



**STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO
di confronto tra ENDOARTERIECTOMIA CAROTIDEA (CEA)
IN URGENZA (entro 48 ore) vs DILAZIONATA (dopo 48 ore)
nel PAZIENTE con STENOSI SINTOMATICA**

(SPREAD - STACI.it)

Approvazione CE MultiMedica IRCCS 10-06-2010

STEERING COMMITTEE

**GF. Gensini (*Chairman*), P. Castelli, D. Consoli, D. Inzitari,
G. Lanza, G. Micieli, C. Novali, F. Peinetti, C. Pratesi, M. Puttini,
S. Ricci, E. Sbarigia, C. Setacci, F. Speziale, R. Sterzi, F. Stillo,
D. Toni, A. Zaninelli, D. Zarcone.**

SPERIMENTATORI PRINCIPALI

G. Lanza (*Coordinatore*), S. Ricci, F. Speziale, D. Toni

RESPONSABILE BIostatistico

F. Somalvico (MultiMedica IRCCS)

Randomised Controlled Trials

Stenosi Carotidea Sintomatica (TIA, minor stroke)

NASCET *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*

N Engl J Med, 1991



ECST *European Carotid Surgery Trial*

Lancet, 1991



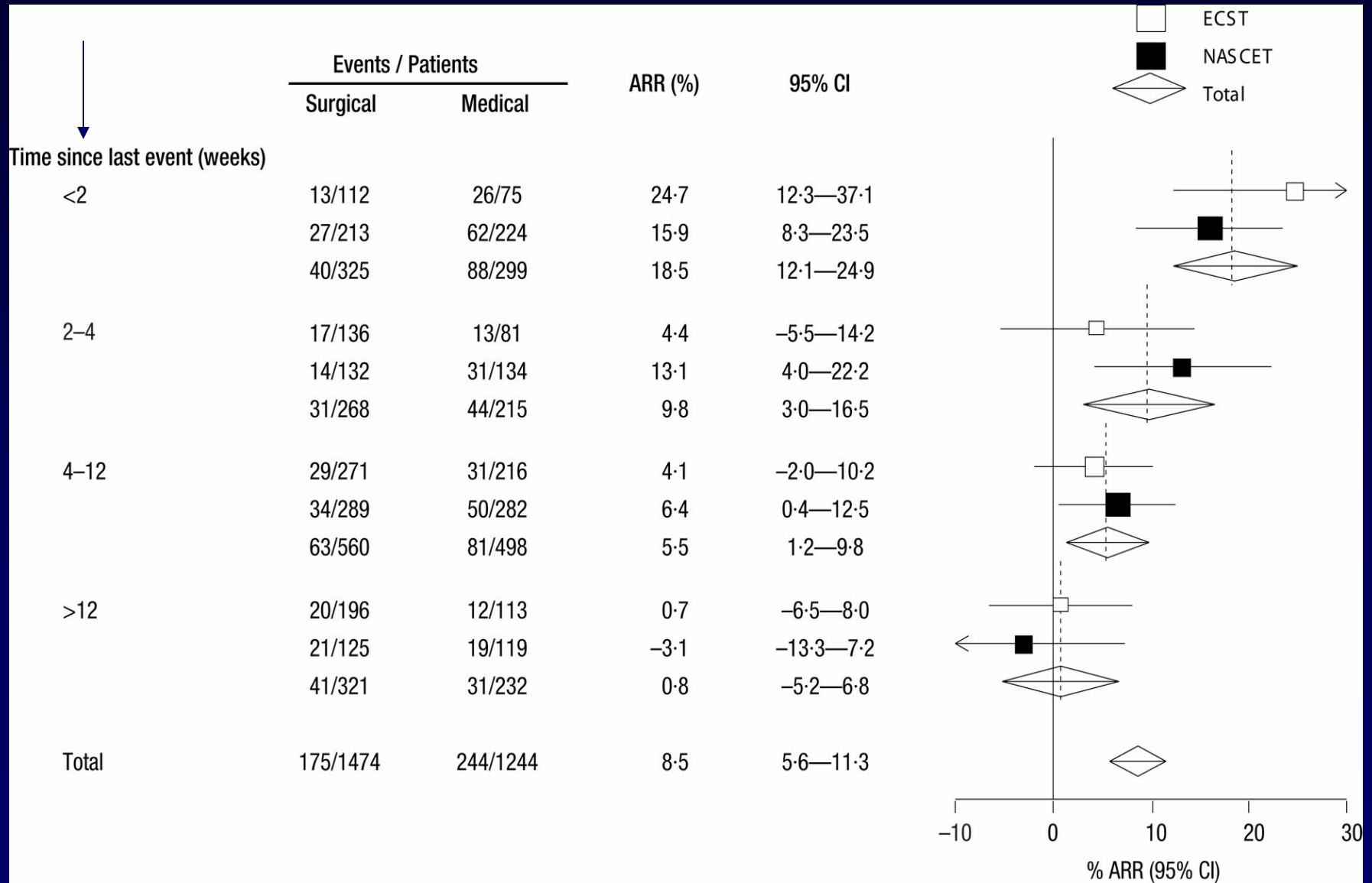
Conclusions : CEA is highly beneficial to patients with recent (6 mesi) hemispheric and retinal TIAs or nondisabling strokes and ipsilateral high-grade stenosis (70 to 99 percent) of internal carotid artery.

