



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze del Farmaco

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE FARMACOLOGICHE
INDIRIZZO: FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA E TERAPIA
CICLO XXVIII

**STUDIO SPERIMENTALE DI FASE IV MONOCENTRICO RANDOMIZZATO IN DOPPIO
CIECO DI CONFRONTO TRA KETAMINA E REMIFENTANIL PER L'ANALGOSEDAZIONE DI
PAZIENTI VENTILATI INVASIVAMENTE IN TERAPIA INTENSIVA**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Pietro Giusti

Supervisore: Ch.mo Prof. Carlo Ori

Dottorando: Annalisa Boscolo Bozza

INDICE

RIASSUNTO/SUMMARY	p. 1
1. INTRODUZIONE	p. 7
2. SCOPO DELLO STUDIO	p. 11
3. MATERIALI E METODI	p. 13
4. ANALISI STATISTICA	p. 15
5. RISULTATI	p. 17
6. DISCUSSIONE	p. 23
7. BIBLIOGRAFIA	p. 25

RIASSUNTO

Sebbene in letteratura ci siano molti studi di confronto tra l'efficacia di differenti regimi analgo-sedativi in ambito intensivistico e durante procedure chirurgiche in parte complesse, al momento non c'è alcun lavoro focalizzato sul paragone diretto tra ketamina e remifentanil, somministrate in infusione continua e in associazione a propofol, in termini di abilità nel garantire un'efficace sedazione e controllo del dolore in pazienti critici, ricoverati in TI e ventilati meccanicamente per più di 24h. Quando la ketamina viene utilizzata in ICU, la somministrazione è in genere a boli e nulli sono i lavori basati sul suo impiego a 'lungo-termine' in associazione a propofol. Alcuni studi preliminari hanno dimostrato che la ketamina gioca anche un ruolo importante nella riduzione dell'incidenza di delirio e depressione dopo lunghi periodi di ricovero in ambito ospedaliero, o se somministrata prima dell'inizio di un intervento di chirurgia maggiore negli adulti, soprattutto di età > 65 anni, e durante chirurgia pediatrica.

Abbiamo proposto quindi uno studio clinico sperimentale, monocentrico, randomizzato, basato sull'arruolamento di pazienti ricoverati in ISTAR 1 e 2, due rianimazioni polivalenti (direttore: Prof. C. Ori) dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

L'attività di ricerca si è basata su un confronto diretto tra due protocolli analgo-sedativi differenti (ketamina+propofol in infusione continua vs remifentanil+propofol) in pazienti critici ventilati meccanicamente per un periodo massimo di 7giorni e minimo di 36 ore.

Nello specifico gli obiettivi di studio sono stati di indagare ed approfondire:

- l'abilità del farmaco in infusione continua di raggiungere e mantenere un valore target di RASS tra -2 and 0 durante i primi 7gg

(valore atteso: stesso livello di efficacia di ketamina vs remifentanil o di non inferiorità);

- l'incidenza di delirio nei 7gg e a lungo termine

(valore atteso: superiorità di ketamina);

- monitoraggio comfort o sofferenza del paziente durante ventilazione meccanica (tramite Critical Care Pain Observational Tool, CCPOT)
- incidenza di delirium a breve termine (nei primi 3gg dopo l'estubazione) (ICU-Confusion Assessment Method, ICU-CAM)
- incidenza di deficit cognitivo/delirium alla dimissione dalla TI (Mini Mental Status Exam-test, MMSE)
- incidenza di tolleranza/iperalgesia durante i primi 7 gg o sindrome astinenziale
- incidenza di depressione cardiovascolare durante i primi 7 gg
- durata della ventilazione meccanica
- durata della degenza in ICU e mortalita' in ICU
- tollerabilità della NE ed effetti avversi durante l'analgo-sedazione
- incidenza depressione a 3mesi (Hospital Anxiety Depression Scale,HADS).

I pazienti arruolati in questi anni di dottorato, rappresentanti il campione preliminare di uno studio assai più complesso e con una numerosità campionaria presunta molto superiore, sono stati 50 (33M e 17F) così suddivisi:

- 23 (46%) pazienti arruolati nel braccio ketamina+propofol
- 27 (54%) nel braccio remifentanil+propofol.

A sua volta ciascun paziente è stato poi distinto in MEDICO, CHIRURGICO, TRAUMA, USTIONATO.

Dall'analisi dei dati preliminari, è emerso che l'infusione continua di ketamina rappresenta una valida alternativa ai più comuni protocolli analgo-sedativi utilizzati nelle rianimazioni di tutto il mondo. La ketamina sembra avere capacità di mantenere un RASS target tra 0 e -2 (nei pazienti critici) sovrapponibile a remifentanil, con probabilità di eventi avversi pressoché identiche (circa 13% in entrambi i gruppi). Idem per quanto riguarda i dati che riguardano il dolore e il comfort paziente-ventilazione (valutazione realizzata tramite CCPOT).

Buoni risultati sono stati ottenuti dall'uso dell'antagonista-NMDA nei pazienti con iniziale sostegno inotropo. Minor utilizzo di catecolamine ed instabilità

emodinamica nei pazienti chirurgici, traumatizzati ed ustionati se trattati con ketamina vs remifentanil.

