

## PROPOSTA DI LAVORO SCIENTIFICO AL GIROC

Nome e Cognome Del *Principal Investigator* (P.I.): **Dott. Giuseppe Comentale**

Affiliazione: **Università degli Studi di Napoli "Federico II"**

Telefono: **081 746 4702 - +39 3937187923**

E-mail: **giuseppe.comentale1990@gmail.com**

Età: **32**

Socio SICCH In Regola: **SI**

*Senior Investigator*: **Prof. Emanuele Pilato - Direttore di Unità operativa complessa di Cardiochirurgia**

Affiliazione: **Università degli Studi di Napoli "Federico II"**

Titolo dello studio: **Italian Multicentre Registry of Del Nido Cardioplegia – I.R.De.N.**

Tipo Di Studio:

1. Retrospectivo
2. Prospettico Non Randomizzato
3. Trial
4. Registro
5. Meta-Analisi – Systematic Review

Ho letto e approvo le regole di authorship del GIROC: **SI** NO

**Nome del Comitato Etico (C.E.) e data di approvazione:**

oppure

**Sono consapevole che in caso di parere positivo del GIROC, mi occuperò personalmente dell'approvazione del C.E. presso il mio Centro: SI NO**

**Premessa con referenze (max 15 righe, ref. escluse):**

La cardioplegia Del Nido è una soluzione cristalloide somministrata unitamente al sangue del paziente in un rapporto di 1:4 rispettivamente, utilizzata per la prima volta in cardiocirurgia pediatrica [1]. Per i pazienti con peso corporeo superiore ai 50 Kg, una singola infusione di 1000 ml garantisce circa 90 minuti di protezione miocardica [1] pertanto, di recente, diversi autori ne hanno riportato i dati relativi al suo utilizzo anche nella cardiocirurgia dell'adulto (chirurgia coronarica, valvolare, mininvasiva e dell'aorta) [2-6]. La Del Nido sembra garantire una migliore protezione miocardica rispetto alle cardioplegie comunemente usate, come testimoniato da un ridotto tasso di defibrillazioni elettriche al declampaggio o da un ridotto rilascio troponinico postoperatorio, ad una migliore omeostasi glucidica, ad una protezione nei confronti della fibrillazione atriale postoperatoria e ad una minore necessità di supporto inotropo postoperatorio [2-7]. Tali risultati, però, anche se molto incoraggianti, derivano principalmente da studi retrospettivi o con una bassa numerosità campionaria, sono spesso contrastanti, manchevoli dei protocolli di re-somministrazione e non includono procedure con lunghi periodi di cross-clamping.

**Bibliografia:**

1. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol.* 2012 Sep;44(3):98-103. Erratum in: *J Extra Corpor Technol.* 2013 Dec;45(4):262.
2. D'Angelo AM, Nemeth S, Wang C et al. Re-dosing of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery requiring prolonged aortic cross-clamp. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 Mar 31;34(4):556-563.
3. Sanetra K, Gerber W, Shrestha R, et al. The del Nido versus cold blood cardioplegia in aortic valve replacement: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Jun;159(6):2275-2283.e1.
4. Timek T, Willekes C, Hulme O et al. Propensity Matched Analysis of del Nido Cardioplegia in Adult Coronary Artery Bypass Grafting: Initial Experience With 100 Consecutive Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016 Jun;101(6):2237-41.
5. Malvindi PG, Bifulco O, Berretta P, et al. del Nido and Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate cardioplegia in minimally invasive mitral valve surgery: A propensity-Match study. *Perfusion.* 2023 Mar 7:2676591231161920.
6. Comentale G, Pilato E. Safety of del Nido cardioplegia during frozen elephant trunk procedure: A case report of first experience in complex aortic surgery. *Perfusion.* 2023 Feb 14:2676591231157202.
7. Comentale G, Parisi V, Fontana et al. The role of Del Nido Cardioplegia in reducing postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with impaired cardiac function. *Heart Lung.* 2023 Mar 20;60:108-115.

**Scopo Dello Studio (max 10 righe):**

Lo scopo del registro proposto è dunque quello di raccogliere la casistica italiana di pazienti adulti in cui l'arresto cardioplegico sia stato ottenuto mediante l'utilizzo della cardioplegia Del Nido: questo consentirebbe di sfruttare la potenza statistica derivante da una popolazione molto numerosa per analizzare gli outcome postoperatori di questa cardioplegia nella popolazione adulta in termini di mortalità a breve e lungo termine, effetto sulla protezione miocardica e complicanze postoperatorie. Verrebbero inclusi tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni, sottoposti a qualsiasi tipo di intervento cardiocirurgico (verranno escluse le cardiopatie congenite) eseguito in arresto cardioplegico ottenuto mediante Cardioplegia Del Nido. Verranno inclusi sia interventi in elezione che urgenza, sia primi interventi che re-interventi.

