

## Sinossi del 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 (HiFLOViP)

### SINOSI

Acronimo	<i>HiFLOViP</i>
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
FASE	NA
SPONSOR	NA
INDICAZIONE	Insufficienza respiratoria acuta grave ( $PaO_2 / FiO_2 \leq 250$ ) in corso di polmonite
INTERVENTO	Somministrazione di ossigeno con cannule ad alto flusso (HFNC) con flusso minimo 50 L/min e $FiO_2$ variabile basata su $SpO_2$
CONTROLLO	Ossigenoterapia con Maschera Venturi con $FiO_2$ Variabile basata su $SpO_2$
DISEGNO DELLO STUDIO	Randomizzato, controllato, multicentrico, aperto in due gruppi paralleli di circa 75 pazienti per braccio

CENTRI PARTECIPANTI	EAS Emergenza ad Alta Specializzazione - UOC Pneumologia - ASST - Papa Giovanni XXIII - Bergamo - Italy_Centro coordinatore Altri 25 Centri in Italia (v. Elenco allegato)
ENDPOINT PRIMARIO  ENDPOINT SECONDARI	<p>"L'endpoint primario di questo studio è di confrontare l'efficacia del trattamento HFNC (gruppo A) con maschera Venturi (Gruppo B, terapia standard) per evitare il fallimento clinico durante l'insufficienza respiratoria acuta grave in corso di polmonite.</p> <p>Gli endpoint secondari sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• confrontare l'efficacia delle procedure di mortalità a 30 giorni.</li> <li>• confrontare l'efficacia delle varie procedure in termini di miglioramento degli scambi di gas.</li> <li>• confrontare le diverse procedure in termini di degenze ospedaliere.</li> </ul> <p>Per confrontare le diverse procedure in termini di occorrenza di eventi avversi.</p> <p>Gli endpoint secondari di questo studio saranno valutati, se del caso, sulle 3 sottopopolazioni consistenti in:</p> <p>HFNC: soggetti assegnati al trattamento HFNC che non hanno cambiato la terapia tranne che per raggiungere l'endpoint primario</p> <p>Controlli: soggetti assegnati al trattamento con maschera Venturi</p> <p>Misto: soggetti assegnati al trattamento con maschera Venturi che sono stati successivamente trattati con HFNC.</p>

CRITERI DI SELEZIONE	<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p> <p>I soggetti arruolati avranno tutte le seguenti caratteristiche:          Qualsiasi sesso di qualsiasi ceppo etnico;          Eta' maggiore o uguale a 18 anni;          Distress respiratorio (dispnea a riposo o uso di muscoli respiratori accessori o respiro paradossso addominale);          PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤250 durante ossigenazione con maschera di Venturi con FiO<sub>2</sub> = 50% somministrato per almeno 60 minuti;          Diagnosi di polmonite come unica causa di insufficienza respiratoria acuta.          Consenso informato ottenuto dal paziente o dal parente più prossimo in caso di incapacità del paziente a fornirlo.          Il paziente potrà essere arruolato entro 12 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso.</p>
ESCLUSIONE	<p>CRITERI DI ESCLUSIONE</p> <p>I soggetti che hanno almeno uno dei seguenti criteri non possono essere arruolati nello studio:          Diagnosi di altra causa di insufficienza respiratoria acuta          Angina instabile o infarto miocardico acuto;          Acidosi respiratoria acuta con pH &lt;7,35 e PaCO<sub>2</sub>&gt; 45 mmHg;          Pressione sistolica &lt;90 mmHg che non risponde all'espansione del volume o alle ammine          Grave aritmia;          convulsioni;          Grado di vigilanza secondo la scala di Kelly&gt; 3 (vedi Appendice II)          Alterazioni della deglutizione che aumentano il rischio di ab ingestis;          Incapacità di proteggere le vie aeree;          Traumi o ustioni del cranio facciale;          Paziente non cooperativo;          Presenza di ferita aperta (cranio, torace, addome);          Arresto respiratorio o necessità di intubazione          Gravidanza reale o sospetta "</p>