Dati ancora incompleti sulle eventuali differenze di canalizzazione o tollerabilità alla nutrizione enterale tra i due protocolli.

Per quanto riguarda i risultati sull'incidenza di delirium nei primi 3 giorni dopo l'estubazione, trend a favore dei pazienti trattati con ketamina (34% vs 44%) ma necessario approfondimento delle eventuali correlazioni con storia clinica, gravità, età, deficit cognitivo alla dimissione (MMSE) ed incidenza di ansia/depressione a lungo termine (HADS).

Nello specifico per quanto riguarda il riscontro di delirium a breve termine, cioè entro i primi 3 giorni dopo l'estubazione, e alla dimissione dalla TI, ben 4 pazienti sono risultati positivi ad entrambi i test (2 per ketamina e 2 per remifentanil) ed avevano più di 65 anni.

Per concludere tale risultato lascia presupporre una possibile correlazione tra insorgenza di delirium, età e declino cognitivo/funzionale nell'adulto.

SUMMARY

Although in the literature there are many studies comparing the efficacy of different regimens of analgo-sedation in the Intensive Care Unit (ICU), more studies are needed to directly compare ketamine versus remifentanyl in terms of its ability to effectively sedate and control pain in mechanically ventilated critically-ill patients. Remifentanyl, which belongs to the opioid family of drugs, is routinely used in continuous infusion in the operating room (OR) and ICU. Ketamine, a NMDA-receptor antagonist, is used more often in the OR to provide pain relief while its use is not widespread in the ICU setting as remifentanyl. Ketamine is mainly given as a bolus injection, while there are no data focusing on ketamine in continuous infusion/Targeted Controlled Infusion (TCI). It does not belong to the opioid family of drugs and thus does not act mainly on the mu-receptors, its action is free of many undesired effects that are typical of prolonged opioid administration, such as: cardiovascular depression, intestinal paralysis, nausea, pruritus, tolerance and withdrawal syndromes. Moreover ketamine may have a role in decreasing the incidence of delirium and depression after long periods of ICU stay. These are the reasons why we would like to investigate the effectiveness of ketamine in continuous infusion to provide at least the same quality level of analgo-sedation as another routinely used analgo-sedative drug – remifentanyl - in mechanically ventilated critically ill patients. We expect ketamine not to be inferior to remifentanyl in providing adequate sedation and analgesia. At the same time, we hope to show a decreased incidence of cardiovascular depression with a subsequent reduced need for use of catecholamines, lower rates of intestinal paralysis, nausea, pruritus, tolerance, withdrawal syndromes, delirium and depression in patients treated with ketamine in comparison to patients treated with remifentanyl.

To avoid adverse emergence reactions such as psychomotor agitation and visual and tactile disturbances when ketamine or remifentanyl are discontinued in our protocol we made sure that the administration of both drugs is simultaneous with that of propofol in continuous infusion at any time.

1 INTRODUZIONE

Sebbene in letteratura ci siano molti studi di confronto tra l'efficacia di differenti regimi analgosedativi in ambito intensivistico e durante procedure chirurgiche in parte complesse, attualmente non c'è alcun lavoro focalizzato sul paragone diretto tra ketamina e remifentanil, somministrate in infusione continua e in associazione a propofol, in termini di abilità nel garantire un'efficace sedazione e controllo del dolore in pazienti critici, ricoverati in TI e ventilati meccanicamente per più di 24h [1-6]. Gli unici dati in merito sono stati pubblicati negli ultimi anni da alcuni autori che hanno realizzato un confronto diretto tra remifentanil e ketamina, associate a boli estemporanei di midazolam, durante interventi odontoiatrici di breve durata o medicazioni di ustioni nei bambini con riscontro, da parte di entrambi i gruppi di ricerca, di risvegli più rapidi dopo il μ -agonista, nessuna differenza in termini di eventi avversi, definendo suddetto oppioide un farmaco 'migliore' per procedure dolorose ma di breve durata [7,8].

Remifentanil infatti ha una brevissima durata d'azione, è rapidamente metabolizzato da esterasi nel sangue (non da colinesterasi plasmatica) e nei muscoli. Il suo metabolismo non è soggetto a variabilità genetica ed il farmaco non interferisce con la clearance di composti metabolizzati dalla colinesterasi plasmatica. Attenzione deve essere posta nei casi di gravi insufficienze epatiche in quanto è stata riconosciuta una stretta correlazione tra dose cumulativa e ammoniemia/glicina plasmatica. La sua entrata in commercio in Europa avvenne nel lontano 1996, come 'induttore' e farmaco per il mantenimento dell'anestesia. In associazione a benzodiazepine o gabaergici garantisce un'analgo-ipnosi che può facilmente essere modificata in base alle esigenze del paziente [9]. Solo nel 2002 è stato approvato il suo utilizzo nei 'critically ill-patients'.

La ketamina invece è un arilcicloesilamina chimicamente correlata alla fenilciclidina, un farmaco con proprietà psicoattive. Il meccanismo d'azione può comportare blocco degli effetti di membrana dell'acido glutammico, un neurotrasmettitore eccitatorio, a livello del sottotipo recettoriale NMDA (N-metil-D-aspartato). È un farmaco con un'elevata lipofilia, che si distribuisce inizialmente agli organi altamente vascolarizzati, compreso il cervello, e successivamente nei tessuti meno perfusi, con contemporaneo metabolismo epatico ed escrezione sia

urinaria che biliare. Produce stimolazione cardiovascolare per eccitazione del sistema nervoso simpatico centrale e probabilmente per inibizione della ricaptazione della noradrenalina a livello delle terminazioni nervose simpatiche.

