



PROTOCOLLO DI STUDIO

STUDIO OSSERVAZIONALE GiViTI

(Gruppo Italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva)

AbioKin

ANTIBIOTIC KINETICS

FARMACOCINETICA DEGLI ANTIBIOTICI NEI PAZIENTI CRITICI

CODICE: NCT02609646

PROMOTORE: **GiViTI**

CENTRO COORDINATORE: **Primo Servizio Anestesia e Rianimazione
Ospedale “Alessandro Manzoni” - Lecco**

Versione 1.2

Ranica, 7 marzo 2019

Centro di Coordinamento GiViTI
IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Villa Camozzi – Ranica (Bergamo)

INDICE

1	Introduzione	2
1.1	Quadro generale di riferimento	2
1.2	Il gruppo GiViTI	2
1.3	Razionale dello studio	3
2	Obiettivi dello studio	3
3	Disegno dello studio	3
4	Centri partecipanti	3
5	Popolazione dello studio	4
5.1	Criteri di inclusione	4
5.2	Criteri di esclusione	4
6	Piano dello studio e metodi	4
6.1	Schema prelievi	4
6.2	Gestione dei campioni	5
6.3	Analisi campioni	5
7	Considerazioni statistiche e metodi di analisi	5
7.1	Razionale per la dimensione del campione	6
7.1.1	Stima della dimensione del campione	6
7.1.2	Valutazione di fattibilità	6
7.2	Considerazioni sui metodi di analisi	6
7.2.1	Stima della dimensione del campione	6
7.2.2	Valutazione di fattibilità	6
7.2.3	Analisi finale	7
8	Considerazioni etiche	7
8.1	Reclutamento dei pazienti	7
8.2	Raccolta dati ed analisi	7
8.3	Uso di campioni biologici umani	7
8.4	Consenso informato	8
9	Interruzione dello studio	9
9.1	Uscita dallo studio	9
9.2	Interruzione della partecipazione di un centro	9
10	Organizzazione dello studio	9
10.1	Comitati	10

1. INTRODUZIONE

1.1 QUADRO GENERALE DI RIFERIMENTO

Gli antibiotici sono fra i farmaci più utilizzati nel trattamento dei pazienti critici. In Italia, essi vengono somministrati a circa il 75% dei pazienti ammessi nei reparti di Terapia Intensiva [1], sia in profilassi (55%), che in terapia empirica (26%) o mirata (18%).

La scelta di un adeguato trattamento antibiotico è però estremamente complessa [2]: per l'identificazione della molecola, della dose, della via e delle modalità di somministrazione è infatti necessario tener conto di molteplici variabili. Innanzitutto, l'efficacia di un trattamento antibiotico è condizionata dalla sede dell'infezione e dalle caratteristiche dei batteri implicati, non sempre conosciuti, soprattutto nelle prime fasi dell'infezione. Risulta inoltre difficile stimare le proprietà cinetiche e dinamiche dei farmaci utilizzati, parametri particolarmente importanti nel caso di terapie antibiotiche, la cui efficacia dipende dal raggiungimento di concentrazioni appropriate per tempi sufficientemente lunghi nei siti di interesse [3]. I pazienti critici mostrano infatti una grande variabilità nei valori di tali parametri, a causa delle loro condizioni cliniche, spesso estreme, e dei trattamenti a cui sono contemporaneamente sottoposti. La presenza di comorbidità, di insufficienze d'organo [4, 5, 6], l'incremento dei fluidi nello spazio interstiziale [7] e la presenza di trattamenti di depurazione extracorporea [8, 9] sono i principali fattori che modificano le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche in questi pazienti.