Results : any ipsilateral stroke (2 y) 9.0% surg pts - 26.0% med pts
major ipsilateral stroke (2 y) 2.5% surg pts - 13.1% med pts

Periop.compl.: death 0.6% , major strokes 1.5%, minor strokes 3.7%

tot 5.8 %

Riduzione assoluta del rischio di ictus ispilaterale a 5 anni (+ ictus o morte a 30 gg) con la EAC (dati ECST e NASCET, stenosi > 50%)



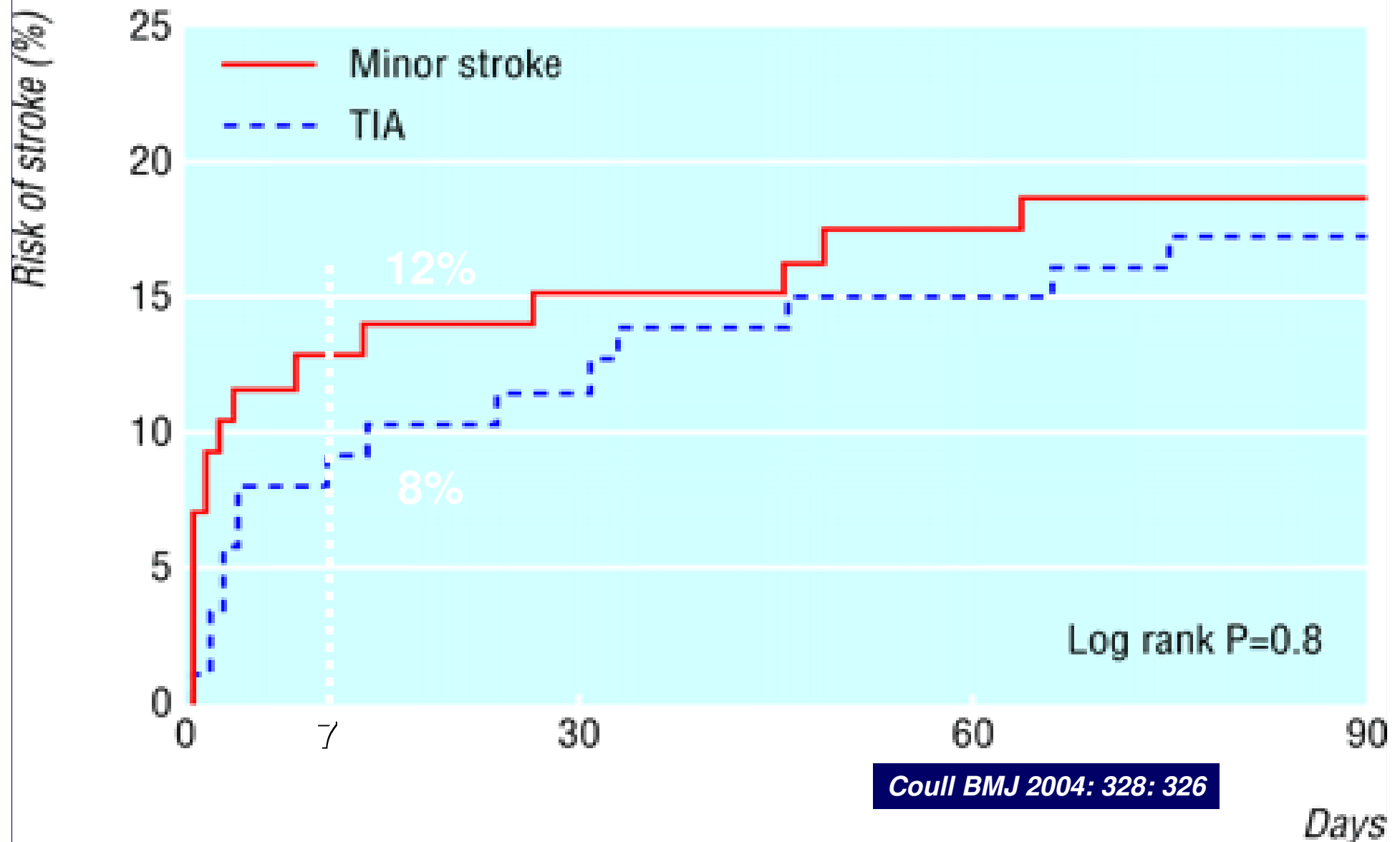
Rothwell et al, Lancet 2004

SPREAD

- **Raccomandazione Grado A**

In caso di stenosi carotidea superiore al 50% (metodo NASCET) e di TIA o ictus minore è **indicata** l'endarteriectomia precoce, cioè entro le prime due settimane dall'evento clinico.

Very high early stroke risk after TIA / minor stroke