Quando la ketamina viene utilizzata in ICU, la somministrazione è in genere a boli e nulli sono i lavori basati sul suo impiego a 'lungo-termine' in associazione a propofol [10-12]. Di recente alcuni autori hanno pubblicato un case-series su 26 pazienti che descrive il suo vantaggioso utilizzo durante circolazione extracorporea [13]. I loro risultati, che dovranno essere avvalorati da studi su più ampia scala, confermano la possibilità di utilizzare suddetto antagonista-NMDA per mantenere un RASS target tra 0 e -2 anche durante lo svezzamento da circuiti extracorporei, riducendo la richiesta di oppioidi, di altri analgesici e di sostegno vasoattivo. BP Umunna invece ha approfondito le differenze tra ketamina in infusione continua vs remifentanil durante ventilazione meccanica prolungata in ICU. I suoi risultati, che però non contemplano l'infusione combinata di propofol come nel protocollo di studio in esame, hanno portato alla conclusione che nel loro campione l'incidenza di eventi sfavorevoli (quale fibrillazione atriale, tachiaritmie ed agitazione) post-ketamina è pari a 13%, sovrapponibile quindi all'incidenza di eventi avversi riportata nei più comuni protocolli analgo-sedativi basati su remifentanil e benzodiazepine. Inoltre la sua azione farmacologica risulta priva di tutti quegli effetti collaterali associati ad una somministrazione prolungata di oppioidi quali depressione respiratoria, cardiocircolatoria, paralisi intestinale, nausea, prurito, tolleranza o sindrome astinenziale [14].

In aggiunta alcuni studi preliminari hanno anche dimostrato che la ketamina gioca un ruolo importante nella riduzione dell'incidenza di delirio e depressione dopo lunghi periodi di ricovero in ambito ospedaliero, o se somministrata prima dell'inizio di un intervento di chirurgia maggiore negli adulti, soprattutto di età > 65 anni, e durante chirurgia pediatrica [15-17].

Queste sono le ragioni principali per cui si è deciso di valutare l'efficacia effettiva di ketamina somministrata in ic e la sua possibile capacità di garantire almeno lo stesso livello e qualità di analgo-sedazione di molti altri farmaci, quale remifentanil, routinariamente utilizzati in pazienti critici degenti in TI e ventilati meccanicamente.

L'ipotesi di studio è che la ketamina non sia inferiore a remifentanil nel garantire un'adeguata analgosedazione, abbia una ridotta incidenza di depressione cardiovascolare, una ridotta incidenza di paralisi intestinale, nausea, prurito, tolleranza, sindrome astinenziale, delirium, depressione rispetto ai soggetti trattati con remifentanil.

Gli unici effetti collaterali, già descritti in letteratura, più evidenti dopo una brusca sospensione dell'antagonista-NMDA sono la presenza di agitazione psicomotoria ed eventuali alterazioni visive e tattili. Queste reazioni alla riemersione sono state descritte specie se il farmaco è somministrato da solo, mentre premedicazioni o la simultanea somministrazione di benzodiazepine o propofol, come nel nostro protocollo proposto, si sono dimostrate valide per attenuare queste reazioni avverse [18-22].

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio è di tipo clinico sperimentale, monocentrico, randomizzato, basato sull'arruolamento di pazienti ricoverati in ISTAR 1 e 2, due rianimazioni polivalenti (direttore: Prof. C. Ori).

L'attività di ricerca si basa su un confronto diretto tra due protocolli analgo-sedativi differenti (ketamina+propofol in infusione continua vs remifentanil+propofol) in pazienti critici ventilati meccanicamente per un periodo massimo di 7giorni e minimo di 36 ore.

Nello specifico i dati analizzati sono:

Obiettivi primari

- abilità del farmaco in infusione continua di raggiungere e mantenere un valore target di RASS tra -2 and 0 durante i primi 7gg
(valore atteso: stesso livello di efficacia di ketamina vs remifentanil o di non inferiorità)
- incidenza di delirio nei 7gg e a lungo termine
(valore atteso: superiorità di ketamina)

Obiettivi secondari

- monitoraggio comfort o sofferenza del paziente durante ventilazione meccanica (tramite Critical Care Pain Observational Tool, CCPOT) [23]
- incidenza di delirium a breve termine (nei primi 3gg dopo l'estubazione) (ICU-Confusion Assessment Method, ICU-CAM) [24]
- incidenza di deficit cognitivo/delirium alla dimissione dalla TI (Mini Mental Status Exam-test, MMSE) [25]
- incidenza di tolleranza/iperalgesia durante i primi 7 gg ed eventuale sindrome astinenziale
- incidenza di depressione cardiovascolare durante i primi 7 gg
- durata della ventilazione meccanica
- durata della degenza in ICU

- mortalità in ICU
- tollerabilità della NE ed effetti avversi durante l'analgosedazione
- incidenza depressione a 3mesi (Hospital Anxiety Depression Scale,HADS) [26].