Queste difficoltà nella scelta di una terapia adeguata generano un elevato tasso di terapie non ottimali o addirittura inappropriate [10, 11], che possono condurre a gravi conseguenze. In caso di sovradosaggio il farmaco può diventare tossico per il paziente. Un eventuale sottodosaggio può invece allungare o compromettere la guarigione e portare allo sviluppo di resistenze agli antibiotici da parte dei microrganismi, fenomeno sempre più diffuso e preoccupante [12]. In questo caso è importante sottolineare come le conseguenze di una terapia inappropriata non riguardino solo il singolo paziente, ma si ripercuotano su tutti i pazienti ricoverati, anche in tempi successivi. Infine, le scelte terapeutiche nei reparti di Terapia Intensiva prevedono spesso la somministrazione contemporanea di molti farmaci. Questo può dare origine a interazioni, le cui conseguenze vanno dalla riduzione dell'efficacia del trattamento fino all'aumento del rischio di eventi avversi [13, 14, 15].

Data la complessità del problema, il semplice ragionamento clinico non è sempre sufficiente per determinare l'adeguato trattamento antibiotico e deve essere spesso supportato da analisi più sofisticate. A questo proposito è stata sottolineata in letteratura l'importanza di considerare effetti di farmacocinetica [3] e sono stati sviluppati numerosi software (NONMEM, MWPharm, ADAPT II, . . .) per offrire un supporto quantitativo alle scelte cliniche. La loro introduzione nella pratica clinica quotidiana è però problematica [16], sia per ragioni culturali, sia perché questi software sono di difficile utilizzo e richiedono un costante aggiornamento dei parametri farmacocinetici al fine di ottenere stime accurate di dosi, tempi e vie di somministrazione.

1.2 IL GRUPPO GIVITI

Il GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) è una rete di Terapie Intensive italiane che ha iniziato la sua attività nel 1991. Lo scopo del gruppo è quello di promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e ad un più razionale uso delle risorse. Il GiViTI coinvolge attualmente circa 250 Terapie Intensive italiane.

In collaborazione con intensivisti e personale infermieristico, il GiViTI ha sviluppato una cartella clinica elettronica, *MargheritaTre*, attualmente installata in 36 reparti di Terapia Intensiva, con lo scopo di integrare pratica e ricerca clinica. *MargheritaTre* permette pertanto la raccolta di ogni tipo di informazione clinica con una elevata qualità del dato.

1.3 RAZIONALE DELLO STUDIO

Come discusso in Sezione 1.1, la scelta di terapie antibiotiche adeguate presenta notevoli difficoltà associate alla stima delle proprietà farmacocinetiche delle molecole somministrate. Benché esistano software specifici per analisi di farmacocinetica, essi sono di difficile utilizzo nella pratica clinica.

In tal senso, uno degli scopi di *MargheritaTre* è quello di fornire ai clinici semplici sistemi di supporto alle decisioni che li aiutino nelle scelte più difficili, nella direzione della cosiddetta medicina personalizzata. Avendo a disposizione tutti i dati clinici e le informazioni sui trattamenti in corso, la cartella clinica elettronica rappresenta la piattaforma ideale per lo sviluppo di uno strumento integrato che simuli l'evoluzione nel tempo della concentrazione dei farmaci somministrati.

A questo fine è necessario sviluppare modelli di farmacocinetica per gli antibiotici utilizzati nei reparti di Terapia Intensiva, a partire dallo studio delle pratiche terapeutiche correnti, misurando periodicamente le concentrazioni plasmatiche di ciascuna molecola in un numero sufficiente di pazienti e raccogliendo tutte le informazioni cliniche che permettano di ricostruire le rispettive condizioni.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo scopo del progetto AbioKin consiste nello studio delle proprietà farmacocinetiche nel paziente critico di alcuni tra gli antibiotici più utilizzati nei reparti di Terapia Intensiva:

- Linezolid
- Meropenem
- Piperacillina/Tazobactam
- Vancomicina

L'obiettivo primario consiste nell'identificazione dei parametri clinici che influenzano la cinetica di questi antibiotici e nello studio dell'effetto delle tecniche di depurazione extracorporea sull'eliminazione di queste molecole.