Il gruppo di controllo sarà costituito da pazienti con caratteristiche demografiche e patologiche analoghe (età superiore ai 18 anni, sottoposti a qualsiasi tipo di intervento cardiocirurgico, urgenza/elezione, primo intervento/redo) trattati con cardioplegia ematica fredda/Custodiol/St.Thomas ecc.

**End-Point(s) Primari(o):**

- Mortalità: periprocedurale (in-hosp); a 30 giorni; a 6 mesi; a 12 mesi; a 24 mesi
- Libertà da MACCEs: a 30 giorni; a 6 mesi; a 12 mesi; a 24 mesi
- Tasso di re-Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca: a 6 mesi; a 12 mesi; a 24 mesi

**End-Points Secondari (opzionale):**

- Efficacia sulla protezione miocardica: rate di Fibrillazione Ventricolare al declampaggio; modificazione della funzione contrattile del ventricolo sinistro (LVEF a 30 gg, a 60 gg, 120 gg) e della funzione longitudinale del ventricolo sinistro; entità del rilascio degli enzimi di necrosi miocardica (TnI/TnT) in termini di valore picco postoperatorio, a 24 ore dopo l'intervento ed a 48 ore dopo l'intervento. In caso di pazienti con TnI/TnT preoperatoriamente elevate, verrà valutata la percentuale di rialzo rispetto al valore basale.
- Necessità di supporto inotropo: dosaggio di inotropi al termine della procedura e durante la degenza in terapia intensiva valutato mediante Vasoactive-Inotropic Score (VIS score); necessità di supporto meccanico al circolo.

- Impatto sulla funzionalità renale (valutazione delle variazioni dell'eGFR e della creatinina sierica media durante i primi 3 giorni postoperatori in termini percentuali rispetto al valore preoperatorio) e sugli elettroliti sierici (dosaggio di Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> sierici al declampaggio, all'arrivo in terapia intensiva postoperatoria, durante i primi 3 giorni postoperatori).
- Rate di fibrillazione atriale postoperatoria

**Tempi previsti di arruolamento (in mesi):** 24 mesi

**Cenni statistici:** I dati verranno raccolti in maniera anonima. Per le analisi statistiche verrà utilizzato il software SPSS v.28 (IBM Software, USA). In caso di variabili numeriche, queste saranno riportate utilizzando media  $\pm$  deviazione standard con range oppure, in caso di distribuzioni asimmetriche, mediana e range inter-quartile (IQR); di contro, in caso di variabili categoriche, queste saranno riportate come frequenze assolute e percentuali.

Vista la natura dello studio l'obiettivo primario non sarà quello di confrontare gruppi in particolare ma analizzare le frequenze assolute degli indicatori previsti negli endpoint nelle diverse sottopopolazioni.

Nel caso si vogliano paragonare tra loro due i due gruppi (Del Nido vs Ematica fredda; Del Nido vs Custodiol; Del Nido vs St.Thomas, ecc), verranno utilizzati sia il t-Test sia il test di Wilcoxon-Mann-Whitney in caso di variabili numeriche oppure il test del Chi-Quadrato o il Test esatto di Fisher in caso di variabili categoriche. L'associazione tra la POAF ed i suoi potenziali predittori verrà quantificata utilizzando le Odds Ratio (OR) con il corrispettivo Intervallo di Confidenza al 95% (95% CI). Nel caso di predittori numerici, l' OR esprimerà la variazione relativa nella probabilità di POAF per ogni incremento di una unità della variabile indipendente. Tutte le associazioni saranno stimate utilizzando il modello di regressione logistica univariata e multivariata. L'analisi della sopravvivenza verrà eseguita utilizzando le curve di Kaplan-Maier con relativo log-rank test e la regressione di Cox. La significatività statistica verrà considerata per un valore cut-off di  $\alpha < 0.05$ . Vista la natura dello studio, non è possibile eseguire un calcolo della numerosità campionaria prevista del campione

**Punti di forza:** elevata numerosità campionaria, stratificazione dei risultati sulla base del tipo di protocollo utilizzato per la re-somministrazione, del tipo di paziente, del tipo di procedura

**Eventuali limiti:** quelli derivanti dall'analisi di un registro; insufficiente casistica

**Fondi/Costi previsti:** nessuno

**Eventuali sponsorizzazioni esterne (pubbliche o private):** nessuno

**Eventuale numerosità del campione (se prospettico): non applicabile**

**Numero minimo di pazienti da arruolare per Centro per partecipare: 50**

**Altri centri (oltre a quello proponente) che hanno già dichiarato interesse nella partecipazione allo studio:**

- UOC di Cardiocirurgia - Maria Cecilia Hospital, GVM Care – Cotignola, RA (Prof. C. Savini)
- UOC di Cardiocirurgia – IRCCS Policlinico Sant’Orsola Malpighi – Bologna, BO (Prof. D. Pacini)