<p>ENDPOINT</p> <p>PRIMARIO</p>	<p>Endpoint primario</p> <p>L'endpoint primario è il fallimento clinico definito dai seguenti criteri.</p> <p>1 tra i criteri maggiori  OPPURE  2 o più dei criteri minori mantenuti per almeno 1 ora:</p> <p>CRITERI MAGGIORI:</p> <p>Arresto respiratorio  Pause respiratorie con perdita di coscienza  Instabilità emodinamica (frequenza cardiaca <math>\leq 50</math> bpm con perdita di vigilanza o pressione sistolica <math>\leq 70</math> mmHg)  Necessità di sedazione</p> <p>CRITERI MINORI:</p> <p>Riduzione <math>\geq 30\%</math> del valore di PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> rispetto al basale  Aumento di PaCO<sub>2</sub> <math>\geq 45</math> mmHg  Peggioramento della vigilanza come aumento della valore della scala di Kelly (vedi Appendice II)  Persistenza o comparsa di difficoltà respiratoria (presenza di dispnea o utilizzo di muscoli respiratori ausiliari o movimento del paradosso addominale)</p>
<p>SECONDARI</p>	<p>Endpoint secondari</p> <p>Gli endpoint secondari includono:</p> <p>Mortalità a 30 giorni</p> <p>Miglioramento degli scambi respiratori rispetto ai valori basali valutati a 24, 48 ore e raggiungimento della stabilità clinica utilizzando i dati di analisi dei gas del sangue arterioso</p> <p>Frequenza di eventi avversi</p> <p>Durata della degenza ospedaliera "</p>

Variabili di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"><li>• eventi avversi valutabili clinicamente (gravi e non gravi *) segni vitali (ABP; CF; RR, Temp); valori di laboratorio utilizzati nella pratica clinica comune</li><li>* eventi avversi definiti come tutti gli eventi che causano un aumento della degenza ospedaliera, una nuova ammissione, morte o incapacità permanente "</li></ul>
------------------------	--

<p>Procedure di studio</p>	<p>"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:</p> <p>Il gruppo A verrà trattato con HFNC con il flusso <math>\geq 50</math> L / min e la FiO<sub>2</sub> minima necessaria per raggiungere un SpO<sub>2</sub><math>\geq 92\%</math></p> <p>Il gruppo B (trattamento standard) sarà trattato con ossigeno attraverso una maschera Venturi con la FiO<sub>2</sub> necessaria per raggiungere uno SpO<sub>2</sub><math>\geq 92\%</math></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>È programmata una valutazione telefonica o ambulatoriale a 30 giorni.</p> <p>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).</p> <p>All'interno dei pazienti arruolati nel gruppo HFNC, l'ossigenoterapia verrà proseguita fino al raggiungimento della stabilità clinica definita come:</p> <p>Temperatura corporea <math>\leq 37</math> ° C e <math>\geq 36</math> ° C per 24 ore consecutive</p> <p>Paziente in grado di deglutire</p> <p>Tendenza verso la normalizzazione di CRP e valori di WBC</p> <p>Stabilità emodinamica (PAS<math>\geq 90</math> mmHg senza fluidi ev e assenza di aritmie potenzialmente letali)</p> <p>Assenza di difficoltà respiratoria (grave dispnea, uso accessorio dei muscoli, movimento paradossale della parete addominale) o RR &lt;25 bpm</p> <p>SpO<sub>2</sub> 94-98%</p>
----------------------------	---

<p>Considerazioni Statistiche</p>	<p>"Questo è uno studio 'real life' che valuta se una particolare tecnica di ossigenazione è superiore ad un'altra nell'evitare la necessità (almeno teorica) di intubazione endotracheale in pazienti che si presentano al pronto soccorso con insufficienza respiratoria a causa di polmonite. Di conseguenza, l'analisi statistica deve essere la piu' forte possibile.</p>
<p>Randomizzazione</p>	<p>Per consentire l'immediato arruolamento e la randomizzazione, la randomizzazione sarà effettuata utilizzando buste sigillate. Ogni singolo centro riceverà il numero di buste necessario per il numero assegnato di pazienti da arruolare; la randomizzazione sarà effettuata con blocchi con rapporto 1: 1 tra le due tecniche. La numerosità dei blocchi e la procedura di randomizzazione saranno descritti nella procedura di randomizzazione archiviata dalla statistica.</p>
<p>Numerosità'</p>	<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 <math>\leq 0.05</math> a due code.</p>
<p>Popolazioni</p>	<p>Saranno prese in considerazione due popolazioni nell'analisi statistica:  ITT (Intent to Treat): tutti i soggetti arruolati e randomizzati che non hanno ritirato il consenso allo studio al momento dell'applicazione della relativa tecnica e per i quali non viene identificata alcuna violazione dei criteri di inclusione/esclusione. I pazienti che hanno già subito il processo di randomizzazione possono essere esclusi dalla popolazione ITT solo se il gruppo di coordinamento decide che ci sarebbe una vera distorsione se il paziente venisse incluso nell'analisi (ad esempio la randomizzazione a HFNC con impossibilità tecnica per il paziente di mantenerlo). Questa popolazione sarà quella utilizzata per valutare l'efficacia del trattamento (<i>endpoint</i> primario)</p>

