007/s00134-014-3325-5>
5. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *CLIN INFECT DIS* 2007;44:S27-S72
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111

APPENDICI

SCHEDA INFORMATIVA
(consenso diretto del paziente competente)

SCHEDA INFORMATIVA

Gentile Signora/e,

In questo Ospedale è in programma una ricerca medico-scientifica dal titolo: “Studio randomizzato controllato in aperto di confronto tra ossigenazione con cannule nasali ad alto flusso e ossigenoterapia con maschera Venturi nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta grave dovuta a polmonite. Questa ricerca è a carattere multicentrico, vale a dire sono interessati diversi Ospedali e Centri di Cura in Italia.

Per svolgere tale ricerca abbiamo bisogno della collaborazione e disponibilità di persone che, come Lei, soddisfano i requisiti scientifici idonei alla valutazione che verrà eseguita. Comunque, prima che Lei prenda la decisione di accettare o rifiutare di partecipare, La preghiamo di leggere con attenzione, prendendo tutto il tempo che Le necessita, queste pagine e di chiederci chiarimenti qualora non comprendesse o avesse bisogno di ulteriori precisazioni. Inoltre, qualora lo desiderasse, prima di decidere, può chiedere un parere ai suoi familiari o ad un suo medico di fiducia.

CHE COSA SI PROPONE LO STUDIO

Lo studio ha come obiettivo generale quello di verificare la superiorità di un nuovo sistema per la terapia della condizione clinica di insufficienza respiratoria da cui è attualmente colpito. In particolare, con la ricerca che qui presentiamo, si intendono ottenere dati relativi all'efficacia di un sistema di ossigenoterapia tramite cannule nasali nel migliorare l'ossigenazione nel suo sangue, rispetto alla terapia tradizionale di ossigenoterapia attraverso maschera facciale. Tale sistema è già largamente usato nella pratica clinica da circa 10 anni, anche in pazienti con patologie simile alla sua condizione. Esso presenta dei vantaggi, rispetto ad altri trattamenti come la ossigenoterapia tradizionale, sia dal punto di vista del *comfort*, che come efficacia, dato che forniscono ossigeno a più elevate concentrazioni, riscattato e umidificato.

QUALI SONO I BENEFICI CHE POTRÀ RICEVERE PARTECIPANDO ALLO STUDIO

Dalla partecipazione a questo studio sono prevedibili benefici per il progresso della scienza e/o per altri pazienti in futuro.

QUALI SONO I RISCHI DERIVANTI DALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

La partecipazione allo studio non dovrebbe comportare rischi legati all'utilizzo dei dispositivi di ossigenoterapia impiegati o alle indagini di controllo previste. Qualora divengano disponibili dati che possano influenzare la Sua volontà di continuare a partecipare allo studio, sarà tempestivamente informato/a.

COSA COMPORTA LA SUA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

Nel caso decida di partecipare allo studio, il disegno sperimentale di questa ricerca prevede l'attuazione dei seguenti trattamenti: dopo l'inizio del trattamento a cui Lei verrà assegnato, a 2 e 6 ore verrà eseguito un prelievo di sangue arterioso, e raccolti i suoi parametri emodinamici e respiratori (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza e respiratoria e saturazione arteriosa di ossigeno) tramite strumenti clinici non invasivi. Questi monitoraggi ed esami, a cui lei è già sottoposto/a, sono normalmente impiegati in pazienti come Lei.

