

ARTICOLO ORIGINALE

TRIAL RANDOMIZZATO SULL'ADRENALINA NELL'ARRESTO CARDIACO EXTRA
OSPEDALIERO

G.D. Perkins, C. Ji, C.D. Deakin, T. Quinn, J.P. Nolan, C. Scomparin, S. Regan,
J. Long, A. Slowther, H. Pocock, J.J.M. Black, F. Moore, R.T. Fothergill, N. Rees,
L. O'Shea, M. Docherty, I. Gunson, K. Han, K. Charlton, J. Finn, S. Petrou,
N. Stallard, S. Gates, and R. Lall, for the PARAMEDIC2 Collaborators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Dubbi sull'uso dell'adrenalina nel trattamento dell'arresto cardiaco extra ospedaliero hanno portato l'International Liaison Committee on Resuscitation a chiedere un trial controllato vs placebo per determinare se l'uso di adrenalina sia sicuro ed efficace in tali pazienti.

METODI

In uno studio randomizzato, doppio cieco, che ha coinvolto 8014 pazienti extra-ospedalieri colpiti da arresto cardiaco nel Regno Unito, i paramedici di cinque servizi di ambulanza del National Health Service hanno somministrato o adrenalina per via parenterale (4015 pazienti) o un placebo con soluzione salina (3999 pazienti), in aggiunta al trattamento standard. L'outcome primario era il tasso di sopravvivenza a 30 giorni. Gli outcome secondari includevano il tasso di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera con esito neurologico favorevole, come indicato da un punteggio di 3 o inferiore sulla scala Rankin modificata (che va da 0 [nessun sintomo] a 6 [morte]).

RISULTATI

A 30 giorni sono sopravvissuti 130 pazienti (3,2%) appartenenti al gruppo trattato con adrenalina e 94 pazienti (2,4%) nel gruppo trattato con placebo (odds ratio non aggiustato per la sopravvivenza, 1,39; Intervallo di confidenza 95% [CI], 1,06-1,82; P=0,02). Non c'è stata evidenza di una differenza significativa nella proporzione di pazienti sopravvissuti alla dimissione dall'ospedale con esito neurologico favorevole (87 su 4007 pazienti [2,2%] contro 74 su 3994 pazienti [1,9%]; odds ratio non aggiustato, 1,18; IC 95%, da 0,86 a 1,61). Al momento della dimissione dall'ospedale, si è osservato un severo danno neurologico (un punteggio di 4 o 5 sulla Rankin modificata scala) maggiormente nel gruppo dei pazienti sopravvissuti trattati con adrenalina rispetto al gruppo placebo (39 su 126 pazienti [31,0%] vs 16 su 90 pazienti [17,8%]).

CONCLUSIONI

Nei pazienti adulti colpiti da arresto cardiaco extra ospedaliero, l'uso di adrenalina ha dato luogo a un tasso significativamente più alto di sopravvivenza a 30 giorni rispetto all'utilizzo del placebo, ma non c'è stata nessuna differenza significativa tra i gruppi relativamente all'outcome neurologico favorevole perché nel gruppo trattato con adrenalina un maggior numero di sopravvissuti aveva subito gravi danni neurologici. (Finanziato dallo UK National Institute for Health Research e altri, Current Controlled Trials number, ISRCTN73485024.)

INTRODUZIONE

Nel tentativo di ridurre il tasso di morte e disabilità associati ad arresto cardiaco nel mondo,^{1,2} gli operatori sanitari che lavorano nell'ambito dell'emergenza hanno a disposizione pochi trattamenti efficaci oltre a quelli iniziali di rianimazione cardiopolmonare (RCP) ed alla defibrillazione precoce.³ Per più di 50 anni, le strategie di trattamento hanno incluso l'uso di vari medicinali, ma ci sono prove limitate che tali trattamenti siano efficaci.⁴

L'adrenalina (epinefrina) ha potenzialmente effetti benefici nel trattamento dell'arresto cardiaco grazie alla costrizione delle arteriole mediata da recettori α -adrenergici. Tale costrizione aumenta la pressione diastolica aortica durante RCP, aumentando il flusso sanguigno coronarico e aumentando la possibilità di un ritorno della circolazione spontanea.⁵ I potenziali effetti dannosi sul cuore sono mediati dalla stimolazione β -adrenergica che causa aritmie ed un aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio e aumenta il rischio di arresto cardiaco ricorrente.⁶