3 MATERIALI E METODI

I pazienti inclusi nello studio sono tutti di età superiore ai 18aa ed inferiore agli 80, ventilati meccanicamente per un periodo di tempo > 36h ma < 7gg e distinti, in base alla loro storia clinica, in 4 gruppi differenti:

- **pazienti chirurgici**
- **traumi**
- **ustionati**
- **pazienti medici.**

Sono stati esclusi i soggetti con gravidanza, BMI \geq 40, glaucoma, pre-esistenti sintomi neurologici/malattie neurologiche attive/necessità di più di 2 finestre neurologiche/die, pre-esistente malattia psichiatrica/demenza, storia di severo o attuale alcolismo/abuso di droghe, scompenso cardiaco congestizio NYHA (New York Heart Association) IV, ischemia miocardica in atto/severa coronaropatia, severa instabilità emodinamica, severa insufficienza epatica e/o renale, necessità di lunga analgosedazione (>7gg), presenza di catetere peridurale/perinervoso utilizzabile, politrasfusioni, RASS \geq 2 dopo ben 4 controlli successivi (nonostante l'utilizzo di dosaggi massimali di analgosedativi) o documentata intolleranza a propofol, remifentanil, ketamina.

I dati descritti di seguito sono preliminari e riguardano i primi 50 pazienti (più 2 esclusi per morte entro le prime 36 h d'osservazione e 2 per necessità di ventilazione meccanica > 7gg) arruolati durante gli ultimi anni di dottorato, dopo il completamento dell'iter burocratico ed ottenimento dell'approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

La durata presunta dello studio è di 4 anni, in modo da raggiungere un numero di pazienti tale da dimostrare, con adeguata potenza statistica, la non-inferiorità di ketamina vs remifentanil nel garantire un RASS target tra 0 e -2, e la sua superiorità nel ridurre l'incidenza di delirium a breve termine e di ansia/depressione durante il follow-up a 3-6 mesi.

Al momento dell'arruolamento i pazienti sono randomizzati secondo una 'random block randomization list' generata con un software che differenzia ciascun

paziente in base al farmaco da somministrare e alla patologia iniziale: chirurgia (d'elezione o d'urgenza), trauma, medico, ustionato.

La preparazione delle siringhe d'infusione è realizzata dal personale infermieristico e in modo che le dosi iniziali di ketamina e remifentanil in ml/h si equivalgano.

L'analgo-sedazione è mantenuta con una dose iniziale di 2-3 mg/kg/h di propofol, 2.5µg/kg/min di ketamina e di 0.05µg/kg/min di remifentanil. Una volta che il propofol è pari a 3 mg/Kg/h, solo la dose dell'analgesico viene incrementata. Le dosi massime raggiungibili sono pari a 0.4 µg/Kg/min per remifentanil, e a 20 µg/Kg/min per ketamina. Tutti i calcoli sono realizzati sul peso ideale.

L'aggiustamento dell'infusione continua, per raggiungere un RASS target score, è eseguita da medici all'oscuro del farmaco infuso.

Valutazione di RASS e CCPOT eseguita dal personale della rianimazione ogni 2-4 ore e mantenuta per tutta la durata dell'infusione.

Nel caso in cui la lista di randomizzazione venga svelata prima del completamento dello studio tutti i dati raccolti verranno confrontati con un'intention-to-treat analysis.

Per quanto riguarda la numerosità campionaria 'ideale' da raggiungere al termine dello studio ci siamo basati sui seguenti principi di:

- **Non inferiorità:** anticipando che il 75% dei pazienti con remifentanil raggiungerà il RASS target tra 0 e -2 e assumendo un margine di non inferiorità dell'11%, 244 pazienti per braccio sono i pazienti che assicurano una forza pari all'80% con una significatività unilaterale del 2.5%;
- **Superiorità:** assumendo un'incidenza di delirium pari a 50% nel braccio remifentanil e del 35% in quello con ketamina, 183 sono i pazienti sufficienti per dimostrare la sua superiorità con una potenza dell'80% e una significatività bilaterale del 5%. Anticipando una drop-out rate del 5%, 260 sono i pazienti necessari in ciascun braccio.

4 ANALISI STATISTICA

Per l'analisi statistica dei dati ottenuti dai primi 50 pazienti arruolati durante gli anni di dottorato si sono eseguiti sia confronti diretti ketamina vs remifentanil, sia delle analisi statistiche tra soggetti appartenenti a gruppi differenti, vale a dire pazienti chirurgici vs medici vs ustionati vs traumi.

Si precisa che a causa della ridotta numerosità negli ultimi due gruppi sopra citati, i loro dati sono stati presentati come 'trend medi' (media \pm SD) e risulta necessario un ampliamento della casistica prima di poter trarre qualsiasi conclusione significativa in merito ai differenti trattamenti proposti ed eventuale correlazione con il gruppo di appartenenza, nello specifico 'ustionati' e 'traumi'.

Le variabili categoriali sono state presentate come frequenza (%) e le variabili continue come media \pm SD.

Per l'analisi di variabili categoriali è stato utilizzato chi-square test.