The unified **ABCD² score** (range 0–7)
was a summation of 5 independent risk predictors:

Age (>60 y = 1)

Blood pressure (systolic >140 or diastolic >90 = 1)

Clinical features (focal weakness = 2, speech impairment without focal weakness = 1)

Duration of symptoms (>60 min = 2, 10–59 min = 1)

Diabetes = 1

The ABCD² score classified the patients as low (score 0–3), moderate (score 4–5), and high (score 6–7) risk of stroke.

Johnston SC, Rothwell PM, *et al.*

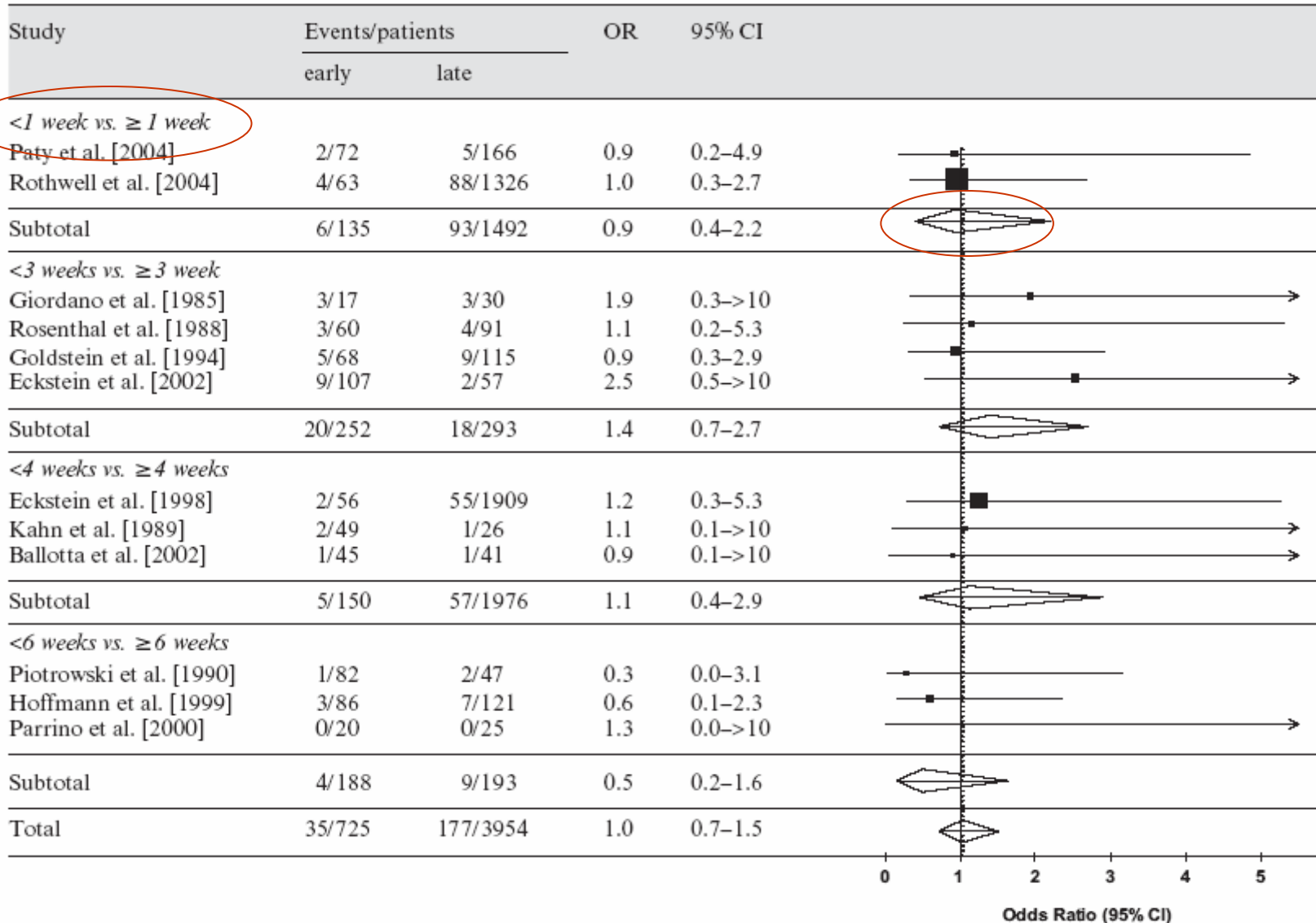
Validation and refinement of scores to **predict** very early **stroke risk** **after transient ischaemic attack**. *Lancet* 2007;369:283–92