Inoltre, la stimolazione α -adrenergica causa attivazione piastrinica, che promuove la trombosi⁷ e peggiora il flusso sanguigno microvascolare nella corteccia cerebrale, che a sua volta aumenta la severità dell'ischemia cerebrale durante la RCP e successivamente al ritorno della circolazione spontanea.⁸

Studi precedenti che hanno confrontato la dose standard di adrenalina (1 mg) con alte dosi di adrenalina (da 5 a 10 mg), con adrenalina e vasopressina o con placebo non hanno mostrato evidenze di outcome migliori.⁹ Studi osservazionali che coinvolgono più di 500.000 pazienti hanno segnalato tassi più alti di ritorno della circolazione spontanea ma esiti neurologici peggiori in pazienti che sono stati trattati con adrenalina.¹⁰ L'interpretazione di questi risultati è stata limitata da rilievi contrastanti e dall'influenza di variabili confondenti non misurate. Di conseguenza, l'International Liaison Committee on

Resuscitation", un consorzio di sette importanti organizzazioni coinvolte nel campo della rianimazione in tutto il mondo, ha chiesto un trial controllato vs placebo per determinare se l'uso di adrenalina sia sicuro ed efficace come trattamento per l'arresto cardiaco extra ospedaliero.^{4,11} Successivamente è stato iniziato il PARAMEDIC2 (Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug Administration in Cardiac Arrest) per determinare se l'adrenalina sia benefica o dannosa come trattamento dell'arresto cardiaco extra ospedaliero.¹²

METODI

DISEGNO DELLO STUDIO E SUPERVISIONE

Da dicembre 2014 a ottobre 2017, il trial multicentrico, randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato PARAMEDIC2 è stato condotto da cinque servizi di ambulanza del servizio sanitario nazionale nel Regno Unito. Il protocollo di studio (disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org) è stato sviluppato dagli investigatori ed è stato pubblicato precedentemente.¹² Il comitato etico South Central-Oxford C Research e Medicines and la Healthcare Products Regulatory Authority hanno approvato il protocollo. Il processo è stato progettato e condotto conformemente alla direttiva 2001/20/CE del Parlamento e del Consiglio Europeo, che è stato trasposto in legge nel Regno Unito "by the Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations".

A causa della natura improvvisa e pericolosa dell'arresto cardiaco, e in conformità con la legislazione europea, il processo per ottenere per iscritto il consenso informato è stato rinviato a quando l'emergenza fosse passata. Abbiamo richiesto il consenso informato per continuare la raccolta dei dati dopo la rianimazione dal paziente o, nel caso in cui il paziente non ne avesse le capacità, è stato interpellato un legale rappresentante. Informazioni dettagliate riguardanti il processo per il consenso informato e il coinvolgimento

del paziente e del pubblico nel processo sono disponibili nell'Appendice Supplementare su NEJM.org.

Lo studio è stato finanziato dal Health Technology Assessment Programme del National Institute for Health Research, con la sponsorizzazione legale fornita dall'Università di Warwick. I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione del trial, nella raccolta o analisi dei dati, o nella scrittura del paper.

La Warwick Clinical Trials Unit è stata coinvolta nella gestione dei dati. Gli statistici del progetto avevano pieno accesso a tutti i dati e assunzione di responsabilità per l'integrità dei dati, la loro completezza e accuratezza e dell'analisi e la fedeltà del processo al protocollo.

POPOLAZIONE DEI PAZIENTI

Erano eleggibili per l'inclusione i soggetti adulti che avevano subito un arresto cardiaco extra ospedaliero per il quale è stato fornito supporto vitale avanzato da parte di paramedici addestrati alla sperimentazione. I criteri per l'esclusione erano gravidanza nota o apparente, età inferiore a 16 anni, arresto cardiaco causato da anafilassi o asma e la somministrazione di adrenalina prima dell'arrivo del paramedico addestrato al trial. In uno dei servizi di ambulanza, anche gli arresti cardiaci traumatici sono stati esclusi, in accordo con i protocolli locali.

