



**STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO  
di confronto in aperto tra ENDOARTERIECTOMIA CAROTIDEA (CEA)  
IN URGENZA (entro 48 ore) vs DILAZIONATA (dopo 48 ore)  
nel PAZIENTE con STENOSI SINTOMATICA  
(SPREAD - STACI.it)**

**CONFIDENZIALE**

**CODICE PROTOCOLLO**

**Data : 10-06-2010**

## **INDICE**

### **SINOSI DEL PROTOCOLLO**

1. Presupposti e Razionale scientifico
  - 1.1 Razionale
  - 1.2 Potenziali rischi e benefici
2. Obiettivi dello studio
  - 2.1 Obiettivi Primari
  - 2.2 Obiettivi Secondari
3. Disegno dello Studio
  - 3.1 Tempo di arruolamento dello Studio
  - 3.2 Durata dello studio
  - 3.3 Centro di arruolamento
  - 3.4 Endpoint primario
  - 3.5 Endpoint secondario
4. Popolazione in Studio
  - 4.1 Criteri di Inclusione dei Soggetti nello Studio
  - 4.2 Criteri di Esclusione dei Soggetti nello Studio
5. Descrizione dello Studio
  - 5.1 Screening dei pazienti
  - 5.2 Caratterizzazione clinica dei pazienti
  - 4.1 Criteri di Inclusione dei Soggetti
  - 4.2 Criteri di esclusione
  - 4.3 Trattamento e tempo di osservazione dei soggetti
5. Descrizione dello studio
6. Dimensione campionaria
  - 6.1 Randomizzazione
  - 6.2 Case report form (CRF)
  - 6.3 Monitoraggio clinico
7. Metodologia statistica
  - 7.1 Intention to treat (ITT) e Per Protocol (PP)
  - 7.2 Gestione dati mancanti
  - 7.3 Livelli di Significatività
  - 7.4 Software
  - 7.5 Metodologia
8. Norme etiche
  - 8.1 Consenso Informato per aderire allo studio
  - 8.2 Assicurazione
9. Referenze Bibliografiche



## COMPONENTI DELLO STUDIO

### Sperimentatore Coordinatore:

**Nome:** Dr. Gaetano Lanza .....  
(scrivere in stampatello)

Firma: ..... data: ..... / ..... / .....

**Struttura di appartenenza:** IRCCS MultiMedica  
**Indirizzo:** V.le Piemonte,70 - 21053 Castellanza (VA)  
**Telefono:** 0331 393517 - Fax 0331 329944  
**E mail:** [gaetano.lanza@multimedica.it](mailto:gaetano.lanza@multimedica.it)

### Sperimentatori Principali:

**Nome:** Prof. Francesco Speciale .....  
(scrivere in stampatello)

Firma: ..... data: ..... / ..... / .....

**Struttura di appartenenza:** Chirurgia Vascolare B  
Policlinico Umberto I Università di Roma "Sapienza"  
**Indirizzo:** V.le del Policlinico - 00161 Roma  
**Telefono:** 06 4940532  
**E mail:** [franceco.speciale@uniroma1.it](mailto:franceco.speciale@uniroma1.it)

**Nome:** Prof. Dr. Stefano Ricci .....  
(scrivere in stampatello)

Firma: ..... data: ..... / ..... / .....

**Struttura di appartenenza:** U.O. Neurologia ASL  
Ospedale Città di Castello 1, Umbria  
**Indirizzo:** via Engels - Città di Castello - Perugia  
**Telefono:** 07 58509210  
**E mail:** [istitaly@unipg.it](mailto:istitaly@unipg.it)

**Nome:** Dr. Danilo Toni .....  
(scrivere in stampatello)

Firma: ..... data: ..... / ..... / .....

**Struttura di appartenenza:** Unità di Terapia Neurovascolare DEA  
Policlinico Umberto I Università di Roma "Sapienza"  
**Indirizzo:** V.le del Policlinico - 00161 Roma  
**Telefono:** 06 4940532  
**E mail:** [danilo.toni@uniroma1.it](mailto:danilo.toni@uniroma1.it)

**Responsabile Biostatistico:**

**Nome:** Dr. Francesco Somalvico .....  
(scrivere in stampatello)

Firma: ..... data: ..... / ..... / .....