Per il confronto tra dati quantitativi sono stati utilizzati two-sample t-test o Mann-Whitney test in base al tipo di distribuzione della variabile. P-value \leq 0.05 è stata assunta come soglia di significatività.

Al termine dei 4 anni di studio la proporzione di pazienti che manterrà un'adeguata sedazione verrà analizzata tramite una regressione logistica che terrà conto sia del trattamento che della stratificazione (significatività unilaterale pari a 2.5%, intervallo di confidenza pari a 97.5%), attualmente non realizzabile per il numero limitato di pazienti arruolati soprattutto nei gruppi 'traumi' e 'ustionati'.

Anche l'incidenza di delirium verrà analizzata con un modello di regressione logistica che considererà come predittori sia il trattamento sia la stratificazione usata nella randomizzazione (significatività bilaterale pari a 2.5%, intervallo di confidenza pari a 95%).

Gli effetti avversi correlati ai due farmaci invece verranno confrontati con un Fisher test al termine della sperimentazione.

I dati sono analizzati con SAS version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

5 RISULTATI

I pazienti arruolati in questi anni, rappresentanti il campione preliminare di uno studio assai più complesso e con una numerosità campionaria presunta molto superiore, sono 50 così suddivisi:

- 33M (66%) e 17F (34%),
- 23 (46%) pazienti arruolati nel braccio ketamina+propofol
- 27 (54%) nel braccio remifentanil+propofol.

Nello specifico, in base al gruppo di appartenenza, la randomizzazione è stata la seguente:

- MEDICI → 6 trattati con ketamina e 10 remifentanil
- CHIRURGICI → 11 ketamina e 13 remifentanil
- USTIONATI → 2 ketamina e 2 remifentanil
- TRAUMI → 4 ketamina e 2 remifentanil.

Per maggiori dettagli sulle caratteristiche anagrafiche e cliniche del campione vedi Tab.1A:

Tab. 1A	MEDICI	CHIRURGICI	USTIONATI	TRAUMI
N. sesso	16 (32%), 10M-6F	24 (46%), 16M-8F	4 (8%), 3M-1F	6 (12%), 4M-2F
Età	63.5±1.4 (67)	63.8±15.7 (66)	48.25±12.92 (50) [^]	46.6±17.6 (47.5)
SAPS II	39.3±20.8 (33) *	25.1±13.1 (23)	19±1.4 (19) [^]	24.9±9.7 (24)
SOFA	6.2±5.3 (4) *	3±3.3 (2)	3.5±0.7 (3.5)	3.7±3.6 (2)
Durata ventilazione				
Ketamina	4.8±0.7 (5)	4.7±0.58 (5)	5±0.5 (5)	4.75±1.7 (4.5)
Remifentanil	5±1.41 (4.5) [°]	4±1.37 (4) *	6.5±0.7 (6.5)	3.5±0.7 (3.5)
Durata inotropi				
Ketamina	2.16±1.8 (2.5)	1.79±1.2 (2)	1.5±0.7 (1.5)	2.25±0.95 (2.5)
Remifentanil	3±2.6(3)	2.7±2.04 (2) *	5±0.7 (2.5)	5±1.4 (5) *
Degenza in ICU				
Ketamina	7±0.89 (7)	7.3±1.1 (7)	9±1.14 (9)	8.5±1.73 (8.5)
Remifentanil	7.3±1.56 (7)	6.2±1.7 (7) *	11±1.41 (11)	7±2.6 (6)
Mortalità in ICU	2 (1K-1R)	1 (K)	1 (R)	0

Valori espressi in media ± SD (mediana). [^]Chi-square test; K=ketamina, R=remifentanil

* T-test di confronto tra pazienti con stesso motivo d'ammissione ma differente analgosedazione

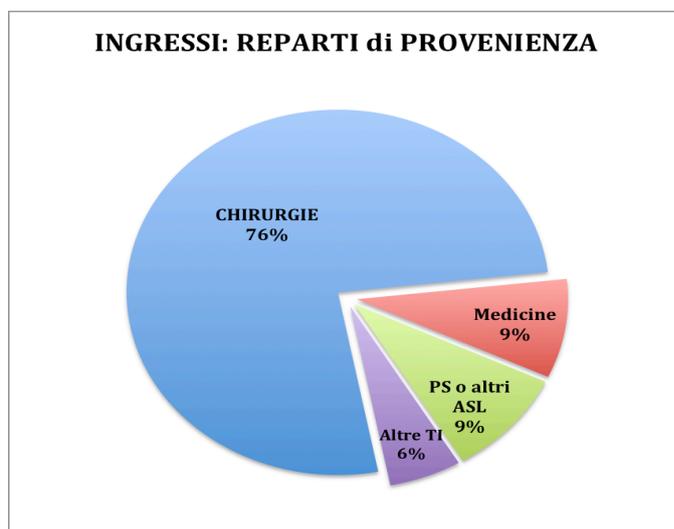
[°] T-test di confronto tra pazienti con stessa analgosedazione ma differente motivo d'ammissione

Da un'analisi accurata del campione si denotano le seguenti differenze:

- i pazienti traumatizzati ed ustionati sono in media più giovani rispetto ai medici o chirurgici (^);
- i pazienti medici presentano indici di gravità (SAPSII o SOFA) superiori;
- i pazienti medici trattati con remifentanil (°) e i pazienti chirurgici trattati con ketamina hanno registrato una durata media di ventilazione lievemente superiore (*) rispetto ai relativi gruppi di confronto. Abbiamo indagato quindi un'eventuale correlazione con SAPSII o SOFA o età, ma attualmente i dati non risultano significativi. Necessario quindi ampliamento della casistica per ottenere risultati più attendibili;
- minor necessità di sostegno inotropo nei pazienti chirurgici e traumatizzati se trattati con Ketamina+propofol (*) e trend simile anche nei pazienti ustionati;
- i pazienti chirurgici trattati con ketamina+propofol hanno registrato una degenza media più lunga (*).