RANDOMIZZAZIONE E TRATTAMENTO

I protocolli di rianimazione da parte dei paramedici descritti nelle linee guida di European Resuscitation Council sono contenuti nell'Appendice Supplementare.¹³

Se i tentativi iniziali di rianimazione (RCP e defibrillazione) non avevano avuto esito positivo, il paziente è stato randomizzato al gruppo che riceveva adrenalina per via parenterale oppure a quello con placebo salino mediante l'apertura di un pacchetto di studio contenente entrambi i prodotti. Le confezioni del trial erano identiche ma numerate in modo

univoco, e contenevano 10 siringhe pre riempite, con ciascuna siringa contenente o 1 mg di adrenalina o un uguale volume di soluzione fisiologica 0,9%. Sono state somministrate dosi singole di adrenalina o soluzione salina per via endovenosa o intraossea ogni 3-5 minuti. Il team di programmazione della Warwick Clinical Trials Unit ha fornito la randomizzazione con assegnazione in cieco. La sequenza di randomizzazione è stata generata dal computer con il metodo della minimizzazione, in modo che il rapporto di assegnazione complessivo fosse di 1: 1.

I servizi di ambulanza hanno inserito i dati in un portale elettronico sicuro. Le definizioni dei dati seguivano le raccomandazioni di Utstein.¹⁴ I dati riguardanti la qualità dei risultati della RCP sono stati ottenuti grazie al download del defibrillatore, quando disponibili (Physiocontrol). I trattamenti sono proseguiti fino a quando è stato raggiunto una circolazione stabile o è stata interrotta la rianimazione o i pazienti sono stati affidati ai medici dell'ospedale. L'assistenza ospedaliera non è stata specificata nel protocollo di studio, ma è stata eseguita sulla base delle linee guida nazionali che comprendevano la gestione target della temperatura, criteri emodinamici e di ventilazione e la prognosi, come descritto nell'Appendice Supplementare.¹⁵

OUTCOME PRIMARI E SECONDARI

L'outcome primario era il tasso di sopravvivenza a 30 giorni. Gli outcome secondari erano il tasso di sopravvivenza all'ammissione in ospedale, la durata del ricovero in ospedale e in unità di terapia intensiva (ICU), i tassi di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera e a 3 mesi e gli esiti neurologici alla dimissione ospedaliera e a 3 mesi. Abbiamo definito la sopravvivenza con un esito neurologico favorevole come un punteggio di 3 o inferiore sulla scala di Rankin modificata (che varia da 0 [nessun sintomo] a 6 [morte]).

I risultati sono stati valutati dai paramedici partecipanti alla ricerca, che non erano a conoscenza del tipo di trattamento. Abbiamo registrato gravi eventi avversi (morte, ospedalizzazione e disabilità) come risultati della sperimentazione. Altri eventi avversi sono stati segnalati direttamente alla gestione del Trial.

ANALISI STATISTICA

Abbiamo determinato che l'arruolamento di 8000 pazienti avrebbe fornito la migliore soglia per bilanciare precisione e praticità. Con questa dimensione del campione target, se il rapporto di rischio (risk ratio) per il gruppo adrenalina era stimato a 1,25, il corrispondente intervallo di confidenza del 95% sarebbe stato compreso tra 1,07 e 1,46.

Un rapporto di rischio di 1,25 corrisponde a un tasso di sopravvivenza a 30 giorni del 6,0% nel gruppo placebo e al 7,5% nel gruppo adrenalina. Ulteriori informazioni per quanto riguarda i calcoli della dimensione del campione sono disponibili nell'Appendice Supplementare.

Il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha effettuato riesami intermedi ogni 3 mesi. Abbiamo usato gli alpha spending methods Lan-DeMets, O'Brien-Fleming e Pocock per determinare i limiti di arresto superiore e inferiore per l'outcome primario, senza alcun aggiustamento nell'analisi finale.

L'analisi primaria è stata eseguita senza aggiustamenti nella popolazione intention-to-treat modificata, che includeva tutti i pazienti che erano stati sottoposti a randomizzazione e che hanno ricevuto l'intervento assegnato. I dati dello studio sono stati riassunti col calcolo delle medie e delle deviazioni standard per le variabili normalmente distribuite, le mediane e gli intervalli interquartili per le variabili non normalmente distribuite, frequenza e percentuale per le variabili categoriali.