**Struttura di appartenenza:** IRCCS MultiMedica"

**Indirizzo:** Via Milanese,300 -  
20099 - Sesto San Giovanni (MI)

**Telefono:** 02 24209250

**E mail:** francesco.somalvico@multimedica.it

**STEERING COMMITTEE**

**GF. Gensini ( Chief ), 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.**

## 1. PRESUPPOSTI E RAZIONALE SCIENTIFICO

### 1.1 RAZIONALE

I due maggiori trials degli anni '80, il NASCET (1) e l'ECST (2), hanno dimostrato il beneficio della endoarteriectomia (CEA) rispetto alla sola terapia medica nei pazienti con stenosi carotidea superiore al 50%, secondo il metodo NASCET, sintomatica per episodio ischemico transitorio cerebrale (TIA) o oculare (amaurosi fugax) o episodio di ictus minore nei 6 mesi precedenti.

Tale beneficio si è mostrato in termini di riduzione di rischio di morte o recidiva di ictus a 5 anni.

Recentemente la CEA è stata proposta da alcuni Autori anche in pazienti con stenosi critica o occlusione acuta carotidea e con ictus acuto in fase iniziale senza però grave compromissione neurologica, allo scopo di limitare o addirittura evitare il danno ischemico cerebrale incipiente (3).

Da una recente revisione dei dati NASCET ed ECST PM Rothwell ha dedotto che il beneficio della CEA in termini di riduzione di rischio di ictus maggiore o morte è nettamente superiore nei pazienti operati entro le prime due settimane dall'evento ischemico transitorio o minore (NNT 5), se confrontato con quello ottenuto nei pazienti operati dopo più di 12 settimane dal sintomo ischemico (NNT 125), a dimostrazione del fatto che la correzione chirurgica della stenosi carotidea sintomatica è tanto più efficace quanto più è precoce (4).

Per questo le linee guida nazionali SPREAD sull'ictus cerebrale raccomandano (grado A) la CEA nella stenosi carotidea sintomatica entro le prime due settimane dall'evento ischemico minore cerebrale o oculare.

E' noto però che il rischio di ictus maggiore dopo un TIA o un ictus minore diventa subito alto nei primi giorni, arrivando fino al 10% nella prima settimana e fino al 15% a 30 giorni, non molto dissimile dal rischio di infarto dopo angina instabile, rimanendo tra il 15 e 20 % dopo 60 giorni (5).

Altri studi mostrano che il 17% dei TIA si verificano lo stesso giorno e il 43% una settimana prima di un ictus maggiore a dimostrazione che il TIA è da considerarsi un'emergenza (6).

Modelli validati sono oggi disponibili per classificare il rischio di ictus dopo un TIA.

Tali modelli possono aiutare a individuare quei pazienti con TIA a maggior rischio di ictus e quindi a eventuale maggior beneficio da interventi sia medici che chirurgici in emergenza. L'ABCD2 score è uno di questi: età > 60 anni =1 punto; pressione arteriosa > 140/90 =1 punto; ipomotilità focale =2 punti, disturbi del linguaggio =1 punto; durata del sintomo in min > 60 =2 punti, 10-59=1 punto; diabete = 1 punto).

Viene considerato a basso rischio di ictus il paziente con TIA e con punteggio ABCD2 tra 0 e 3, a rischio moderato con punteggio 3-4 e ad alto rischio con punteggio 6-7 (7).

E' risaputo inoltre che nei pazienti con TIA o ictus minore il sottogruppo a maggior rischio di ictus recidivante è quello con aterosclerosi significativa dei tronchi sovraortici ed in particolare delle carotidi. In una metanalisi condotta su 4 studi con 1709 pazienti con TIA o minor stroke, sebbene l'aterosclerosi carotidea è risultata presente solo nel 14% dei pazienti, questo sottogruppo ha mostrato poi un ictus recidivante nel 37 % dei casi (8).

In uno studio di popolazione (Oxfordshire) in pazienti con stenosi sintomatica carotidea tra 50 e 99% candidati a CEA, il 21% ha avuto un ictus recidivante a 2 settimane e il 32 % a 12 settimane, in metà circa dei quali l'ictus è stato disabilitante o fatale (9).

In un altro studio di popolazione pazienti con stenosi carotidea sintomatica > 50% hanno riportato un alto rischio di ictus in caso di CEA dilazionata (10).