Lo studio in oggetto è uno studio clinico randomizzato e controllato. Questo significa che la ricerca prevede che un gruppo di pazienti riceverà il nuovo trattamento (ossigenoterapia ad alto flusso con

cannule nasali) e un altro riceverà il trattamento standard (ossigenoterapia con maschera tradizionale tipo Venturi). In particolare, il termine "randomizzato" vuole dire che l'assegnazione ad uno dei gruppi di trattamento sopraindicati seguirà un criterio statistico. Tali metodologie sono necessarie per evitare pregiudizi e ottenere risultati che siano validi, senza che ciò comporti un aumento di rischio per i pazienti. Il disegno di "superiorità" dello studio serve a dimostrare che il trattamento nuovo (alti flussi) è migliore rispetto all'ossigenoterapia tradizionale con maschera tipo Venturi. Considerate le problematiche potenziali legate all'ossigenoterapia tradizionale e i vantaggi già largamente descritti e dimostrati del nuovo trattamento, ci attendiamo che il nuovo trattamento sia superiore in pazienti come Lei. Ad ogni modo, lo studio verrà eseguito in aree dove la monitoraggio del paziente è massima. Inoltre, i medici che La hanno in cura potranno in qualsiasi momento cambiare il trattamento applicato verso quello da loro ritenuto più consono. Pertanto riteniamo i rischi per Lei molto contenuti ed, in ogni caso, i pazienti che riceveranno il trattamento con alti flussi riceveranno comunque un beneficio clinico, sulla base del razionale fisiologico e dei dati disponibili.

Lo studio durerà 1 anno e sarà effettuato in diversi centri in Italia. Il numero totale di pazienti che parteciperanno allo studio sarà di 150. La sua partecipazione allo studio durerà fino quando migliorerà e parteciperanno a questa ricerca in questo ospedale circa 10 pazienti che saranno scelti tra tutti quelli che sono affetti dalla Sua stessa condizione clinica di insufficienza respiratoria dovuta a polmonite.

Se accetta di partecipare a questo studio Lei sarà sottoposto/a ad una prima visita per verificare che le sue condizioni soddisfino i criteri richiesti dallo studio. In occasione di tale visita, condotta dai medici di questo reparto, saranno eseguiti una valutazione clinica generale e un prelievo di sangue arterioso per emogasanalisi (per un totale di circa 1 cc di sangue) cui lei è routinariamente sottoposto/a in questa struttura.

Da parte Sua non è richiesta alcuna collaborazione specifica. La partecipazione alla sperimentazione non comporta per Lei alcun aggravio di spese le quali saranno tutte a carico di questa struttura.

INDAGINI A CUI SARÀ SOTTOPOSTO/A DURANTE LO STUDIO

Lo studio prevede l'effettuazione delle seguenti indagini di controllo: monitoraggio continuo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e della pulsossimetria (routinariamente effettuati in questa unità operativa) a 2 e 6 ore dall'arruolamento. Tutte queste indagini sono routinariamente eseguite in pazienti come Lei e non saranno effettuati specificatamente per lo studio.

COSA SUCCEDERÀ SE DECIDE DI NON PARTECIPARE ALLO STUDIO

Lei è libero/a di non partecipare allo studio. In questo caso riceverà, comunque, tutte le terapie standard previste per la Sua condizione clinica di insufficienza respiratoria, senza alcuna penalizzazione, ed i medici continueranno a seguirla comunque con la dovuta attenzione assistenziale, anche nel caso non ci fossero altre terapie disponibili.

INTERRUZIONE DELLO STUDIO

La Sua adesione a questo programma di ricerca è completamente volontaria e Lei si potrà ritirare dallo studio in qualsiasi momento.

Allo stesso modo, la sperimentazione potrà essere interrotta se il medico constaterà che Lei non ha tratto alcun giovamento o che sono intervenuti effetti non desiderati.

In questo caso Lei sarà tempestivamente informato/a circa ulteriori trattamenti validi per la Sua condizione clinica di insufficienza respiratoria e potrà discuterne con il medico.

INFORMAZIONI CIRCA I RISULTATI DELLO STUDIO

Se Lei lo richiederà, alla fine dello studio potranno esserLe comunicati i risultati dello studio in generale ed in particolare quelli che La riguardano.

ULTERIORI INFORMAZIONI

Se Lei lo desidera, può informare il Suo medico di famiglia della partecipazione a questa sperimentazione, al fine di evitare interferenze con eventuali altri farmaci che potrebbe prescrivere e/o con trattamenti a cui potrebbe sottoporLa.