Obiettivo secondario è l'analisi descrittiva e comparativa delle strategie terapeutiche adottate nei centri partecipanti allo studio, al fine di:

- evidenziare eventuali differenze tra i centri partecipanti e rispetto alle raccomandazioni terapeutiche presenti in letteratura;
- valutare l'appropriatezza di tali strategie in relazione al raggiungimento dei target terapeutici e all'eventuale superamento dei livelli di tossicità.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

AbioKin è uno studio osservazionale prospettico multicentrico con lo scopo di costruire modelli di farmacocinetica utilizzabili nella pratica clinica. La durata massima dello studio è di 4 anni a partire dall'arruolamento del primo paziente. Si prevede un momento intermedio di valutazione dei risultati, che sarà propedeutico alla prosecuzione dello studio. In questa analisi *ad interim* verrà valutata la fattibilità del protocollo in relazione al raggiungimento di un'adeguata dimensione del campione.

4. CENTRI PARTECIPANTI

Lo studio è rivolto alle Terapie Intensive iscritte al gruppo GiViTI, preferibilmente in possesso di una cartella clinica elettronica che consenta di estrarre i dati di interesse. Lo studio è pensato in

particolare per quei reparti che possiedono la cartella clinica elettronica *MargheritaTre*, sviluppata dal gruppo GiViTI. Nel caso in cui il reparto disponga di questo software, si potrà agevolmente aver accesso a tutte le informazioni relative ai pazienti (senza aver accesso ai dati identificativi) necessarie alle analisi. La partecipazione di reparti non in possesso di *MargheritaTre* è ammessa ma condizionata alla possibilità di raccogliere tutte le informazioni necessarie attraverso altri canali (altra cartella clinica elettronica o CRF *ad hoc*).

I centri partecipanti dovranno inoltre esser disposti ad effettuare i prelievi di sangue descritti dal protocollo, così da consentire il dosaggio della concentrazione plasmatica degli antibiotici rilevanti per lo studio.

5. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

5.1 CRITERI DI INCLUSIONE

Saranno considerati eleggibili e quindi reclutati nello studio tutti i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva:

- sottoposti a terapia antibiotica, a cui sia somministrato almeno uno dei farmaci elencati in Sezione 2;
- per i quali la terapia antibiotica inizi durante la degenza in Terapia Intensiva o nelle 24 ore antecedenti l'ammissione. In questo secondo caso tutte le somministrazioni di antibiotici effettuate prima dell'ammissione dovranno essere note;
- per i quali si preveda una degenza di almeno 24 ore a partire dalla prima dose ricevuta di antibiotico (tra quelli elencati in Sezione 2);
- che abbiano un accesso vascolare già in sede da cui effettuare i prelievi necessari (vedi Sezione 6.1).

5.2 CRITERI DI ESCLUSIONE

I pazienti con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche non saranno inclusi nello studio:

- età inferiore a 18 anni;¹
- terapia antibiotica somministrata a scopo profilattico;
- mancato consenso.

6. PIANO DELLO STUDIO E METODI

6.1 SCHEMA PRELIEVI

Accesso — I prelievi ematici dovranno essere eseguiti da un accesso vascolare presente sulla linea arteriosa o, nel caso non fosse possibile, da una vena periferica controlaterale al sito di somministrazione dell'antibiotico. Il prelievo di questi campioni ematici non determinerà il posizionamento di nuove vie di accesso sul paziente ma si sfrutteranno siti già esistenti.

¹La bassa numerosità di pazienti minori ammessi nei centri partecipanti non permetterebbe lo sviluppo di modelli farmacocinetici adeguati a questa categoria di pazienti.

Timing — Prelievi ematici di 6 ml ciascuno dovranno essere eseguiti durante la prima settimana di trattamento, secondo la seguente tempistica:

- 1 prelievo 30-60 minuti dopo la fine della somministrazione della prima dose di carico (se presente);
- 1 prelievo durante la prima giornata di trattamento, nell'orario in cui il reparto è solito fare i prelievi secondo le proprie abitudini;
- 1 prelievo durante la seconda giornata di trattamento, nell'orario in cui il reparto è solito fare i prelievi secondo le proprie abitudini;
- 2 prelievi da svolgere in giorni diversi tra la terza e l'ottava giornata di trattamento negli orari in cui il reparto è solito fare i prelievi secondo le proprie abitudini.