E' da presumere quindi che nella stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% ( met. NASCET) il beneficio della CEA in termini di riduzione di rischio di morte o di ictus recidivante, sia massimo se la CEA viene eseguita nelle prime 48 ore dal sintomo e nel paziente a più alto punteggio di rischio, cioè con maggiori fattori di rischio.

Per quanto riguarda infine il rischio di complicanze importanti legate all'intervento, di cui bisogna comunque tener conto nella valutazione del beneficio chirurgico, è noto che nel paziente con TIA o ictus minore, la CEA eseguita nella prima settimana dal sintomo se il paziente è neurologicamente stabile e la CEA dilazionata presentano un rischio pressoché identico (11).

Ad oggi non esistono prove sufficienti di un maggior beneficio della CEA se eseguita nelle prime 48 ore dal TIA o ictus minore omolaterale in particolare. Nel caso queste prove fossero dimostrate la CEA sarebbe da raccomandare quindi in urgenza (entro 48 ore) dal sintomo ischemico.

## **2.0 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **2.1 Obiettivo Primario**

Dimostrare che la CEA in caso di stenosi sintomatica superiore al 50% (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.

### **2.2 Obiettivi Secondari**

- Dimostrare che la CEA in caso di stenosi sintomatica superiore a 50% (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 ictus ischemico omolaterale a 90 giorni dal sintomo.
- Identificare eventuali sottogruppi di pazienti che beneficiano maggiormente della CEA in urgenza rispetto alla CEA dilazionata.
- Dimostrare che la CEA in caso di stenosi sintomatica superiore a 50% (metodo NASCET) eseguita in urgenza, entro 48 ore dalla comparsa del sintomo ischemico (TIA o ictus minore), risulta sicura come la CEA dilazionata in termini di complicità emorragica cerebrale.

## **3.0 DISEGNO DELLO STUDIO.**

Lo studio è stato disegnato come studio Multicentrico, Comparativo, Randomizzato in aperto, con cecità alla visita di follow up a 90 gg da parte dello sperimentatore neurologo/internista

### **3.1 Tempo di arruolamento dello studio**

I pazienti saranno arruolati per un periodo di 24 mesi

### **3.2 Durata dello studio**

I pazienti saranno osservati per un periodo di 90 giorni dal sintomo iniziale

### **3.3 Centro di arruolamento**

Lo studio sarà eseguito presso **22** Centri Nazionali afferenti al Dipartimento Cardiovascolare I.R.C.C.S. MultiMedica di Castellanza come Centro

Coordinatore, al quale faranno capo tutte le CRF dello studio per la valutazione statistica.

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 che interagiscano tra loro.

Le U.O. di Neurologia/Medicina Interna e Chirurgia Vascolare possono essere di Aziende Ospedaliere diverse, ma deve essere documentato lo stretto collegamento tra loro. Una singola U.O. di Chirurgia Vascolare può far parte di uno o più Centri.

Ogni Centro verrà numerato in ordine progressivo di adesione allo studio e 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).
- Almeno uno dei due Responsabili (Neurologo/Internista o Chirurgo Vascolare) del Centro dovrà fare domanda allo Sperimentatore Coordinatore di adesione allo studio e potrà inviare la documentazione di cui sopra.
- E' facoltà dello Sperimentatore Coordinatore accettare l'adesione allo studio del Centro che ne fa richiesta, dopo aver valutato la documentazione fornita.

Di seguito vengono riportati i Centri afferenti allo studio con i relativi Responsabili che hanno fatto domanda di adesione allo studio:

- 1 - MultiMedica IRCCS - Castellanza.  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Lanza.
- 2 - Ospedale Citta di Castello.  
Responsabile Neurologo : Ricci
- 3 - Università degli Studi dell'Insubria di Varese.  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Castelli.