Gli esiti di sopravvivenza sono stati analizzati con l'uso di modelli di regressione ad effetto fisso con e senza aggiustamenti per età, sesso, l'intervallo tra la chiamata di emergenza e

l'arrivo dell'ambulanza sulla scena, l'intervallo tra l'arrivo dell'ambulanza e la somministrazione del farmaco/placebo, la causa dell'arresto cardiaco, il ritmo cardiaco iniziale, se è stato testimoniato l'arresto cardiaco e se la RCP è stata eseguita da altri prima dell'arrivo dei paramedici. Il metodo Hodges-Lehmann è stato utilizzato per stimare le differenze delle mediane con intervalli di confidenza del 95% per gli outcome della durata del ricovero. Nei casi in cui l'ipotesi proporzionale è stata violata nella modellizzazione del punteggio sulla scala Rankin modificata, sono stati usati modelli di probabilità proporzionale parziale.

Anche i punteggi della scala Rankin modificata sono stati analizzati come esito binario (con punteggi da 0 a 3 classificati come "buoni" e punteggi di 4 a 6 classificati come "scarsi"). I rapporti di probabilità non aggiustati e aggiustati con intervalli di confidenza al 95% e le differenze medie con intervalli di confidenza del 95% sono stati riportati rispettivamente per gli outcome categoriali e continui. Il numero necessario per il trattamento e il suo intervallo di confidenza al 95% sono stati calcolati per la sopravvivenza a 30 giorni. Per facilitare l'interpretazione, abbiamo incluso un'analisi bayesiana per l'outcome primario e per la sopravvivenza con un risultato neurologico favorevole.

Le analisi del sottogruppo pre specificato comprendevano l'età del paziente, la causa dell'arresto cardiaco, il ritmo cardiaco iniziale, se è stato testimoniato l'arresto cardiaco, se la RCP è stata eseguita da un assistente, l'intervallo tra la chiamata di emergenza e l'arrivo dell'ambulanza sulla scena, l'intervallo tra l'arrivo dell'ambulanza e la somministrazione del farmaco/placebo e l'intervallo tra la chiamata di emergenza e la somministrazione del farmaco/placebo. Un valore *p* for interaction è stato riportato in ciascuna analisi. Sono state condotte analisi di sensibilità post hoc (che includevano scenari best-case e worst-case e imputazione multipla) per la sopravvivenza a 30 giorni, la sopravvivenza

alla dimissione ospedaliera e la sopravvivenza con un buon esito neurologico alla dimissione. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con l'uso del software SAS, versione 9.4 (SAS Institute) e RStan.

RISULTATI

PAZIENTI E INTERVENTI

Su 10.623 pazienti che sono stati sottoposti allo screening per l'ammissibilità, 8103 (76,3%) sono risultati idonei e di conseguenza sono stati aperti i pacchi del trial. Le ragioni per l'esclusione dal trial sono mostrati nella Figura 1. Tra l'apertura dei pacchetti del trial e la somministrazione di adrenalina o del placebo, ulteriori informazioni hanno indicato che 87 pazienti (1,1%) non erano idonei a partecipare allo studio. Altri 2 pazienti risultavano avere un gruppo di studio sconosciuto a causa dei numeri mancanti all'interno del pacco.

I restanti 8014 pazienti sono stati assegnati al gruppo adrenalina (4015 pazienti) o al gruppo placebo (3999 pazienti).

Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate al tempo basale (Tabella 1) e i trattamenti concomitanti erano simili (Tabella S1 nel Supplemento di Appendice). Anche gli intervalli chiave per l'intervento (ad esempio l'intervallo tra la chiamata di emergenza e l'arrivo dell'ambulanza) erano simili nei due gruppi (Tabella 2). Nei due gruppi, il tempo mediano dalla chiamata di emergenza all'arrivo dell'ambulanza era di 6,6 minuti (intervallo interquartile, da 4,2 a 9,7), con ulteriori 13,8 minuti (intervallo interquartile, da 9,5 a 19,0) trascorsi fino alla somministrazione del farmaco/placebo. La proporzione di pazienti che hanno avuto un ritorno di circolazione spontanea durante la fase di rianimazione pre ospedaliera era più alta nel gruppo adrenalina rispetto al gruppo placebo (36,3% vs 11,7%), così come la proporzione di quelli che sono stati trasportati all'ospedale (50,8% vs 30,7%). Il corso degli eventi per tutti i pazienti dalla registrazione iniziale fino alla morte in ospedale o alla dimissione ospedaliera è

mostrato nella Figura S1 dell'Appendice Supplementare.