Nel caso in cui il paziente inizi un trattamento di depurazione extracorporea mentre la terapia antibiotica è in corso, il medico può decidere di effettuare al massimo 4 prelievi aggiuntivi rispetto a quanto descritto sopra, fino a non oltre la quindicesima giornata di terapia antibiotica.

Nel caso in cui al paziente sia somministrato più di un farmaco, fra quelli elencati in Sez. 2, lo stesso campione ematico verrà utilizzato per il dosaggio di tutti gli antibiotici somministrati. Non verranno dunque richiesti prelievi aggiuntivi rispetto a quanto descritto sopra.

6.2 GESTIONE DEI CAMPIONI

Fornitura materiale — Le provette per i prelievi e le pipette per il trasferimento del plasma verranno fornite ai centri partecipanti dal Centro di Coordinamento GiViTI, insieme ad etichette appositamente numerate per il riconoscimento dei campioni.

Conservazione campioni — Immediatamente dopo il prelievo, i campioni andranno conservati a 4°C e centrifugati entro 1 ora. Dopo la centrifugazione i campioni di plasma dovranno essere conservati a temperatura non superiore a -70°C (per i primi 7 giorni dalla centrifugazione è ammessa la conservazione a temperatura non superiore a -20°C).

Spedizione campioni — Il Centro di Coordinamento GiViTI provvederà a organizzare la spedizione dei campioni di plasma a temperatura non superiore a -70°C verso la biobanca situata presso il Centro di Risorse Biologiche (CRB) dell'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. I campioni di plasma verranno conservati presso il CRB per un periodo massimo di 20 anni dalla fine dello studio.

6.3 ANALISI CAMPIONI

I campioni plasmatici verranno successivamente spediti per essere analizzati presso il laboratorio del Prof. Antonello Di Paolo, Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa. Le analisi saranno condotte con tecniche di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC).

7. CONSIDERAZIONI STATISTICHE E METODI DI ANALISI

Le analisi statistiche e lo sviluppo dei modelli di farmacocinetica verranno condotti dal Centro di Coordinamento GiViTI.

Principio Attivo	Pazienti trattati (%)	Pazienti arruolabili all'anno
Linezolid	3.8	546
Meropenem	9.3	318
Piperacillina/Tazobactam	15	524
Vancomicina	8.1	279

Tabella 1: Percentuale di pazienti trattati non in profilassi con ciascun antibiotico e stima dei pazienti arruolabili per anno su 10 centri.

7.1 RAZIONALE PER LA DIMENSIONE DEL CAMPIONE

7.1.1 Stima della dimensione del campione

In generale, la stima della dimensione del campione in uno studio clinico richiede la conoscenza esatta del modello statistico da applicare all'analisi dei dati da raccogliere. Tuttavia il fine di uno studio di farmacocinetica di popolazione (vedi sezione 2) consiste proprio nella costruzione di un modello statistico multivariato (vedi sezione 7.2.3), attraverso la selezione delle variabili clinicamente e statisticamente significative per la descrizione del fenomeno considerato.

Per questa tipologia di studio una stima della dimensione del campione non può dunque essere effettuata con tecniche standard, ma si può nondimeno produrre una stima ragionevole sulla base dei risultati ottenuti in letteratura in studi analoghi [3, 17, 18]. Questi lavori mostrano come un campione di 200 pazienti per molecola basti a cogliere l'effetto di solo alcune tra le variabili clinicamente rilevanti per descrivere la cinetica degli antibiotici. Per tali ragioni abbiamo deciso di raccogliere un numero maggiore di variabili (vedi allegato *Lista variabili*) e con un numero doppio di pazienti, rispetto agli studi precedenti. Pertanto fissiamo a 400 il numero di pazienti per molecola da arruolare.

Le stime riportate in Tabella 1 suggeriscono che questa soglia minima possa essere raggiunta in circa un anno e mezzo per tutti gli antibiotici considerati, arruolando tutti i pazienti eleggibili in 10 centri partecipanti.