- 4 - Ospedale di Cuneo.  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Novali
- 5 - Università di Firenze.  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Pratesi.
- 6 - Ospedale di Aosta.  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Peinetti.
- 7 - Ospedale di Gallarate  
Responsabile Neurologo: Zarcone
- 8 - IDI di Roma  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Stillo.
- 9 - Ospedale San Giovanni Bosco Torino:  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Ferrero
- 10 - Ospedali Riuniti di Bergamo  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Aiazzi
- 11 - Università di Roma 1  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Speciale
- 12 - Istituto San Raffaele Milano  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Chiesa
- 13 - Università di Napoli  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Bracale
- 14 - Ospedale Pellegrini Napoli  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Pane
- 15 - Ospedale di Ravenna  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Piccinini
- 16 - Università di Roma 2  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Taurino
- 17 - Ospedale San Giovanni Battista Torino  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Merlo
- 18 - Ospedale di Trento  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Sogaro
- 19 - Ospedale di Vicenza  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Milite
- 20 - Ospedale di Catania  
Responsabile Chirurgo Vascolare: Lomeo

21 - Università di Siena

Responsabile Chirurgo Vascolare: Setacci

22 - Ospedale di Legnano

Responsabile Chirurgo Vascolare: Locati

### **3.4 Endpoint primario**

Riduzione percentuale significativa di ogni tipo di ictus, Infarto del miocardio e morte nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (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.

### **3.5 Endpoint secondari**

- Riduzione percentuale significativa di ictus ischemico omolaterale nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica maggiore del 50% (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.
- Valutazione degli eventi cardiovascolari maggiori rilevati durante i 90 giorni di osservazione ed identificazione tra i due gruppi di eventuali fattori predittivi di rischio.
- Conferma che il numero di complicanze emorragiche cerebrali del gruppo sottoposto a CEA entro le 48 ore non sia superiore al numero di complicanze emorragiche nel gruppo sottoposto a CEA dopo le 48 ore .
- Descrizione della presenza dei fattori di rischio e loro variazioni nel tempo

## 4.0 POPOLAZIONE IN STUDIO

### 4.1 Criteri di inclusione

- a) stenosi maggiore del 50% (metodo NASCET) alla biforcazione carotidea e/o origine della carotide interna diagnosticata mediante ecocolordoppler o angio RM o angio TC o angiografia
- b) TIA o ictus ischemico minore (NIHSS  $\leq$  5) omolaterale alla stenosi carotidea insorto nelle precedenti 24 ore
- c) coscienza conservata e stabilità dal punto di vista neurologico
- d) assenza di area ischemica cerebrale in atto alla RM diffusione o alla TC o presenza di area ischemica cerebrale in atto di diametro inferiore a 25 mm
- e) età tra 45 e 90 anni
- f) ASA inferiore a 4
- g) consenso informato del paziente
- h) possibile follow up ad almeno 90 giorni dal sintomo neurologico

### 4.2 Criteri di esclusione

- a) stenosi inferiore a 50% (metodo NASCET) alla biforcazione carotidea e/o origine della carotide interna diagnosticata mediante eco-colordoppler o angio RM o angio TC o angiografia
- b) trombosi o dissecazione carotidea
- c) TIA o ictus minore insorto oltre 24 ore prima
- d) ictus ischemico maggiore (NIHSS  $>$  5)
- e) emorragia cerebrale
- f) alterazione della coscienza o instabilità dal punto di vista neurologico
- g) neoplasia grave, malattia a prognosi infausta, cardiopatia grave, altra patologia neurologica importante
- h) area di diametro superiore a 25 mm di ischemia cerebrale in atto alla RM diffusione o alla TC
- i) lesione incerta alla RM o alla TC encefalo
- j) TIA ripetuti o stroke in evolution
- k) età inferiore a 45 o superiore a 90 anni
- l) ASA 4
- m) assenza di consenso informato
- i) impossibile follow up a 90 giorni dal sintomo neurologico
- j) precedente CEA nel distretto carotideo interessato

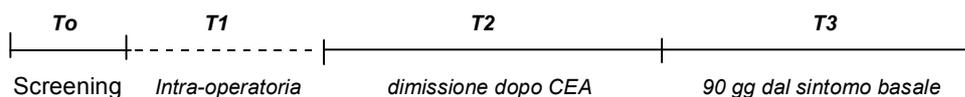
### 4.3 TRATTAMENTO E TEMPO DI OSSERVAZIONE DEI SOGGETTI

I pazienti arruolati secondo la lista di randomizzazione verranno suddivisi in due gruppi:

- un primo gruppo effettuerà la CEA definita in urgenza presso l'U.O. di Chirurgia Vascolare del Centro entro 48 ore dal sintomo ischemico
- un secondo gruppo effettuerà la CEA definita dilazionata presso l'U.O. di Chirurgia Vascolare del Centro dopo 48 ore ma entro due settimane dal sintomo come raccomandato dalle linee guida nazionali SPREAD

La selezione dei pazienti avverrà tramite una fase basale di screening (T0) e sarà seguita dalla fase operatoria (T1).

