

Titolo dello studio SAFE-SIMEU

**Screening dello Scompenso Cardiaco Acuto nel
Dipartimento di Emergenza in Italia.**

Autori:	Andrea Fabbri
Documento	Protocollo SAFE SIMEU
Versione:	Draft 1
Data di rilascio:	
Numero di pagine:	13

PAGINA DELLE FIRME DEL PROTOCOLLO**Titolo dello studio: SAFE-SIMEU**

Nome Cognome	_____	_____
	firma	data

Nome Cognome	_____	_____
	firma	data

Nome Cognome	_____	_____
	firma	data

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE:**Titolo dello studio: SAFE-SIMEU**

Dichiaro di aver letto il protocollo ed acconsento a condurre questo studio clinico in accordo a tutti i requisiti del protocollo e secondo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica ed i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Nome Cognome

firma

data

INDICE DEI CONTENUTI

1. Introduzione.....	6
2. Obiettivi dello studio	8
3. Piano dello studio	7
3.1 Disegno dello studio	7
3.2 Popolazione dello studio.....	7
3.3 Raccolta dei dati	9
4. Valutazione dei risultati.....	10
5. Gestione dei dati ed analisi statistica.....	10
5.1. Gestione dei dati	10
5.2 Metodi statistici	101
6. Procedure amministrative.....	11
7. Bibliografia.....	13

LISTA DI ABBREVIAZIONI

CRF	Case Report Form - Scheda Raccolta Dati
GCP	Good Clinical Practice - Norme di Buona Pratica Clinica
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
PS	Pronto Soccorso
AHF	Acute Heart Failure
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate

1. Introduzione

Il percorso di cura dei soggetti con scompenso cardiaco acuto (AHF) inizia oggi nell'area dell'Emergenza-Urgenza. In Italia i dati epidemiologici disponibili oggi fanno riferimento a conclusione del percorso alla Scheda di Dimissione Ospedaliara (SDO), non considerando che segni e sintomi di presentazione sono più evidenti nella fase di accesso all'ospedale, quindi nel dipartimento d'emergenza, area dove i sintomi e le complicanze possono essere trattate e risolte tempestivamente con evidenti ricadute sulla prognosi.^{1 2}

In questa situazione il medico d'urgenza rappresenta una figura strategica: prende decisioni sul primo trattamento, decide poi se il paziente debba essere dimesso dopo un trattamento iniziale oppure ricoverato e in quale area (sola osservazione in degenza ordinaria, monitoraggio continuo con telemetria, trattamento in terapia intensiva).

La maggior parte delle casistiche degli studi clinici non arruolano i casi considerando l'ampia gamma di questi casi fin dal momento dell'accesso nei Dipartimenti d'Emergenza, ma considerano prevalentemente quelli già definiti da criteri applicabili a fasi successive del percorso, operando quindi una selezione dei casi.³

Tale selezione tuttavia non racchiude una gamma molto eterogenea di soggetti presenti nella pratica clinica, sia per eziologia, fattori precipitanti, comorbidità, severità ed espressione dei segni e sintomi di presentazione.⁴ Nonostante la maggior parte dei casi presentino all'accesso aspetti di criticità da ore e/o giorni, <20% di questi verrà ricoverato in terapia intensiva, e <4% necessiterà di supporto ventilatorio o emodinamico per shock cardiogeno.⁵⁻⁸ Poiché la maggior parte dei casi risponderà alla terapia convenzionale, una buona parte sarà ricoverato in aree di degenza ordinaria, o in area medica non specialistica.⁹

L'esclusione di questa ampia casistica rappresenta storicamente un bias di selezione importante di molti studi clinici,¹⁰ come documentato da alcuni studi retrospettivi che sottolineano l'importanza della tempestività del trattamento,^{2 11 12} con importanti effetti sulla prognosi.^{1 13-15}

2. Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario dello studio è:

- Individuare le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei pazienti che ricorrono al Pronto Soccorso per scompenso cardiaco acuto.

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- Principali caratteristiche del percorso dei pazienti con scompenso cardiaco acuto
- Tasso di recidive di evento cardio vascolare acuto e/o ulteriori episodi in un intervallo di 12 mesi dall'evento iniziale.
- Prognosi a 12 mesi: decesso, evento cardio-vascolare acuto (morte per infarto acuto, infarto miocardico acuto, evento cerebro-vascolare acuto).

3. Piano dello studio

3.1 Disegno dello studio

È uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico, coinvolgente le strutture di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza di diverse regioni Italiane. Le informazioni richieste saranno inviate dai singoli centri al centro coordinatore in forma anonima. I dati saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

3.2 Popolazione dello studio

La popolazione in studio sarà costituita dai pazienti afferiti nel periodo gennaio 2012 - dicembre 2012 alle strutture di Pronto Soccorso con diagnosi principale al termine del percorso di diagnosi di Pronto Soccorso di scompenso cardiaco acuto. Il numero di soggetti attesi è circa 500 per ogni centro.