7.1.2 Valutazione di fattibilità

La valutazione di fattibilità dello studio verrà effettuata molecola per molecola alla scadenza del primo anno a partire dal primo paziente reclutato per ciascuna molecola. In questa fase verrà valutato se, nel corso del primo anno, sia stato reclutato almeno un terzo dei 400 pazienti da reclutare entro la fine dello studio. Tenendo conto di un intervallo di confidenza al 95%, dovranno essere stati reclutati almeno 115 pazienti per molecola. Lo studio verrà continuato solo per quelle molecole per le quali questa soglia di fattibilità sarà stata raggiunta.

7.2 CONSIDERAZIONI SUI METODI DI ANALISI

7.2.1 Stima della dimensione del campione

Il numero atteso di pazienti arruolabili all'anno è stato ottenuto analizzando lo storico delle somministrazioni non a scopo profilattico effettuate dai reparti aderenti al progetto *MargheritaTre*, relativamente alle molecole elencate in Sezione 2. I valori così ottenuti sono riportati in Tabella 1 in uno scenario realistico in cui 10 centri saranno arruolati allo studio.

7.2.2 Valutazione di fattibilità

In questa fase verrà confrontato, per ciascuna molecola, il numero di pazienti effettivamente arruolati dopo un anno di studio con il numero di pazienti previsto (134), supponendo di arruolare 400 pazienti in tre anni. Tenendo conto di un intervallo di confidenza del 95% (metodo esatto della distribuzione binomiale), nel corso del primo anno di studio si dovranno arruolare almeno 115 pazienti.

7.2.3 Analisi finale

Per ciascuna delle molecole considerate nello studio verrà realizzato un modello farmacocinetico per la descrizione dell'evoluzione della concentrazione nel tempo. Si testeranno modelli monocompartimentali e pluricompartimentali. I parametri farmacocinetici (clearance, volumi di distribuzione, ecc...), saranno espressi in funzione delle variabili raccolte, rappresentative delle condizioni cliniche dei pazienti e dei trattamenti a cui essi sono stati sottoposti. I parametri liberi in tali funzioni saranno stimati con tecniche di fit nonlineare a effetti misti [19].

L'aggiunta di nuove variabili nel modello verrà effettuata in base a criteri clinici e fisiologici. La loro significatività statistica sarà determinata attraverso il test della verosimiglianza e controllando la riduzione della varianza dei parametri random relativi alla variabilità interindividuale.

8. CONSIDERAZIONI ETICHE

Lo studio affronterà tre questioni etiche specifiche, ovvero:

- il reclutamento dei pazienti;
- la raccolta, il trasporto e l'analisi di campioni ematici umani;
- il trattamento dei dati personali.

8.1 RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

Tutti i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva sottoposti a terapia antibiotica non di profilassi, indipendentemente da quale sia la principale causa di ricovero, saranno da considerare eleggibili e quindi reclutati nello studio, senza fornire ai centri alcun incentivo per la partecipazione.

Inoltre, vista la natura osservazionale dello studio, la partecipazione al progetto non comporta rischi aggiuntivi per il paziente rispetto ai rischi associati alla normale pratica clinica in Terapia Intensiva, in conformità con il Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e con Phamacovigilance, Volume 9a – capitolo 7, parte 1, pag. 87.

8.2 RACCOLTA DATI ED ANALISI

Il centro di coordinamento GiViTI raccoglierà in forma pseudonimizzata le informazioni cliniche registrate nella cartella clinica elettronica durante la permanenza dei pazienti in Terapia Intensiva (vedi allegato *Lista variabili*). Pertanto ad ogni paziente verrà associato un codice univoco, ma non si avrà mai accesso ai dati identificativi. I risultati dell'analisi dei campioni ematici verranno anch'essi trasmessi in forma pseudonimizzata dal laboratorio di riferimento per la analisi al centro di coordinamento GiViTI.

Tutte le informazioni raccolte saranno protette da procedure rigorose che vietino la diffusione di dati ad altri soggetti non espressamente autorizzati. Tutti i dati saranno analizzati presso il centro di coordinamento GiViTI.

Tutti i dati relativi ai risultati dello studio saranno divulgati solo in forma aggregata.