Per ulteriori informazioni e comunicazioni durante lo studio sarà a disposizione il seguente personale:
Dottor Roberto Cosentini, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e alla revisione corrente delle Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di questa struttura.

Lei può segnalare qualsiasi fatto ritenga opportuno evidenziare, relativamente alla sperimentazione che La riguarda, al Comitato Etico di questa struttura.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Io sottoscritto: _____

dichiaro di aver ricevuto dal Dottor _____

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione allo studio sperimentale in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, copia della quale mi è stata prima d'ora consegnata.

Dichiaro altresì di aver potuto discutere tali spiegazioni, di porre tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia.

Accetto dunque liberamente di partecipare alla sperimentazione, avendo capito completamente il significato della richiesta e avendo compreso i rischi e i benefici che sono implicati.

Sono stato informato, inoltre del mio diritto ad avere libero accesso alla documentazione relativa alla sperimentazione (assicurativa, clinico-scientifica, farmaco-terapeutica) ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico.

Data

Firma del medico che ha informato il paziente

Data

Firma del paziente

[Nel caso il paziente non possa leggere e/o firmare]

Io sottoscritto: _____

testimonia che il Dottor _____

ha esaurientemente spiegato al Sig. _____

le caratteristiche dello studio sperimentale in oggetto, secondo quanto riportato nella scheda informativa qui allegata, e che lo stesso, avendo avuto la possibilità di fare tutte le domande che ha ritenuto necessarie, ha accettato liberamente di aderire allo studio.

Data

Firma del testimone indipendente

APPENDICE II Scala di Kelly

BJ Kelly and MA Matthay. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients. Influence on need for continued mechanical ventilation. Chest, 1993; Vol 104, 1818-1824

Grado 1	Sveglio, esegue comandi complessi in tre fasi
Grado 2	Sveglio, esegue comandi semplici
Grado 3	Soporoso, ma risvegliabile ed esegue comandi semplici
Grado 4	Stuporoso, esegue solo ordini semplici in modo intermittente e dopo vigoroso stimolo
Grado 5	in coma, funzioni cerebrali intatte
Grado 6	In coma, funzioni cerebrali compromesse

APPENDICE III - Scala di Borg per la valutazione della dispnea

Borg, G.. 1982. Psychophysical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sports Exerc. 14: 377-381

Valutazione della percezione dello sforzo

Nulla	0
Estremamente debole	0.5
Molto debole	1
Debole	2
Moderata	3
Piuttosto forte	4
Forte	5
Molto forte	7
Estremamente forte	10
Massimale	*

APPENDICE IV – Scala PSI (Pneumonia Severity Index)

Algoritmo per l'assegnazione della classe di gravità della polmonite secondo: Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; **336**: 243-250.

Vedi anche: *Pneumonia Severity Index Calculator: Reference, December 2003*. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville, MD. <http://pda.ahrq.gov/psiref.htm>