Il Follow up è previsto alla dimissione del paziente dopo la CEA (T2) e a 90 giorni dal sintomo basale (T3)



### 5.0 DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Al neurologo o internista del Centro spetta il compito di arruolare i pazienti nello studio.

Al chirurgo vascolare del Centro spetta il compito di effettuare la CEA secondo i criteri di good clinical practise entro o dopo 48 ore dal sintomo neurologico a seconda della randomizzazione.

Alla Visita di Screening per ogni paziente verrà rilevata:

- l'insorgenza di TIA cerebrale o amaurosi fugax o ictus minore (NIHSS uguale o inferiore a 5) nelle ultime 24 ore
- mediante valutazione ecocolordoppler doppler o angio Rm o angio TC o angiografia:
  - a) la percentuale di stenosi carotidea tra 51 e 99% secondo metodo NASCET
  - b) l'eventuale ecolucentezza >25% della placca carotidea all'immagine ecografica
- l'eventuale presenza di infarti pregressi, a parte quello riferibile al sintomo basale, alla TC o alla RM encefalo in territorio carotideo

In riferimento all'episodio ischemico manifestatosi nelle ultime 24 ore verranno rilevati i seguenti dati :

- durata in minuti e punteggio ABCD2 in caso di TIA
- punteggio NIHSS in caso di Minor Stroke che non deve essere superiore a 5
- diametro che non deve essere superiore a 25 mm di eventuale infarto cerebrale in atto alla RM diffusione o alla TC.

Infine verrà verificata e segnalata la presenza di fattori di rischio.

Nello studio vengono considerati come fattori di rischio le patologie o le situazioni di rischio qui esposte con i relativi criteri di identificazione.

- *Malattia coronarica*. Il paziente presenta in anamnesi almeno un episodio di ischemia miocardica o di infarto miocardico pregresso, documentato mediante esame strumentale.
- *Fibrillazione striale*. Il paziente presenta un tracciato ECG con segni di fibrillazione atriale.
- *Arteriopatia periferica*. Il paziente presenta in anamnesi un quadro di arteriopatia cronica ostruttiva agli arti inferiori documentata mediante esame strumentale.
- *Insufficienza renale cronica*. Il paziente presenta un valore di creatininemia > 1.5 mg/dL oppure di creatinina clearance < 90 ml/ min. L'insufficienza renale cronica si considera lieve se la creatinina clearance è tra 90 e 60 ml/min, media se è tra 60 e 30 e grave se inferiore a 30.
- *Fumo*. Il paziente dichiara di fumare abitualmente qualunque numero di sigarette al giorno.
- *Diabete mellito*. Il paziente è in terapia antidiabetica (dieta, ipoglicemizzante orale o insulina) e/o presenta almeno due valori di glicemia basale a digiuno > 126 mg/DL.
- *Iperensione arteriosa*. Il paziente è in terapia con almeno un farmaco antiipertensivo e/o presenta un valore pressorio superiore a 140 mmHg di massima e 90 mmHg di minima, più volte controllato a riposo e al braccio con valore più alto.
- *Ipercolesterolemia*. Il paziente è in terapia con ipocolesterolemizzante e/o presenta un valore di colesterolemia totale > 240 mg/dL.
- *Terapia* con : antiaggregante piastrinico, anticoagulante orale, statina

Il paziente ritenuto idoneo per lo studio secondo le indagini effettuate e i criteri di inclusione / esclusione, e dopo essere stato opportunamente informato dal neurologo o internista del Centro firma il Consenso a partecipare allo studio. Solo

dopo se ne richiede l'arruolamento previa compilazione della check list di randomizzazione sul sito [www.staci.it](http://www.staci.it)

La randomizzazione comprende due bracci :

- CEA d'urgenza da eseguire entro 48 ore dal sintomo ischemico;
- CEA dilazionata da eseguire dopo 48 ore e nelle prime due settimane dal sintomo ischemico.