Criteri di inclusione

- Tutti i soggetti afferiti alle strutture di Pronto Soccorso con diagnosi principale di scompenso cardiaco acuto, edema polmonare acuto, shock cardiogeno accertati nel periodo dal 1 gennaio 2012 al 31 dicembre 2012.

Criteri di esclusione

- Età <18 anni
- Diagnosi di scompenso cardiaco acuto non-cardiogeno
- Diagnosi di scompenso cardiaco ma non prima diagnosi.

3.3 Raccolta dei dati

I dati clinici saranno raccolti retrospettivamente, a partire dalle informazioni riportate nelle schede di accesso e nei diari clinici di Pronto Soccorso. Saranno presi in esame tutti gli accessi in Pronto Soccorso in un intervallo temporale di 12 mesi (gennaio 2012-dicembre 2012). Le informazioni saranno inviate al Centro coordinatore in forma anonima. I dati saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

Per ogni paziente che corrisponde ai criteri di inclusione verranno raccolte in ogni singolo centro partecipante le seguenti informazioni:

- Numero identificativo
- Dati anagrafici: sesso, età, razza
- Bacino d'utenza del Centro
- Data e ora di registrazione
- Data, ora della comparsa dei sintomi
- Comorbidità (precedenti di scompenso, valvulopatie, malattie cronica respiratorie, aritmie, anamnesi di sindrome coronarica acuta, cardiomiopatia ostruttiva, restrittiva o costrittiva, insufficienza renale cronica, malattie neurologiche, etc).
- Terapia cronica: diuretici, ACE inibitori, sartani, B-bloccanti, diuretici, anticoagulanti.
- Cause precipitanti: (mancata aderenza alla terapia, scarso controllo pressione arteriosa, aritmie, insufficienza renale cronica, ischemia acuta, febbre, altro)
- Concentrazion di BNP alla prima valutazione (opzionale)
- Concentrazione di Tn ad alta sensibilità alla prima valutazione (opzionale).
- Concentrazione della sodiemia (Na⁺) alla prima valutazione.
- Valore della pressione arteriosa Sistolica alla prima valutazione.
- Valore della pressione arteriosa Diastolica alla prima valutazione.
- Eco-cardiogramma durante il ricovero: valore di frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE%).
- Terapia eseguita nella fase pre-ospedaliera (Soccorso 118) (Ossigeno, NIV, Furosemide, Nitrati, Oppiacei, altro (specificare)).

- Terapia eseguita in Pronto Soccorso (Ossigeno-terapia, NIV, Furosemide, Nitrati, Oppiacei, Altro: specificare).
- Esito: ricovero, osservazione breve intensiva (OBI), altro (specificare) invio al medico curante, decesso durante il ricovero.
- Complicanze durante il ricovero: perdita di coscienza o epilessia, sequele neurologiche, sequele cardiovascolari, distress respiratorio, broncopolmonite, altro (specificare).
- Durata del ricovero: giorni di ricovero.
- Giorno, ora della recidiva a 12 mesi dall'episodio iniziale di riferimento.
- Esito a 12 mesi (morte, infarto miocardico acuto non fatale, evento cardio-vascolare acuto).

4. Valutazione dei risultati

I dati inviati dai singoli centri in forma anonima al centro coordinatore verranno inseriti in un database generale per la valutazione delle caratteristiche clinico anamnestiche dei pazienti che hanno un percorso in emergenza in Pronto Soccorso per scompenso cardiaco acuto. Per ogni caso si procederà alla descrizione di età, sesso, razza, patologie/condizioni concomitanti, terapie a domicilio, causa dell'episodio di scompenso, durata del percorso di Pronto Soccorso e/o Osservazione Breve Intensiva, durata e complicanze durante il ricovero e verifica dei tempi di processo.

Verrà inoltre osservato l'andamento di eventuali ulteriori recidive di accesso al PS per la stessa causa entro 1 anno dall'episodio iniziale [Tasso standardizzato per età e sesso (analisi solo per il centro con area di popolazione di riferimento (Forlì e Reggio Emilia)

5. Gestione dei dati ed analisi statistica

5.1. Gestione dei dati

Il personale designato dallo Sperimentatore dei centri satellite riporterà le informazioni di ogni singolo centro partecipante sulla Scheda Raccolta Dati (CRF). I singoli centri partecipanti opereranno quindi in qualità di responsabili del trattamento dei dati.