OUTCOME PRIMARI E SECONDARI

I dati dell'outcome primario erano disponibili per 4012 pazienti (99,9%) nel gruppo adrenalina e per 3995 pazienti (99,9%) nel gruppo placebo.

Nel gruppo adrenalina, 130 pazienti (3,2%) erano vivi a 30 giorni, rispetto a 94 pazienti (2,4%) nel gruppo placebo (rapporto di probabilità non aggiustato per la sopravvivenza, 1,39; Intervallo di confidenza al 95% [CI], 1,06-1,82; $P = 0.02$) (Tabella 3). Il numero di pazienti che avrebbero avuto bisogno di essere trattati con adrenalina per prevenire un decesso a 30 giorni era 112 (IC 95%, da 63 a 500). Le curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza a 30 giorni sono mostrate nella figura S2 nella Appendice Supplementare. Non c'era evidenza di una differenza significativa tra il gruppo adrenalina e il gruppo placebo nella percentuale di pazienti che sopravvivono fino alla dimissione dall'ospedale con un esito neurologico favorevole (87 su 4007 pazienti [2,2%] e 74 su 3994 pazienti [1,9%], rispettivamente; rapporto di probabilità non aggiustato, 1,18; IC 95%, da 0.86 a 1.61) (Tabella 3 e Tabella S2 nell'Appendice Supplementare).

Un grave danno neurologico (un punteggio di 4 o 5 sulla scala Rankin modificata) era più comune tra i sopravvissuti del gruppo adrenalina rispetto a quelli del gruppo placebo (39 su 126 pazienti [31,0%] rispetto a 16 su 90 pazienti [17,8%]) (Fig. 2). I risultati rispetto alla sopravvivenza a 3 mesi e i risultati neurologici a 3 mesi erano simili nei due gruppi (Tabella 3, e Tabella S3 dell'Appendice Supplementare).

Nell'analisi bayesiana che ha usato l'assunzione di nessun beneficio da adrenalina, la probabilità a posteriori che il tasso assoluto di sopravvivenza fosse di almeno 1 punto percentuale più alto nel gruppo adrenalina rispetto al gruppo placebo era del 37% (Fig. S3

nell'Appendice Supplementare). La probabilità che il tasso di sopravvivenza assoluta fosse almeno 2 punti percentuali in più era dello 0,2%. Relativamente al tasso di sopravvivenza con un esito neurologico favorevole alla dimissione ospedaliera, le probabilità che il tasso fosse di almeno 1 o 2 punti percentuali più alti nel gruppo adrenalina erano rispettivamente 1,9% e 0%, (Fig. S4 nell'Appendice Supplementare).

Gli altri outcome secondari sono presentati nella Tabella 3. Tra i pazienti che sono stati accettati in ospedale, non ci sono state differenze di gruppo significative nella durata del ricovero in ospedale o ICU (figure S5 e S6 nell'Appendice Supplementare). Non c'era evidenza statistica di un cambiamento nell'effetto del trattamento legato a fattori come l'età del paziente, arresto cardiaco testimoniato, RCP eseguita da un assistente, ritmo cardiaco iniziale, tempo di risposta o tempo per la somministrazione del farmaco/placebo (Figura S7 nell'Appendice Supplementare).

Un'analisi di sensibilità che incorpora lo scenario best-case e quello worst-case e implicazioni multiple conferma le conclusioni dei principali risultati del trial. (Tabella S3 nell'Appendice Supplementare). Non sono stati riportati gravi eventi avversi addizionali.

DISCUSSIONE

In questo trial, l'uso dell'adrenalina durante la rianimazione in caso di arresto cardiaco extra ospedaliero ha portato a un tasso di sopravvivenza a 30 giorni significativamente più alto rispetto all'uso del placebo.

I pazienti appartenenti al gruppo trattato con adrenalina hanno avuto un tasso più alto di ripresa spontanea di circolo, un tasso più alto di trasporto in ospedale e di ricovero in terapia intensiva.

Tuttavia, anche se il tasso di sopravvivenza è stato leggermente migliore, il trial non ha mostrato differenza nel tasso di sopravvivenza con outcome neurologico favorevole tra i due gruppi.

Questo risultato è spiegato da una più alta proporzione di pazienti che sono sopravvissuti con un grave danno neurologico nel gruppo trattato con adrenalina.