Da precisare che l'eventuale ritardo nella dimissione dei pazienti chirurgici è spesso correlata a una mancata e pronta disponibilità dei posti letto in reparto.

Nello specifico solo nel 2015, la tipologia di pazienti accolti nelle nostre rianimazioni è stata la seguente, con evidente trend a favore dei reparti di tipo chirurgico con una percentuale di dimissioni 'ritardate' superiore al 15%:



Se si ripete la stessa analisi ma senza differenziare i pazienti in base al motivo di ammissione o gruppo d'appartenenza si ottengono i seguenti risultati (vedi Tab.1B):

Tab. 1B	KETAMINA+propofol (N 23)	REMIFENTANIL+propofol (N 27)
Durata ventilazione (ketamina vs remifentanil)	4.7±0.58 (5)	4.05±1.37 (4)
Durata inotropi (ketamina vs remifentanil)	1.76±1.22 (2) *	2.78±2.04 (2)
Degenza in ICU (ketamina vs remifentanil)	7.38±1.1 (7) **	6.2±1.69 (7)
Mortalità in ICU (ketamina vs remifentanil)	2	2

Valori espressi in media ± SD (mediana). T-Test, p≤0.05.

Come si può notare i pazienti trattati con ketamina+propofol hanno necessitato di minor sostegno inotropo (*) sebbene poi siano stati degenti in TI più a lungo (**).

Per quanto riguarda le dosi infusive medie di farmaco richieste da ciascun gruppo, per mantenere un RASS target tra 0 e -2 durante la ventilazione meccanica, vedi Tab. 2:

Tab. 2	KETAMINE+PROPOFOL (y/kg/min)	REMIFENTANIL+PROPOFOL
MEDICI	4.16±1.3 (5)	0.1±0.09 (0.1)
CHIRURGICI	7±2.4 (5)	0.12±0.04 (0.1)
USTIONATI	12.5±3.5 (12.5)	0.25±0.07 (0.25)
TRAUMI	11.8±2.3 (11.25)	0.175±0.03 (0.175)

Valori espressi in media ± SD (mediana)

Nello specifico i gruppi 'ustionati e traumi' hanno registrato dei dosaggi medi (attualmente valutabili solo come trend medi a causa della ridotta numerosità) nettamente superiori a quelli degli altri gruppi per entrambi i farmaci.

Tale dato è giustificato dal fatto che questi pazienti spesso sono soggetti a frequenti broncoscopie, manovre di reclutamento polmonare a causa di eventuali contusioni traumatiche, medicazioni di ferite chirurgiche, fasciotomie o escarotomie molto dolorose.

Per quanto riguarda la valutazione dell'eventuale disagio, dolore, sofferenza durante ventilazione meccanica abbiamo studiato i pazienti tramite la 'Critical Care Pain Of Tool' (CCPOT), eseguibile anche nei pazienti intubati e da parte del personale infermieristico, in accordo con le linee guida dell'Azienda Ospedaliera di Padova (vedi Tab. 3A):

Tab. 3°	KETAMINE+propofol		REMIFENTANIL+propofol	
	RASS target	CCPOT	RASS target	CCPOT
	74.95%±5.59 (75%)	2.52±1.32 (2)	74.42%±3.53 (75%)	2.74±1.39 (2)

Valori espressi in media ± SD (mediana).

Tab. 3B	KETAMINE+PROPOFOL		REMIFENTANIL+PROPOFOL	
	RASS target	CCPOT	RASS target	CCPOT
MEDICI	75%±4.4 (75%)	1.5±0.54 (1.5)	75%±3.3 (75%)	1.1±0.73 (1)
CHIRURGICI	75%±6.3 (75%)	2.8±1.4 (3) °	75%±3.5 (75%)	3.38±0.65 (3) °°

Valori espressi in media ± SD (mediana).

°/°° T-test di confronto tra pz medici vs chirurgici con la stessa analgosedazione.

Per quanto riguarda la capacità di mantenere una sedazione adeguata (e quindi un RASS target tra 0 e -2) e un'ideale analgesia e comfort paziente-ventilatore, entrambi i farmaci hanno registrato risultati simili confermando la possibilità di utilizzare l'antagonista-NMDA come valida alternativa ai regimi analgosedativi più comuni (vedi tab.3A) [17,27,28]. Nessuna differenza è stata riscontrata in relazione al gruppo di appartenenza. Unico dato rilevante è che, in entrambi i protocolli analgesici, i pazienti di tipo chirurgico hanno registrato dei punteggi CCPOT più elevati rispetto ai pazienti medici (°/°°, vedi Tab. 3B). Questo valore è correlato al maggior stimolo algico a cui sono sottoposti i post-operati durante le prime ore post-chirurgia o durante medicazioni profonde, mobilizzazione o rimozione di drenaggi eseguita nei giorni successivi all'intervento.