ipotesi dello studio

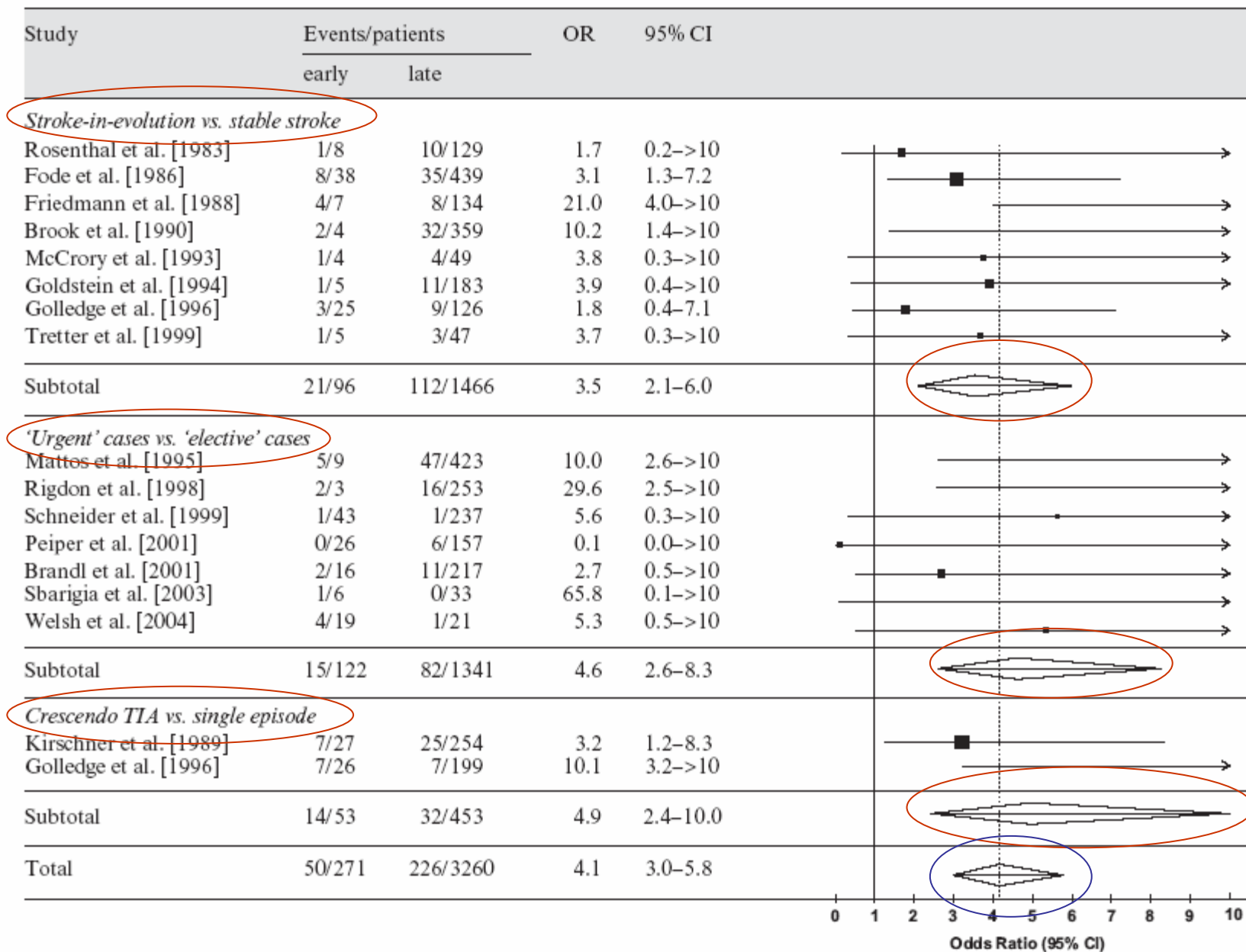
nella stenosi carotidea sintomatica
> 50% (equivalente met. NASCET)
il beneficio della CEA
in termini di riduzione di rischio
di eventi cerebrovascolari
dovrebbe essere maggiore
se la CEA viene eseguita nelle prime 48 ore
piuttosto che dopo le 48 ore ma entro 15 giorni