Il chirurgo vascolare del Centro rileva e segnala :

- la congruità del sintomo ischemico con il lato della CEA (destra o sinistra)
- il tipo di CEA : a cielo aperto o per eversione
- l'utilizzo di Shunt e/o Patch
- il tipo di anestesia : locale o generale
- il tipo di monitoraggio cerebrale: EEG, PES, Doppler TC
- l'eventuale deficit neurologico intra operatorio
- l'eventuale infarto del miocardio intra operatorio
- l'eventuale decesso intra operatorio

*Follow up alla dimissione dopo la CEA:*

Il neurologo o internista del Centro segnala i seguenti eventuali eventi occorsi nell'immediato post operatorio:

- TIA, con durata max in minuti, n° di TIA
- stroke con punteggio NIHSS
- infarto cerebrale ischemico con diametro in mm alla RM diffusione o alla TC
- infarto cerebrale emorragico alla RM diffusione o alla TC
- infarto del miocardio documentato
- decesso

*Follow up a 90 giorni dal sintomo basale:*

Ogni paziente randomizzato viene sottoposto da parte del neurologo/internista del Centro ad una valutazione in cieco (senza conoscere a quale gruppo randomizzato il paziente appartiene), che comprende:

- anamnesi e visita neurologica con segnalazione di eventuale/i TIA, con data di insorgenza dal sintomo basale, durata max in minuti, n° di TIA o di eventuale stroke, con data di insorgenza dal sintomo basale e con punteggio NIHSS
- ecocolordoppler dei tronchi sovraortici o in caso di dubbio angio TC o angio RM con mdc dei tronchi sovraortici con refertazione di pervietà o di restenosi con percentuale di restenosi secondo metodo NASCET o di occlusione della carotide sottoposta a CEA

- TC o RM diffusione dell'encefalo con segnalazione di eventuale infarto cerebrale ischemico o infarto emorragico e diametro dell'infarto in mm
- anamnesi per eventuale infarto del miocardio documentato o per decesso con causa presunta o accertata occorsi nel periodo di follow up
- verifica della presenza di fattori di rischio nel periodo di follow up:
  - *Malattia coronarica (CAD)*
  - *Fibrillazione striale.*
  - *Arteriopatia periferica*
  - *Insufficienza renale cronica*
  - *Fumo*
  - *Diabete mellito in terapia*
  - *Iperensione arteriosa in terapia*
  - *Ipercolesterolemia con valutazione del Colesterolo totale ed HDL*
  - *Terapia con antiaggregante piastrinico, anticoagulante orale, statina*

## **6.0 DIMENSIONE CAMPIONARIA**

La mancata disponibilità di dati in letteratura che indicano una riduzione percentuale significativa degli eventi cardiovascolari nell'effettuare l'intervento chirurgico (CEA) entro o dopo 48 ore dalla comparsa del sintomo ischemico, non ci permette di calcolare una numerosità campionaria esatta per verificare l'ipotesi di differenza posta nello studio.

Dalla esperienza di alcuni Centri Chirurgici vascolari Nazionali, si rileva che in pazienti con stenosi >50% operati entro due settimane, l'incidenza percentuale di comparsa di eventi era del 15% circa.

Sulla base di queste esperienze verranno arruolati nello studio 456 pazienti con stenosi sintomatica superiore a 50%, accettando una ipotesi di incidenza di eventi del 5% nei pazienti con CEA entro le 48 ore dal sintomo iniziale e del 15% nei pazienti con CEA dopo 48 ore, ma non oltre le due settimane dal sintomo iniziale.

A questa numerosità si è arrivati utilizzando il Two groups continuity correct  $\chi^2$  test of equal proportion (NQueries Advisor), accettando una potenza ( $1-\beta$ ) del 90% con un rischio di errore  $\alpha$  del 5% a due code.

Sono necessari 207 pazienti per gruppo più un 10% di pazienti non correttamente valutabili per un totale di 228 pazienti per gruppo.