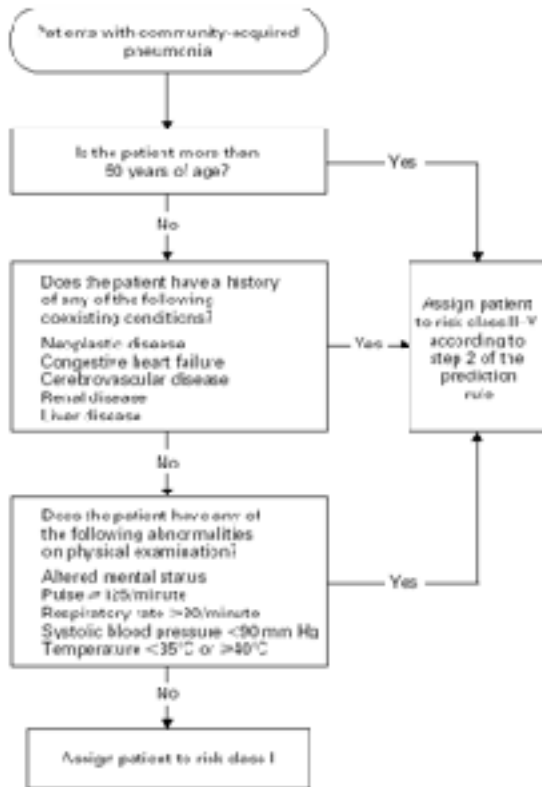


TABLE 2. POINT SCORING SYSTEM FOR STEP 2 OF THE PREDICTION RULE FOR ASSIGNMENT TO RISK CLASSES II, III, IV, AND V.

CHARACTERISTIC	Points Assigned*
Demographic factors	
Age	Age (yr) - 10
Sex	
Women	+10
Nursing home resident	
Comorbid illness(es)	
Neoplastic disease	+30
Liver disease	+20
Congestive heart failure	+10
Cerebrovascular disease	+10
Renal disease	+10
Physical examination findings	
Altered mental status	+20
Respiratory rate ≥ 30 /min	+20
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	+20
Temperature $< 35^{\circ}\text{C}$ or $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Pulse ≥ 125 /min	+10
Laboratory and radiographic findings	
Arterial pH < 7.35	+30
Blood urea nitrogen ≥ 30 mg/dl (11 mmol/liter)	+20
Sodium < 130 mmol/liter	+20
Glucose ≥ 250 mg/dl (14 mmol/liter)	+10
Hematoctrit $< 30\%$	+10
Partial pressure of arterial oxygen < 60 mm Hg	+10
Blental diffusion	+10

L'algoritmo a sinistra permette di assegnare i pazienti alla Classe I; se ciò non è possibile si utilizza l'algoritmo a destra. La somma dei punti assegnati determina l'assegnazione alle Classi di gravità da II a V, secondo lo schema:

≤ 70 punti	Classe II
71-90 punti	Classe III
91-130 punti	Classe IV
> 130 punti	Classe V

APPENDICE V – Scala SAPS-II (Simplified Acute Physiologic Score)

Da: Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; **270**: 2957-2963; e da: Lemeshow S, Le Gall J-R. Modeling the severity of illness in ICU patients. *JAMA* 1994; **272**: 1049-1055.

Variables	Scoring Guidelines
age	age in years at time of last birthday
heart rate	use the highest or lowest heart rate in past 24 hours , whichever gives the higher number of points
systolic blood pressure	use the highest or lowest blood pressure in past 24 hours , whichever gives the higher number of points
body temperature	use highest temperature
PaO ₂ /FIO ₂ ratio	use only if on ventilation or CPAP, using the lowest ratio
urinary output	if time period is less than 24 hours, adjust urine output for period to 24 hours
SUN	use the highest value
WBC count	use the highest or lowest WBC count in past 24 hours , whichever gives the higher number of points
serum potassium	use the highest or lowest potassium in past 24 hours , whichever gives the higher number of points
serum sodium	use the highest or lowest sodium in past 24 hours , whichever gives the higher number of points
serum bicarbonate	use the lowest value
serum bilirubin	use the highest value
Glasgow Coma Score	use the lowest value; if patient sedated, use the score before sedated
type of admission	scheduled surgery if scheduled at least 24 hours prior to operation; unscheduled if operated on with less than 24 hour notice; medical if no surgery within 1 week of admission to ICU
AIDS	HIV positive with AIDS defining opportunistic infection or tumor
hematologic malignancy	malignant lymphoma, Hodgkin's disease, leukemia or multiple myeloma
metastatic cancer	metastases demonstrated at surgery, radiographically or other suitable method