Rischio di ictus / morte nel perioperatorio

Table 2. Odds of perioperative stroke and death after CEA in neurologically stable patients after stroke in relation to the time since the stroke



Rischio di ictus / morte nel perioperatorio



Obiettivo Primario

**Dimostrare che la CEA
in caso di stenosi sintomatica tra 51 e 99%
(equivalente metodo NASCET) eseguita in urgenza, entro 48 ore dalla
comparsa del sintomo ischemico (TIA o ictus minore),
risulta più efficace rispetto alla CEA dilazionata,
dopo 48 ore ma entro 15 giorni dalla comparsa del sintomo ischemico,**

**in termini di riduzione di
rischio di morte, ogni tipo di ictus e infarto del miocardio
a 90 giorni dal sintomo.**

End point Primario

**Riduzione percentuale significativa
di ogni tipo di ictus, infarto del miocardio e morte
nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica tra 51 e 99%
(equivalente metodo NASCET) sottoposti a CEA entro 48 ore
dalla comparsa del sintomo specifico
rispetto
ai pazienti sottoposti a CEA dopo 48 ore

per un periodo di osservazione di 90 giorni dal sintomo.**

Obiettivi Secondari

- 1. Dimostrare che l'endarterectomia carotidea in caso di stenosi sintomatica tra 51 e 99% (NASCET equivalente) eseguita in urgenza, entro 48 ore dalla comparsa del sintomo ischemico (TIA cerebrale o oculare o minor stroke), risulta più efficace rispetto a quella dilazionata, dopo 48 ore ma entro 15 giorni dal sintomo ischemico, in termini di riduzione significativa di rischio di ictus ischemico omolaterale a 90 giorni dal sintomo.**
- 2. Identificare eventuali sottogruppi di pazienti che beneficiano maggiormente dell'endarterectomia carotidea in urgenza rispetto a quella dilazionata nella stenosi sintomatica.**
- 3. Verificare che l'endarterectomia carotidea in caso di stenosi sintomatica tra 51 e 99 % eseguita in urgenza risulta sicura come quella dilazionata in termini di rischio di complicanze operatorie quali emorragia o ischemia cerebrale, evento cardiaco, morte.**

End point Secondari

- 1. Riduzione percentuale significativa di ictus ischemico omolaterale nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica tra 51 e 99% (NASCET equivalente) sottoposti a CEA entro 48 ore dalla comparsa del sintomo specifico rispetto ai pazienti sottoposti a CEA dopo 48 ore per un periodo di osservazione di 90 giorni dal sintomo.**
- 2. Identificazione tra i due gruppi di pazienti di eventuali fattori predittivi di rischio di eventi cardiocerebrovascolari durante i 90 giorni di osservazione.**
- 3. Conferma che il numero di complicanze operatorie emorragiche o ischemiche cerebrali o di morte del gruppo sottoposto a CEA entro le 48 ore non sia superiore a quello nel gruppo sottoposto a CEA dopo le 48 ore .**