## 6.1 RANDOMIZZAZIONE

Eligibilità del paziente : verificare tutti i punti seguenti

- Sintomatico nelle precedenti 24 ore (TIA, amaurosi fugax, ictus minore-NIHSS  $\neq$  < 5) nel territorio carotideo da operare
- Coscienza conservata e stabilità dal punto di vista neurologico ( assenza di TIA ripetuti o di stroke in evolution )
- stenosi tra 50 e 99% (classif. sec Strandness) alla biforcazione carotidea e/o origine della carotide interna
- Assenza di area ischemica cerebrale in atto alla RM diffusione o alla TC o presenza di area ischemica cerebrale in atto di diametro inferiore a 25 mm e assenza di aree emorragiche in atto o recenti
- Età tra 45 e 90 anni
- Possibile follow up clinico e strumentale ad almeno 90 giorni dal sintomo ischemico
- Consenso informato spiegato al paziente, completato e firmato

Tutti i punti sopra indicati sono stati verificati  si  no

### **si PER ANDARE AVANTI**

Compilare il resto entrando nel sito [www.staci.it](http://www.staci.it), cliccando in “randomizzazione studio clinico” e accedendo all’area riservata tramite username e password

\_\_\_\_\_ Codice del Centro

---

\_\_\_\_\_ nome e cognome del paziente

---

\_\_\_\_\_ nome e cognome del neurologo/internista abilitato

\_\_\_\_\_ Codice di arruolamento del paziente

\_\_\_\_\_ Sesso del paziente (M=maschio, F=femmina)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data di nascita del paziente (gg/mm/aa)

\_\_\_\_\_ Lato della carotide da sottoporre a CEA per lo Studio  
(D=Destro/ S=Sinistro)

\_\_\_\_\_ Percentuale di stenosi (met. NASCET) della carotide da sottoporre a CEA per lo Studio

\_\_\_\_\_ Punteggio NIHSS del paziente ( $\neq$  < 5)

### **ATTENZIONE ! Attendere il risultato della randomizzazione e Barrare qui sotto**

- CEA da eseguire d'urgenza entro 48 ore dal sintomo**
- CEA da eseguire Dilazionata dopo 48 ore ed entro 15 giorni dal sintomo**

Conservare una copia della pagina e spedirne un'altra a:

Dr Gaetano Lanza – Ospedale MultiMedica - Viale Piemonte, 70 - 21053 Castellanza (Va)  
oppure per via FAX a 0331.329944 specificando per Dr Gaetano Lanza

## 6.2 CASE REPORT FORM (CRF)

Verrà redatta una scheda raccolti dati (CRF) secondo protocollo

## 6.3 MONITORAGGIO CLINICO

Il monitoraggio verrà effettuato da componenti Interni di ogni singolo Centro afferente allo studio

## 7.0 METODOLOGIA STATISTICA

Il disegno del trial appartiene a quelli realizzati per dimostrare una differenza tra due gruppi.

L'analisi qui descritta è quella considerata al momento della pianificazione dello studio.

### 7.1 INTENTION TO TREAT (ITT) E PER PROTOCOL (PP)

L'analisi sarà effettuata per

- "*Intention to treat*" (ITT) e comprenderà tutti i pazienti randomizzati
- "*Per protocol*" (PP) e valuterà tutti i soggetti randomizzati che abbiano rispettato i Criteri di inclusione ed esclusione e completato il follow up previsto nello studio.

### 7.2 GESTIONE DEI DATI MANCANTI

La valutazione dei dati mancanti o incomprensibili potrà essere gestita dopo l'effettuazione della Queries

### 7.3 LIVELLO DI SIGNIFICATIVITÀ

Il livello di significatività ( $\alpha$ ) dei test che verranno impiegati:

- per respingere l'ipotesi nulla dello studio ( $H_0$  = nessuna differenza tra il gruppo CEA entro 48 ore rispetto al gruppo CEA dopo le 48 ore)
- per verificare differenze tra i due gruppi tra i parametri qualitativi e quantitativi in studio

è fissato ad un livello probabilistico del 5% ( $p < 0.05$ ) a due code.

### 7.4 SOFTWARE

L'analisi statistica sarà effettuata mediante l'utilizzo del package statistico SPSS vs. 18

## 7.5 METODOLOGIA

I dati demografici, anamnestici e clinici saranno descritti mediante la consueta statistica descrittiva: media, deviazione standard (SD), errore standard della media (SE), mediana , IC 95%, e con tabelle di contingenza stratificando per gruppo di CEA le caratteristiche del campione.