Una meta analisi relativa a sei trial randomizzati che ha coinvolto 6174 pazienti, nella quale gli investigatori hanno confrontato la dose standard di adrenalina (1 mg) con un'alta dose di adrenalina (da 5 a 10 mg) ha mostrato un miglior tasso di ripresa della circolazione spontanea e di accesso in ospedale con il trattamento ad alte dosi ma non ha evidenziato una differenza significativa nel tasso di sopravvivenza alla dimissione ospedaliera o nel tasso di sopravvivenza con outcome neurologico favorevole.⁹

Questi dati, combinati con il riscontro di una maggiore disfunzione miocardica dopo la ripresa di circolo con alte dosi di adrenalina, hanno condotto nel 2000 alle raccomandazioni internazionali contrarie all'uso di alte dosi di adrenalina.¹⁷ Nel Trial "Prehospital Adrenaline for Cardiac Arrest" (PACA) che confrontava dosi standard di adrenalina con placebo¹⁸ i risultati non sono stati conclusivi, dato che solo il 10% dei pazienti previsti è stato reclutato e che le informazioni relative al braccio di trattamento assegnato non erano disponibili nel 10% dei pazienti randomizzati.

Il beneficio di sopravvivenza con adrenalina che abbiamo riscontrato nel nostro trial deve essere considerato in relazione con gli altri trattamenti nella catena della sopravvivenza.¹⁹

Il numero di pazienti che avrebbero dovuto essere trattati con adrenalina per prevenire la morte in seguito ad arresto cardiaco era 112, rispetto a un precoce riconoscimento dell'arresto cardiaco (NNT 11),²⁰ a una RCP effettuata dagli assistenti (NNT 15)²¹ e a una defibrillazione precoce (NNT 5).²²

La ragione per cui l'uso di adrenalina non ha portato a un miglioramento dell'outcome neurologico in questo trial è incerta.

Una possibile spiegazione è che sebbene l'adrenalina aumenti il flusso sanguigno macroscopico cerebrale, paradossalmente

danneggia il microcircolo cerebrale e potenzialmente peggiora il danno cerebrale dopo il ritorno a una circolazione spontanea.^{8,23} Una spiegazione alternativa è che il cervello è più sensibile al danno da ischemia-riperfusion e meno capace di un recupero funzionale dopo il ripristino della circolazione rispetto al cuore e ad altri organi.^{24,25} Nessun'altra terapia specifica, oltre alla "target temperature management", ha mostrato di ridurre la gravità del danno cerebrale dopo un arresto cardiaco.¹⁵

Le decisioni cliniche devono bilanciare i rischi e i benefici del trattamento. I rischi nel trattamento dell'arresto cardiaco sono elevati poiché la rianimazione è una procedura invasiva gravata da possibili rischi di complicazioni.²⁶ Se la rianimazione ha inizialmente successo, la maggior parte dei pazienti richiede per molti giorni una prosecuzione delle terapie salvavita in terapia intensiva.²⁷ Il trattamento è abbandonato per 1/3 dei pazienti e un ulteriore terzo di pazienti muore²⁷ prevalentemente per le conseguenze di un grave danno cerebrale.²⁸ In questi pazienti, i benefici dell'adrenalina che sono stati identificati nel nostro trial sono piccoli, perché consistono in 1 sopravvissuto in più ogni 112 pazienti trattati. Questo numero è inferiore al minimo obiettivo clinicamente rilevante che era stato definito in studi precedenti.^{29,30} Tra i sopravvissuti, rispetto al gruppo placebo, circa il doppio dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con adrenalina ha mostrato un danno neurologico.

Il nostro lavoro con i pazienti e con l'opinione pubblica prima dell'inizio del trial aveva identificato che la sopravvivenza con un esito neurologico favorevole ha una priorità più alta rispetto alla sola sopravvivenza (come riassunto nell'Appendice Supplementare).

Il "Core Outcome Set for Cardiac Arrest" (COSCA) è stato sviluppato insieme da medici e pazienti¹⁶; l'outcome neurologico e la qualità di vita legata alla salute sono stati considerati risultati prioritari rispetto alla sola sopravvivenza.