Criteria di inclusione

- 1. stenosi tra 51 e 99 % (NASCET equivalente) alla biforcazione carotidea e/o origine della carotide interna diagnosticata mediante ecocolordoppler e/o angio RM e/o angio TC**
- 2. TIA o minor stroke (NIHSS \leq 5) omolaterale alla stenosi carotidea insorto nelle ultime ore**
- 3. coscienza conservata e stabilità dal punto di vista neurologico**
- 4. assenza di area ischemica cerebrale in atto alla RM diffusione o alla TC (eventuale perfusione) o presenza di area ischemica cerebrale in atto di diametro inferiore a 25 mm**
- 5. età tra 45 e 90 anni**
- 6. ASA < 4**
- 7. consenso informato accettato dal paziente**
- 8. possibile CEA entro 48 ore dall'insorgenza del sintomo ischemico minore cerebrale o oculare**
- 9. possibile follow up ad almeno 90 giorni**

Criteria di esclusione

- 1. stenosi inferiore a 50% (NASCET equivalente) alla biforcazione carotidea e/o origine della carotide interna diagnosticata mediante ecocolordoppler e/o angio RM e/o angio TC**
- 2. trombosi o dissecazione carotidea**
- 3. NIHSS > 5**
- 4. emorragia cerebrale**
- 5. alterazione della coscienza o instabilità dal punto di vista neurologico**
- 6. neoplasia grave, malattia a prognosi infausta, cardiopatia grave, altra patologia neurologica importante**
- 7. area di diametro superiore a 25 mm di ischemia cerebrale in atto alla RM diffusione o alla TC perfusione**
- 8. lesione incerta alla RM o alla TC encefalo**
- 9. TIA ripetuti o stroke in evolution**
- 10. età inferiore a 45 o superiore a 90 anni**
- 11. ASA 4**
- 12. assenza di consenso informato**
- 13. impossibile CEA entro 48 ore dall'insorgenza del sintomo ischemico minore cerebrale o oculare**
- 14. impossibile follow up a 90 giorni**
- 15. precedente CEA o stenting nel distretto carotideo interessato**

Vengono ammessi a partecipare allo studio solo Centri del territorio Nazionale che abbiano a disposizione almeno una U.O. di Neurologia o di Medicina Interna e una U.O. di Chirurgia Vascolare.

Le U.O. di Neurologia/Medicina Interna e Chirurgia Vascolare possono essere di Aziende Ospedaliere diverse.

Una singola U.O. di Chirurgia Vascolare può far parte di uno o più Centri.

Ogni Centro, dopo aver avuto l'approvazione dal proprio Comitato Etico, dovrà comunicare allo Sperimentatore Coordinatore :

- Le generalità delle UU.OO. di cui è composto (Neurologia/Medicina Interna e Chirurgia Vascolare)
- Curriculum Vitae, sia del Responsabile Neurologo/Internista che del Responsabile Chirurgo Vascolare dai quali risultino chiaramente le esperienze di trattamento nei pazienti con ischemia cerebrale acuta e la comprovata esperienza in chirurgia della carotide rispettivamente

Il Responsabile Chirurgo Vascolare del Centro dovrà dichiarare nel CV quante CEA il proprio centro ha effettuato per anno negli ultimi tre anni, riportando la percentuale di complicanze perioperatorie gravi (morte, ictus disabilitante).

Variabili	T 0 <i>Arruolamento</i>	T 1 <i>CEA</i>	T 2 <i>Dimissione</i>	T 3 <i>a 90 giorni</i>
<i>Neurologiche</i>	X		X	X
<i>Grado di stenosi carotidea</i>	X		X	X
<i>Lesione parenchimale</i>	X		X	X
<i>Randomizzazione</i>	X			
<i>Operatorie</i>		X		
<i>Cardiologiche</i>			X	X
<i>Decesso</i>			X	X
<i>Fattori di rischio</i>	X			X

Nella CRF saranno rilevati anche :

- **l'ecolucentezza >25% della placca carotidea all'immagine ecografica, quindi la tipologia di placca (soft, medium, hard)**
- **la % di stenosi di entrambe le biforcazioni carotidee**
- **l'eventuale presenza di infarti alla TC o RM encefalo a parte quello riferibile al sintomo basale**
-

In riferimento all'episodio ischemico manifestatosi nelle ultime 24 ore

- **durata in minuti e punteggio ABCD2 in caso di TIA**
-

- **la presenza di fattori di rischio :**

Malattia coronarica, Fibrillazione atriale, Arteriopatia periferica, Insufficienza renale cronica, Fumo, Diabete mellito, Iperensione arteriosa, Ipercolesterolemia.

Come misurare la stenosi ?