Ai pazienti verrà assegnato un codice identificativo (numero centro + numero progressivo del paziente). Le CRF saranno inviate al centro coordinatore. I dati di ogni singola CRF saranno

inseriti centralmente da personale designato dallo Sperimentatore del centro coordinatore mediante singolo data entry con verifica elettronica dei dati. Gli elementi di testo (es. commenti) saranno verificati manualmente.

Si prevede di conservare il database completo per il tempo necessario ad effettuare le analisi previste al termine del quale i dati saranno trasformati in forma anonima.

Le informazioni relative ai trattamenti concomitanti verranno codificate mediante la WHO Drug Reference List, che usa il sistema di classificazione Anatomic Therapeutic Chemical (ATC). Le patologie concomitanti e gli eventi avversi verranno codificati usando la terminologia della classificazione ICD9-CM.

5.2 Metodi statistici

Si procederà inizialmente ad un'analisi descrittiva dell'intera popolazione (medie, SD, prevalenza). Tutte le analisi saranno aggregate in base alle classi definite al punto 4 e stratificate per sesso, età, precedenti episodi di scompenso cardiaco acuto, comorbidità e complicanze.

Successivamente verrà valutato l'andamento dei ri-accessi all'ospedale per scompenso cardiaco acuto, stratificato per centri che servono l'intero territorio provinciale o solamente una parte. Tutte le analisi saranno condotte mediante software SPSS20, in dotazione al Centro coordinatore.

6. Procedure amministrative

Norme di Buona Pratica Clinica

Questo studio sarà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

Emendamenti al protocollo o ogni altra modifica alla conduzione dello studio

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

Comitati etici

Il protocollo di studio e ogni emendamento del protocollo dovranno essere approvati dal Comitato Etico di ogni singolo centro partecipante.

Consenso informato

I dati clinici verranno elaborati ed inviati al centro coordinatore in forma anonima. I dati clinici saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

Vista l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica emanata dal Garante in data 1° marzo 2012 (G.U. n. 72 del 26 marzo 2012) ed in particolare visto il punto 4 "Impossibilità di informare gli interessati" della suddetta autorizzazione, si ritiene lecito procedere con il trattamento dei dati personali in assenza del consenso dell'interessato a causa dei motivi di impossibilità organizzativa sotto riportati:

- si tratta di pazienti che hanno avuto un singolo accesso al pronto soccorso e che non accedono più alla struttura per i quali risulta oggettivamente impossibile reperire i relativi contatti;
- si prevede che il numero di soggetti coinvolti nello studio sia pari a circa 500 all'anno per ogni centro per un totale di circa 3000 soggetti; questo numero considerevole rende difficile contattare ogni soggetto ma è indispensabile per conseguire risultati scientificamente validi.

Sarà richiesta l'autorizzazione a poter elaborare i dati ai Comitati Etici di ogni singolo centro partecipante.

Pubblicazione dei risultati

Ogni presentazione formale o pubblicazione dei dati derivati da questo studio deve intendersi come una pubblicazione congiunta da parte dello Sperimentatore principale e degli sperimentatori di ogni singolo centro partecipante. Gli Sperimentatori dei centri partecipanti acconsentono a non presentare dati di un singolo centro o di un piccolo gruppo di centri a meno che non vi sia un consenso formale da parte dello Sperimentatore principale.

Persone di riferimento

I numeri di telefono e fax delle persone di riferimento di ogni singolo centro sono riportate nel documento "Lista dei centri partecipanti".

7. Bibliografia

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England journal of medicine* 2002;347(18):1397-402.
2. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;292(3):344-50.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2012;14(8):803-69.
4. Goldberg RJ, Darling C, Joseph B, Saczynski J, Chinali M, Lessard D, et al. Epidemiology of decompensated heart failure in a single community in the northeastern United States. *The American journal of cardiology* 2009;104(3):377-82.
5. Park D, McManus D, Darling C, Goldberg JH, Gore JM, Lessard D, et al. Recent trends in the characteristics and prognosis of patients hospitalized with acute heart failure. *Clinical epidemiology* 2011;3:295-303.
6. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, Lessard D, Pezzella SM, Meyer TE. Use of disease-modifying therapies in patients hospitalized with heart failure: a population-based perspective. *The American journal of medicine* 2007;120(1):98 e1-8.
7. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88(1):107-15.
8. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American heart journal* 2007;153(6):1021-8.

9. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296(18):2217-26.
10. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European heart journal* 2003;24(5):442-63.
11. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;297(1):61-70.
12. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European heart journal* 2006;27(22):2725-36.
13. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102(10):1126-31.
14. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38(7):2101-13.
15. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(6):e1-82.