I pazienti potrebbero essere meno disposti ad accettare trattamenti gravosi se le possibilità di ripresa sono piccole o se il rischio di sopravvivenza con significativo danno neurologico è elevato.^{31,32}

Il nostro trial presenta numerose limitazioni. In accordo con il protocollo, i paramedici somministravano boli intermittenti di 1 mg di adrenalina anche se altre strategie (es. differenti dosi o differenti intervalli di somministrazione) avrebbero potuto determinare risultati diversi. Una più precoce somministrazione di adrenalina avrebbe potuto influenzare i risultati, anche se i dati a riguardo del beneficio di una somministrazione precoce di farmaco non sono conclusivi.^{33,35}

Non abbiamo raccolto informazioni riguardo lo stato neurologico del paziente prima dell'evento, anche se il numero di pazienti che hanno una funzione neurologica compromessa prima dell'arresto cardiaco è verosimilmente molto ridotto e comunque bilanciato all'interno dei due gruppi. Il protocollo originale anticipava un tasso di sopravvivenza più alto rispetto a quello che è stato osservato.

Questo risultato probabilmente riflette la prognosi globalmente sfavorevole tra i pazienti che non hanno risposto favorevolmente alla RCP e alla defibrillazione precoce ed è simile alle conclusioni di altri studi.^{7,36}

Dati relativi alla qualità della RCP erano limitati ai primi 5 minuti dell'arresto e riguardavano meno del 5% dei pazienti arruolati.

Anche se le linee guida nazionali danno indicazioni relativamente al trattamento che il paziente riceve dopo la rianimazione, non abbiamo dato indicazioni o controllato l'aderenza a specifici protocolli.

In conclusione, in questo trial randomizzato che ha coinvolto pazienti con arresto cardiaco extra ospedaliero, l'uso dell'adrenalina ha portato a un tasso di sopravvivenza a 30 giorni significativamente maggiore rispetto all'uso del placebo ma non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi relativamente al tasso di outcome neurologico favorevole poiché un maggior numero di sopravvissuti nel

gruppo trattato con adrenalina ha avuto un grave danno neurologico.

Supported by the Health Technology Assessment Programme of the National Institute for Health Research in the United Kingdom; by the Comprehensive Research Network Intensive Care Foundation and Out of Hospital Cardiac

Arrest Registry, which is funded by the British Heart Foundation and Resuscitation Council; and by Health Care Wales.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

APPENDICE

The authors' full names and academic degrees are as follows: Gavin D. Perkins, M.D., Chen Ji, Ph.D., Charles D. Deakin, M.D., Tom Quinn, M.Phil., Jerry P. Nolan, M.B., Ch.B., Charlotte Scomparin, M.Sc., Scott Regan, B.A., John Long, Anne Slowther, Ph.D., Helen Pocock, M.Sc., John J.M. Black, M.B., B.S., Fionna Moore, M.B., B.S., Rachael T. Fothergill, Ph.D., Nigel Rees, M.Sc., Lyndsey O'Shea, B.Sc., Mark Docherty, M.Sc., Imogen Gunson, M.Sc., Kyee Han, M.B., B.S., Karl Charlton, B.Sc., Judith Finn, Ph.D., Stavros Petrou, Ph.D., Nigel Stallard, Ph.D., Simon Gates, Ph.D., and Ranjit Lall, Ph.D.

The authors' affiliations are as follows: the Warwick Clinical Trials Unit (G.D.P., C.J., C.S., S.R., J.L., S.P., S.G., R.L.) and Warwick Medical School (A.S., N.S.), University of Warwick, Coventry, University Hospitals Birmingham (G.D.P.) and the Cancer Research U.K. Clinical Trials Unit, University of Birmingham (S.G.), Birmingham, South Central Ambulance Service NHS Foundation Trust, Otterbourne (C.D.D., H.P., J.J.M.B.), Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, National Institute for Health Research, Southampton (C.D.D.), Kingston University and St. George's, University of London (T.Q.), and the London Ambulance Service NHS Trust, (F.M., R.T.F.), London, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, and Royal United Hospital, Bath (J.P.N.), Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford (J.J.M.B.), South East Coast Ambulance Service, Crawley (F.M.), Welsh Ambulance Services NHS Trust, Swansea (N.R., L.O.), West Midlands Ambulance Service NHS Foundation Trust, Brierley Hill (M.D., I.G.), and North East Ambulance Service NHS Foundation Trust, Newcastle Upon Tyne (K.H., K.C.) — all in the United Kingdom; and Curtin University, Perth, WA (J.F.), and Monash University, Melbourne, VIC (J.F.) — both in Australia.