STENOSI	PSV ICA (m/s)	EDV ICA (m/s)	PSV ICA / PSV CCA
0 - 29 %	< 1.1	< 0.4	< 3.2
30 - 49 %	1.1 - 1.3	< 0.4	< 3.2
50 - 59 %	>1.3 - 2.1	< 0.4	< 3.2
60 - 69 %	>1.3 - 2.1	0.4 - 1.1	2.0- 4.0
70 - 79 %	>2.1	>1.1 - 1.4	>4.0
80 - 95 %	>2.1	>1.4	>4.0
100 %	Absent	Absent	Absent

Equivalenze tra percentuali di stenosi angiografica secondo NASCET e velocimetrie ecodoppler

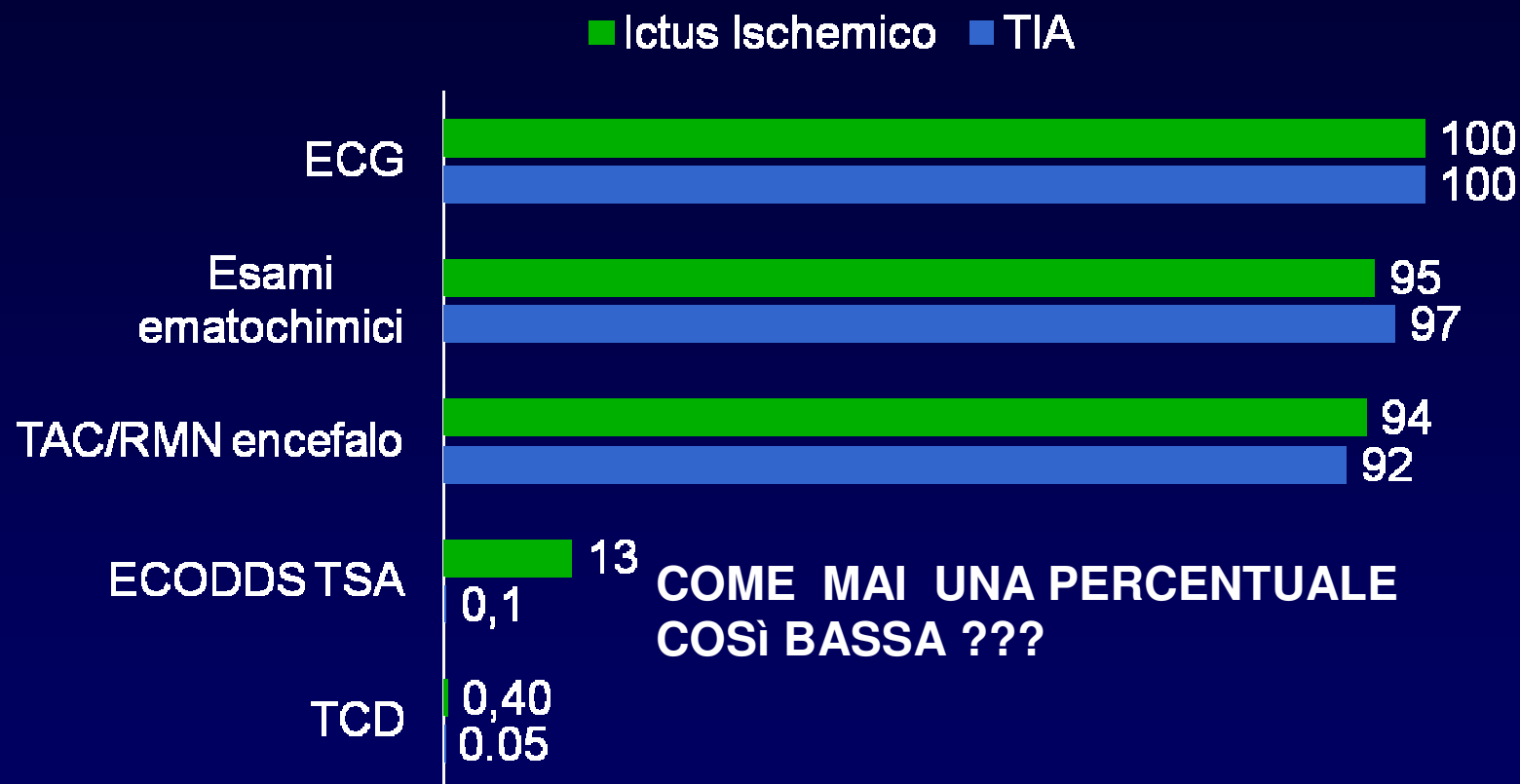
Quanti pazienti ci vogliono?