In uno dei prossimi step dello studio valuteremo appunto l'eventuale correlazione tra paziente chirurgico e richiesta di 'terapie antidolorifiche rescue', oltre alla convenzionale somministrazione di ketamina e remifentanil in ic, specie durante suddette manovre.

Per quanto riguarda l'incidenza di delirium nei primi 3 giorni dopo l'estubazione, ed eventuale deficit cognitivo alla dimissione, i test eseguiti sono stati ICU-CAM [24] ed MMSE [25] (Tab.4):

Tab. 4	KETAMINE+prop.	REMIFENTANIL+prop.	KETAMINE+prop.		REMIFENTANIL+prop.	
	ICU-CAM (primi 3gg post-estubazione)		MMSE (alla dimissione dalla TI)			
			Deficit moderato	cognitivo grave	Deficit moderato	cognitivo grave
MEDICI	4	3	1 (1)	1 ^	2 (1)	1^
CHIRURGICI	3	5 @	2 (1)	1^	2 (1)	1^
USTIONATI	0	2				
TRAUMI	1	2	1		2	
	TOTALE 34.7%	TOTALE 44.4%	TOTALE 34.7%		TOTALE 37.03%	

I dati tra parentesi si riferiscono a pazienti che non sono risultati positivi a delirium all'ICU-CAM ma che alla dimissione dalla TI hanno presentato deficit cognitivo moderato all'MMSE.

Nei primi 3 giorni post-estubazione la percentuale di pazienti che hanno presentato delirium, secondo l'ICU-cam, è risultata lievemente maggiore nel gruppo remifentanil (12/27,44%) vs ketamina (8/23, 34.7%) e lievemente più marcata nei pazienti chirurgici trattati con remifentanil (@).

Dato di notevole interesse è che alla dimissione dalla TI 4 dei pazienti con ICU-cam positiva per delirium (2 del gruppo ketamina e 2 remifentanil) hanno presentato un deficit cognitivo grave (identificato tramite l'MMSE-test) (^) ed un età>65aa. Necessario quindi un modello di regressione logistica al termine dell'arruolamento, che tenga conto sia del tipo di trattamento, sia della stratificazione come pure delle caratteristiche cliniche di ciascun malato, per uno studio più dettagliato ed attendibile sull'incidenza di delirium in ICU.

Per quanto riguarda il riscontro di ansia e depressione a 3 mesi dalla dimissione dalla TI i dati raccolti attraverso l'Hospital Anxiety Depression Scale [26] attualmente risultano non dirimenti. Nel gruppo ketamina 4 pazienti hanno registrato un punteggio tra 8-10 (test borderline) e 4 sono risultati positivi per ansia e/o depressione; mentre nel gruppo remifentanil 5 sono risultati borderline e 3 positivi.

Sui possibili eventi avversi l'incidenza è risultata la stessa (pari a 13%) tra i due gruppi, nello specifico:

- 2 pazienti MEDICI, uno trattato con ketamina e uno con remifentanil, hanno sviluppato agitazione psicomotoria alla sospensione dell'analgosedazione;
- 2 casi di vomito + 1 rash cutaneo nel gruppo remifentanil (chirurgici);
- 2 episodi di FA ad alta frequenza responsiva a cardioversione farmacologica nel gruppo ketamina (chirurgici).

6 DISCUSSIONE

Per concludere, dall'analisi dei dati preliminari raccolti durante il dottorato, emerge che l'infusione continua di ketamina rappresenta una valida alternativa ai più comuni protocolli analgo-sedativi utilizzati nelle rianimazioni di tutto il mondo. La ketamina sembra avere la capacità di mantenere un RASS target tra 0 e -2 (nei pazienti ventilati meccanicamente) sovrapponibile a remifentanil, con probabilità di eventi avversi pressoché identiche (circa 13% in entrambi i gruppi). Idem per quanto riguarda i dati inerenti il dolore e il comfort paziente-ventilazione (valutazione realizzata tramite CCPOT) (vedi Tab. 3A-B).

Da approfondire, ampliando il campione, l'eventuale correlazione tra protocollo analgo-sedativo, durata della ventilazione meccanica, SOFA, SAPS ed età. Attualmente i risultati appaiono discordanti con riscontro di una durata di ventilazione maggiore nei pazienti medici trattati con remifentanil e chirurgici trattati con ketamina (vedi Tab. 1A-B).

Buoni risultati sono stati ottenuti dall'uso dell'antagonista-NMDA nei pazienti con iniziale sostegno inotropo. Minor utilizzo di catecolamine ed instabilità emodinamica nei pazienti chirurgici, traumatizzati ed ustionati se trattati con ketamina vs remifentanil (vedi Tab. 1A-B).

Dati ancora incompleti sulle eventuali differenze di canalizzazione o tollerabilità alla nutrizione enterale tra i due protocolli.