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(12): e67-e492.
2. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, et al. Corrigendum to "EuReCa ONE — 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe" [*Resuscitation* 105 (2016) 188-195]. *Resuscitation* 2016; 109: 145-6.
3. Perkins GD, Travers AH, Berg RA, et al. Adult basic life support and automated external defibrillation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015; 95: e43-e69.
4. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015; 95: e71-e120.
5. Perkins GD, Cottrell P, Gates S. Is adrenaline safe and effective as a treatment for out of hospital cardiac arrest? *BMJ* 2014; 348: g2435.
6. Callaway CW. Epinephrine for cardiac arrest. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 36-42.
7. Larsson PT, Wallén NH, Egberg N, Hjemdahl P. Alpha-adrenoceptor blockade by phentolamine inhibits adrenaline-induced platelet activation in vivo without affecting resting measurements. *Clin Sci (Lond)* 1992; 82: 369-76.
8. Ristagno G, Tang W, Huang L, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009; 37: 1408-15.
9. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2014; 85: 732-40.
10. Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, Arora RR. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? *J Crit Care* 2015; 30: 1376-81.
11. Kleinman ME, Perkins GD, Bhanji F, et al. ILCOR scientific knowledge gaps and clinical research priorities for

- cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a consensus statement. *Resuscitation* 2018; 127: 132-46.
12. Perkins GD, Quinn T, Deakin CD, et al. Pre-hospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest (PARAMEDIC-2): trial protocol. *Resuscitation* 2016; 108: 75-81.
13. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015; 95: 1-80.
14. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry templates for out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 96: 328-40.
15. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: section 5 of the European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015; 95: 202-22.
16. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in adults: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2018; 127: 147-63.
17. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. 6. Advanced cardiovascular life support: section 6: pharmacology II: agents to optimize cardiac output and blood pressure. *Circulation* 2000; 102: Suppl: I-129-I-135.
18. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011; 82: 1138-43.
19. Ong MEH, Perkins GD, Cariou A. Out-of-hospital cardiac arrest: prehospital management. *Lancet* 2018; 391: 980-8.
20. Berdowski J, Beekhuis F, Zwinderman AH, Tijssen JG, Koster RW. Importance of the first link: description and recognition of an out-of-hospital cardiac arrest in an emergency call. *Circulation* 2009; 119: 2096-102.
21. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015; 372: 2307-15.
22. Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, et al. Public-access defibrillation and out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *N Engl J Med* 2016; 375: 1649-59.
23. Deakin CD, Yang J, Nguyen R, et al. Effects of epinephrine on cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation: a prospective cohort study. *Resuscitation* 2016; 109: 138-44.
24. Casas AI, Geuss E, Kleikers PWM, et al. NOX4-dependent neuronal autotoxicity and BBB breakdown explain the superior sensitivity of the brain to ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 12315-20.
25. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology And mechanisms. *NeuroRehabilitation* 2010; 26: 5-13.
26. Hoke RS, Chamberlain D. Skeletal chest injuries secondary to cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2004; 63: 327-38.
27. Nolan JP, Ferrando P, Soar J, et al. Increasing survival after admission to UK critical care units following cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2016; 20: 219.
28. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2126-8.
29. Nichol G, Brown SP, Perkins GD, et al. What change in outcomes after cardiac arrest is necessary to change practice? Results of an international survey. *Resuscitation* 2016; 107: 115-20.
30. Morrison LJ, Visentin LM, Kiss A, et al. Validation of a rule for termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2006; 355: 478-87.
31. Fried TR, Bradley EH, Towle VR. Assessment of patient preferences: integrating treatments and outcomes. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57: S348-S354.
32. Hanger HC, Fogarty B, Wilkinson TJ, Sainsbury R. Stroke patients' views on stroke outcomes: death versus disability. *Clin Rehabil* 2000; 14: 417-24.
33. Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, et al. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008; 77: 101-10.
34. Kudenchuk PJ. Early epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest: is sooner better than none at all? *Resuscitation* 2013; 84: 861-2.
35. Andersen LW, Kurth T, Chase M, et al. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ* 2016; 353: i1577.
36. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008; 359: 21-30.

Copyright© 2018 Massachusetts Medical Society.