- Ipotizziamo che si registrino eventi a 90 gg nei pazienti operati tra 48h e 15 gg nel 15% dei casi
- Accettiamo una riduzione del rischio assoluto di questi eventi pari al 10% (che in termini di rischio relativo sarebbe del 33% circa)
- Accettiano un errore di primo tipo del 5% ed un errore di secondo tipo del 10%
- Ipotizziamo che una piccola percentuale di pazienti alla fine non sia correttamente valutabile

Occorrono 456 pazienti

Registro SUN Lombardia

Fase Emergenza: procedure diagnostiche



per gentile concessione del dr Micieli

Randomizzazione

- Via web, garantisce la rintracciabilità di tutti i pazienti (e quindi l'analisi intention to treat)
- Garantisce una equa distribuzione delle caratteristiche prognostiche dei pazienti nei due centri (p.es TIA vs ictus)

Analisi dei risultati

- E' fondamentale l'analisi intention to treat, ma è anche prevista l'analisi per protocol
- La presenza di una differenza tra i gruppi in termini di end point primario sarà valutata:
 - In via univariata (calcolo del rischio relativo e/o degli OR)
 - In via multivariata, mediante un modello di regressione logistica che includa, oltre al tempo dell'intervento, altre possibili variabili ritenute predittive di prognosi.

Cosa potremo dire

- “Esiste una differenza di efficacia” o “Non esiste una differenza di efficacia” in termini di riduzione dell’ endpoint primario combinato tra CEA precoce e CEA dilazionata
 - Il risultato sarà “sicuro” al 90% (cioè abbiamo 10 probabilità su 100 di non trovare una differenza 15-5, anche se esiste)
 - Se troveremo una differenza significativa, vi saranno scarse probabilità che questa sia dovuta al caso ($p < 0,05$)
 - Se non troveremo una differenza significativa, non potremo affermare che le due modalità sono equivalenti, ma solo che non differiscono di quanto da noi presunto inizialmente
 - Esprimeremo comunque il risultato in termini di potenza dello studio

Centri SPREAD STACI

N° paz. Randomizzati : 30 (23 entro 48h)

1. Castellanza	Franceschi/Lanza	5 (4 entro 48h)
2. Roma 1	Toni/Speziale	8 (5 entro 48h)
3. Rozzano	Marcheselli/Bordoni	1 (1 entro 48h)
4. Mantova	Previdi/Pacchioni	2 (0 entro 48h)
5. Firenze 1	Passuello/ Michelagnoli	3 (2 entro 48h)
6. San Donato Mil.	Meola/Nano	2 (2 entro 48h)
7. Bergamo	Censori/Aiazzi	1 (1 entro 48h)
8. Reggio Emilia	Malferrari/Vecchiati	1 (1 entro 48h)
9. Sassari	Manca/Dettori	-----
10 Firenze 2	Inzitari/Pratesi	1 (1 entro 48h)
11 Cuneo	Bruno /Novali	1 (1 entro 48h)
12 Milano S Raff.	Magnani/Chiesa	-----
13 Roma 2	Rasura/Taurino	2 (2 entro 48h)
14 Bologna	Procaccianti/Pedrini	1 (1 entro 48h)
15 Roma 3	Toni/Gossetti	2 (2 entro 48h)
16 Ancona	Silvestrini/Pagliariccio	-----
17 Vibo Valentia	Consoli / Intrieri	-----
18 Siena	Federico / Setacci	-----

***Per poter partecipare allo studio
bisogna chiedere l'approvazione al proprio Comitato Etico
allegando la documentazione scaricandola da
www.sicve.it***

DOCUMENTAZIONE:

***Protocollo – Modulo di informazione per medico curante –
Consenso Informato – Approvazione CE di MultiMedica IRCCS - CRF***

***Comunicare al Centro di Coordinamento
la richiesta di approvazione al proprio CE
fornendo i dati del neurologo e del chirurgo vascolare***

Indirizzo del Centro di Coordinamento

Dr. Gaetano Lanza

U.O. Chirurgia Vascolare – Ospedale MultiMedica

V.le Piemonte, 70 21057 Castellanza (Va)

e. mail: gaetano.lanza@multimedica.it

tel. 0331.393517 fax. 0331.329944 (spec. per dr Lanza)

cell. 347.1541398

é stato attivato

un Forum in

www.sicve.it

***dedicato allo studio
a disposizione dei Centri***