Con appropriati metodi parametrici e non parametrici verrà verificata l'omogeneità del campione tra i pazienti CEA entro le 48 ore e CEA dopo le 48 ore:

- le variabili discrete mediante il Chi Quadrato o Fisher's Exact test.
- le variabili continue, dopo aver verificato la distribuzione di normalità dei dati con il test di Kolmogorov Smirnov, verranno analizzate con il T-test per dati indipendenti o Mann Whitney test.
- Per verificare l'omogeneità tra i Centri , verrà impiegata l' analisi della varianza ad una via (Oneway test) o Kruskal Wallis, tali confronti saranno effettuati per escludere l'ipotesi che vi sia una differenza tale da non giustificare il raggruppamento dei dati.

*End point primario:*

la presenza di una "differenza" tra i gruppi CEA entro 48 ore e CEA dopo 48 in termini di riduzione percentuale , sarà rilevata mediante Chi Quadrato o Fisher's Exact test ,mentre con il calcolo del Rischio Relativo (RR) si potrà quantificare il rischio di di incidenza tra i due CEA con i relativi intervalli confidenza al 95% (I.C. 95%).

*End point secondari.*

Le variabili quantitative (ecocolordoppler, numero complicanze emorragiche , punteggio NIHSS, durata comparse TIA ) rilevate prima dopo CEA saranno riassunte mediante una statistica descrittiva mentre la loro variazione nel tempo e tra i gruppi sarà osservata con una analisi della Varianza a due vie (Anova Between-Within) oppure con test di Wilcoxon e di Mann Whitney.

Le variabili discrete (riduzione ictus cerebrale omolaterale, eventi cardiovascolari maggiori, Fattori di rischio) verranno descritte nel tempo e per CEA, attraverso tabelle di contingenza, verificando le loro variazioni con il test di Mc Nemar, Chi quadrato , Fisher's Exact test.

Infine attraverso un modello di regressione logistica, evidenziare la relazione fra la variabile dipendente (Evento), covariata con le variabili che posso essere considerate predittive o che influenzano la manifestazione dell'evento (variabili anamnestiche, indici ecografici, punteggi NIHSS, i fattori di rischio definiti nel

protocollo) quantificando il rischio , attraverso il valore i valori di Odds Ratio (OD= rischio delle proporzioni).

## **8.0 NORME ETICHE**

Il protocollo sarà condotto in conformità alle GCP e sarà sottoposto alla approvazione del Comitato Etico dell' IRCCS di MultiMedica

### **8.1 Consenso informato per partecipare allo studio.**

Tutti i pazienti che parteciperanno allo studio dovranno accordare il proprio consenso informato come previsto dall'allegato.

Nel consenso in particolare si riporteranno le seguenti informazioni : *“ Poiché non vi sono evidenze scientifiche su quale sia il criterio temporale più vantaggioso di indicazione all'intervento di endoarteriectomia rispetto all'insorgenza dei sintomi, Le chiediamo la disponibilità a partecipare a questo studio che potrà fornire delle conoscenze importanti. In caso di Sua adesione Lei verrà assegnato al trattamento entro le 48 ore dal sintomo (Gruppo 1) o successivamente (Gruppo 2) con un criterio casuale stabilito automaticamente da un sistema computerizzato, senza alcuna influenza da parte del chirurgo che la deve sottoporre all'intervento”.*

### **8.2 Assicurazione**

Non è prevista una assicurazione supplementare rispetto all' assicurazione standard di IRCCS MultiMedica in quanto lo studio non prevede l'impiego di terapie o metodologie diverse da quelle routinariamente utilizzate.

## 9. REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-453.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe or mild carotid stenosis. *Lancet*. 1991;337:1235-1243.
3. Sbarigia E, Toni D, Speziale F, Acconcia MC, Fiorani P. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:229-235.
4. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox SA, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-116.
5. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk after TIA or minor stroke. *BMJ* 2004; 328: 326-329
6. Rothwell PM. Transient ischaemic attacks: time to wake up. *Heart* 2007;93:893-894
7. Johnston SC, Rothwell PM. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92
8. Lovett JK, Coull A, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Early risk of recurrent stroke by aetiological subtype: implications for stroke prevention. *Neurology*2004;62:569-74.
9. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;**65**:371-5.
10. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, *et al*. Risk of stroke, transient ischaemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*2002; 33:1057-62
11. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009; 40: 564-572