Per quanto riguarda i dati inerenti l'incidenza di delirium nei primi 3 giorni dopo l'estubazione, trend a favore dei pazienti trattati con ketamina (34% vs 44%, vedi Tab. 4) ma necessario approfondimento delle eventuali correlazioni con storia clinica, gravità, età, deficit cognitivo alla dimissione (MMSE) ed incidenza di ansia/depressione a lungo termine (HADS).

Nello specifico per quanto riguarda il riscontro di delirium a breve termine, cioè entro i primi 3 giorni dopo l'estubazione, e alla dimissione dalla TI, ben 4 pazienti sono risultati positivi ad entrambi i test (2 per ketamina e 2 per remifentanil) ed avevano più di 65 anni.

Per concludere tale risultato lascia presupporre una possibile correlazione tra insorgenza di delirium, età e declino cognitivo/funzionale nell'adulto [16].

A conferma di ciò in letteratura i fattori di rischio correlati a delirium e più studiati sono generalmente riassunti dall'acronimo 'VINDICATE' (Vascular, Infectious, Nutrition, Drugs, Injury, Cardiac, Autoimmune, Tumors, Endocrine), che rappresenta tutte caratteristiche cliniche o comorbidità che si riscontrano con maggior frequenza nelle popolazioni più anziane [28].

8 BIBLIOGRAFIA

1. Readae MC, O'Sullivan K, Bates S et al. **Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial.** Critical Care 2009; 13(3): R75
2. Sackey PV, Martling CR, Carlswald C et al. **Short and long term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam- A pilot study.** Critical Care Med 2008; 36(3): 801-6
3. MielleJans B, Matthey T, Scholpp J et al. **Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial.** Critical Care 2006; 10(3): R91
4. Breen D, Karabinis A, Malbrain M et al. **Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial.** Critical Care 2005; 9(3): R200-10
5. Karabinis A Mandragos K, Stergiopoulos S et al. **Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised controlled trial.** Critical Care 2004; 8(4): R268-80.
6. Chamorro C, De Latorre FJ, Montero A et al. **Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial.** Critical Care Medicine 1996; 24(6): 932-9
7. Kramer KJ, Ganzberg S, Prior S et al. **Comparison of Propofol-Remifentanil versus Propofol-Ketamina deep sedation for third molar surgery.** Anesthesiology 2012; 59: 107-117
8. Seol TK, Yoo EK, Min Sw et al. **Propofol-ketamine or propofol-remifentanil for deepsedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes: a randomized clinical trial.** Pediatric Anesthesia 2015; 25: 560-566

9. Park G, Lane M, Rogers S et al. **Comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit.** British J of Anesth 2007; 98(1): 76-82
10. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK et al. **Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient.** Anesthesia Analgesia 2004; 99(3): 893-5
11. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N et al. **Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil.** Critical Care Med 2003; 31(3): 711-7
12. Albanese J, Arnaud S, Rey M et al. **Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation.** Anesthesiology 1997; 87(6): 1328-34
13. Tellor B, Shin N, Graetz TJ et al. **Ketamine infusion for patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support: a case series.** F1000Research 2015; 4:16
14. Umunna BP, Tekwani K, Barounis D et al. **Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients.** Journal of Emergencies Trauma Shock 2015; 8(1): 11-15
15. Hudetz JD, Patterson MK, Iqbal Z et al. **Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.** Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesth 2009; 23(5): 651-657
16. Avidan MS, Fritz AB, Maybrier HR et al. **The prevention of delirium and complications associated with surgical treatments study (PODCAST): protocol for an international multicentre randomised controlled trial.** BMC J 2014; 4: e005651
17. Vlajkovic GP et Sindjelic RP. **Emergence delirium in children: many questions, few answers.** Anesthesia Analgesia 2007; 104(1): 84-91
18. Miller AC, Jamin CT, Elamin EM. **Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation.** Minerva Anestesiol. 2011; 77(8): 812-820

19. Rogers R, Wise RG, Painter DJ et al. **An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging.** *Anesthesiology*. 2004; 100:292-301
20. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS et al. **Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations.** *Anesthesiology* 1998; 88(1):82-8
21. Javery KB, Ussery TW, Steger HG et al. **Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia.** *Canadian Journal Anaesthesia* 1996; 43(3):212
22. Pedersen T. **Ketamine as continuous intravenous infusion combined with diazepam in non-abdominal surgery.** *Anaesthetist*. 1981; 30:111-114
23. Gelinasc C, Fillion L, Puntillo KA et al. **Validation of the critical-care pain observational tool in adult patients.** *Am J Crit Care* 2006; 15: 420-7
24. Gusmao-Acres D, Figueira Salluh JI, Chalhub Avila R et al. **The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systemic review and meta-analysis of clinical studies.** *Critical Care* 2012; 16: R115
25. Arevaio-Rodriguez I, Smallagic N, Roque I Figus M et al. **Minimal state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI).** *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD010783
26. Myhren M, Ekeberg O, Toien K et al. **Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit.** *Critical Care* 2010; 14(1): R14
27. Trupkovic T, Kinn M, Kleinschmidt S et al. **Analgesia and sedation in the intensive care of burn patients: results of a European survey.** *Journal of Intensive Care Medicine* 2011; 26(6): 397-407

28. Agnoletti V, Ansaloni L, Catena F et al. **Postoperative delirium after elective and emergency surgery: analysis and checking of risk factors. A study protocol.**BMC Surgery 2015; 5:12