<p>Piano di analisi</p>	<p>"La variabile primaria è la proporzione di pazienti che raggiungono i criteri di fallimento clinico entro le prime 48 ore di trattamento.</p> <p>L'analisi primaria sarà effettuata sulla popolazione ITT; i soggetti assegnati al trattamento standard e successivamente passati al trattamento con HFNC e i pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi motivo (esclusi quelli con risoluzione di insufficienza respiratoria che non necessitano più del trattamento) prima delle 48 ore saranno considerati come insuccessi (raggiungimento dell'endpoint).</p> <p>La porzione di soggetti definita come "fallimento clinico" sarà analizzata attraverso tabelle di contingenza (chi quadrato) con intervallo di confidenza della differenza e con la stima del rischio relativo e del NNT, se applicabile. Potrebbe essere analizzato attraverso la regressione logistica multivariata.</p> <p>Gli endpoint secondari di efficacia e sicurezza comprendono entrambe le variabili con distribuzione continua e distribuzione binaria. La mortalità a 30 giorni sarà analizzata con tabelle di contingenza (considerando la popolazione a cui il soggetto è stato randomizzato) e con regressione logistica multivariata considerando le tre categorie: HFNC, Venturi, misto (se randomizzato a trattamento standard e poi passato a HFNC prima del fine dell'osservazione).</p> <p>Il trend degli scambi respiratori valutati attraverso l'emogasanalisi del sangue arterioso nelle prime 48 ore sarà studiato con l'analisi della varianza per misure ripetute (dopo la sostituzione dei valori mancanti con la tecnica LOCF) utilizzando come fattore fisso il trattamento a cui è stato sottoposto il soggetto randomizzato, come fattore casuale il sesso e come covariate il valore basale della variabile e dell'età. Se un numero elevato di soggetti apparterrà alla popolazione mista (come precedentemente definito), il fattore fisso può essere sostituito con quella definizione di tre gruppi di osservazione.</p> <p>Gli eventi avversi saranno raggruppati considerando l'organo / sistema. I soggetti saranno suddivisi in eventi avversi gravi, eventi avversi correlati alla tecnica di ossigenazione specifica e eventi avversi che hanno causato il ritiro dallo studio.</p>
-------------------------	--



Procedure	Ossigenoterapia						follow-up	Uscita precoce
	basale	1h	24h	48h	giorno	Fine studio	30 giorni	
consenso Informed firmato	X							
criteri Inclusione/eclusione	X							
Anamnesi	X						X	
Terapia Basale	X					X		
esame fisico completo	X						X	X
esame fisico focalizzato sui sintomi		X	X	X	X	X		
Parametri vitali e temperatura <sup>(2)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
scala di Kelly	X	X	X	X	X	X		X
scala dispnea di Borg	X	X	X	X	X	X	X	X
PSI	X							
SAPS II				X				
EGA <sup>(1)</sup>	X	X	X	X		X		X o SpO2
Eventi avversi			X	X	X	X	X	
Test di laboratorio <sup>(3)</sup>	X			X		X		X
screening microbiologico della polmonite <sup>(4)</sup>	X						X (solo anticorpi)	
RX torace <sup>(5)</sup>	X						X	
Ecografia dei polmoni	X							

## TABELLA 1 – PROCEDURE DELLO STUDIO

- (1) Dopo 24,48 ore, al momento del raggiungimento dei criteri di stabilità clinica e in qualsiasi momento si verifica un peggioramento delle condizioni cliniche.
- (2) Pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO<sub>2</sub>, temperatura ascellare. Basale, 24 ore, 48 ore e tutti i giorni fino alla stabilità clinica
- (3) Hb, CBC con differenziale, Na, K, Ca, BUN, creatinina, glucosio, AST, ALT, albumina, bilirubina, CK, CRP. Basale, 24 ore, 48 ore e tutti i giorni fino alla stabilità clinica
- (4) Screening microbiologico della polmonite (facoltativo): possibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica, in ogni caso prima delle 24 ore dall'ammissione. Antigeni urinari di Legionella e Streptococco, espettorato e tracheale, Mycoplasma pneumoniae, Legionella, sierologia della Chlamydia, PCR su espettorato per Mycoplasma, Legionella, Chlamydia, emocolture.
- (5) Da ripetere in caso di peggioramento clinico

### 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. 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.
4. 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.
5. 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>