Variable	Finding	Points
age in years	< 40	0
	40 - 59	7
	60 - 69	12
	70 - 74	15
	75 - 79	16
	>= 80	18
heart rate in beats per minute	< 40	11
	40 - 69	2
	70 - 119	0
	120 - 159	4
	>= 160	7
systolic blood pressure in mm Hg	< 70	13
	70 - 99	5
	100 - 199	0
	>= 200	2
body temperature in C	< 39 C	0
	>= 39	3
if on ventilation or CPAP, PaO ₂ /FIO ₂	< 100	11
	100 - 199	9
	>= 200	6
urinary output in L per 24 hours	< 0.500	11
	0.500 - 0.999	4
	>= 1.000	0
serum urea nitrogen in mg/dL	< 28	0
	28 - 83	6
	>= 84	10
WBC count in 1000 per L	< 1.0	12
	1.0 - 19.9	0
	>= 20	3
serum potassium in mEq/L	< 3.0	3

	3.0 - 4.9	0
	>= 5.0	3
serum sodium in mEq/L	< 125	5
	125 - 144	0
	>= 145	1
serum bicarbonate in mEq/L	< 15	6
	15 - 19	3
	>= 20	0
bilirubin level in mg/dL	< 4.0	0
	4.0 - 5.9	4
	>= 6.0	9
Glasgow Coma score	< 6	26
	6 - 8	13
	9 - 10	7
	11 - 13	5
	14 - 15	0
chronic diseases	metastatic carcinoma	9
	hematologic malignancy	10
	AIDS	17
type of admission	scheduled surgery	0
	medical	6
	unscheduled surgery	8
punteggio SAPS II:	somma dei punteggi assegnati	
	(0-160)	

$$\text{logit} = 7.7631 + 0.0737 \times \text{SAPSII} + 0.9971 \times \text{LN}(\text{SAPSII} + 1)$$

$$\text{probabilità di mortalità intraospedaliera} = e(\text{logit}) / (1 + e(\text{logit}))$$

APPENDICE VI – Scala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Vincent JL et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710

Respiratory System

PaO₂/FiO₂ (mmHg), SOFA score
< 400, 1
< 300, 2
< 200 **and** mechanically ventilated, 3
< 100 **and** mechanically ventilated, 4

Nervous System

Glasgow coma score, SOFA score
13 – 14, 1
10 – 12, 2
6 – 9, 3
< 6, 4

Cardio Vascular System

Mean Arterial Pressure OR administration of vasopressors required, SOFA score
MAP < 70 mm/Hg, 1
dop ≤ 5 or dob (any dose), 2
dop > 5 OR epi ≤ 0.1 OR nor ≤ 0.1, 3
dop > 15 OR epi > 0.1 OR nor > 0.1, 4
(vasopressor drug doses are in mcg/kg/min)

Liver

Bilirubin (mg/dl), SOFA score
1.2 – 1.9, 1
2.0 – 5.9, 2
6.0 – 11.9, 3
> 12.0, 4

Coagulation

Platelets × 10³/mcl, SOFA score
< 150, 1
< 100, 2
< 50, 3
< 20, 4

Renal System

Creatinine (mg/dl) (or urine output), SOFA score
1.2 – 1.9, 1
2.0 – 3.4, 2
3.5 – 4.9 (or < 500 ml/d), 3
> 5.0 (or < 200 ml/d), 4

APPENDICE VII – Scala CURB65

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, *et al* (2003). "Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study". *Thorax* **58** (5): 377–82.

CURB-65 Severity Score

Confusion (new disorientation in person, place, or time)

Urea > 42 mg/dL

Respiratory Rate ³ 30/min

Diaastolic **B**P \leq 60 mmHg or systolic BP < 90 mmHg

Age \geq 65 years

Risk classes:

Class 1: 0-1 points	LOW RISK
Class 2: 2 points	INTERMEDIATE RISK
Class 3: \geq 3 points	HIGH RISK

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)
55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)
59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.

2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.
16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.
21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality

of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.

24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician

has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
 - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
 - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.
33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.
34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.