8.3 USO DI CAMPIONI BIOLOGICI UMANI

I risultati delle analisi dei campioni ematici raccolti non saranno comunicati al di fuori del progetto senza le dovute precauzioni per assicurare la riservatezza del paziente. Tutti i dati saranno raccolti centralmente in forma pseudonimizzata dal centro di coordinamento GiViTI, che non avrà accesso ai dati identificativi.

L'utilizzo dei campioni ematici sarà condotto in conformità con:

- Dichiarazione di Helsinki;

- le norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice) definite dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (ICH - E6, 17/07/96);
- linee guida etiche internazionali per la ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani, elaborate dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

I campioni saranno inviati al CRB e al laboratorio di riferimento per le analisi solo dopo aver ottenuto tutti i consensi e le approvazioni del caso. Saranno comunicate eventuali rinunce del consenso previste dalla legislazione nazionale di sanità pubblica.

- i campioni ematici saranno pseudonimizzati e successivamente inviati al CRB dell'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano
- i campioni saranno conservati e trasportati a temperatura non superiore a -70°C sotto controllo termico costante;
- il CRB e il laboratorio di riferimento per le analisi non disporranno di alcuna informazione che possa permettere l'identificazione dei pazienti, né alcuna informazione sulle loro condizioni cliniche;
- la raccolta dei campioni ematici sarà centralizzata presso la biobanca del CRB dell'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano e presso questa sede sarà conservata per un periodo massimo di 20 anni dalla fine dello studio;
- tali campioni non potranno essere utilizzati per analisi diverse da quelle descritte in questo protocollo, ma rigorosamente vincolate allo studio delle infezioni in Terapia Intensiva;
- se questi campioni saranno considerati di particolare interesse per altri scopi scientifici, ad esclusione di analisi genetiche, sarà richiesta alle autorità etiche competenti una specifica autorizzazione per utilizzarli, nonché uno specifico consenso ai pazienti;
- se, trascorso il periodo di 20 anni, questi campioni saranno considerati di particolare interesse scientifico, sarà richiesta alle autorità etiche competenti una specifica autorizzazione per continuare a conservarli oltre tale periodo.

8.4 CONSENSO INFORMATO

I pazienti o i loro rappresentanti legali verranno informati sulle finalità e le modalità con cui verrà condotto lo studio AbioKin, in particolare sul numero di prelievi e sulla quantità di sangue prelevato. Verrà inoltre richiesta l'autorizzazione ad effettuare tali prelievi, ad utilizzare, in forma pseudonimizzata, i dati clinici e ad analizzare e conservare i campioni di sangue ai fini di ricerca scientifica, come descritto in Sezione 8.3.

In particolare, al momento più opportuno nel corso della degenza in Terapia Intensiva e comunque il prima possibile, i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno informati del fatto che, con il loro consenso, i loro dati verranno inseriti in una ricerca scientifica sulla farmacocinetica degli antibiotici. Tutti i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno quindi invitati a firmare un modulo di consenso per effettuare i prelievi e utilizzare i loro dati, una volta pseudonimizzati (vedi allegato *Scheda informativa e di consenso*).

Nel caso in cui il paziente non abbia mai raggiunto, durante la permanenza in Terapia Intensiva, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato e non abbia un rappresentante legalmente riconosciuto, verrà applicata l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (Registro dei provvedimenti n. 85 del 1° marzo 2012). In tale provvedimento, visto l'art. 110, comma 1 del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 – Codice in materia di protezione dei dati personali, il garante

autorizza il trattamento dei dati personali idonei a rivelare lo stato di salute degli interessati, anche in assenza del loro consenso informato, per scopi di ricerca scientifica in campo medico, biomedico o epidemiologico nel rispetto dei limiti e delle condizioni indicate.

Fra tali condizioni, il garante include

motivi di impossibilità organizzativa riconducibili alla circostanza che la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati; ciò avuto riguardo, in particolare, ai criteri di inclusione previsti dallo studio, alle modalità di arruolamento, alla numerosità statistica del campione prescelto, nonché al periodo di tempo trascorso dal momento in cui i dati riferiti agli interessati sono stati originariamente raccolti (ad esempio, nei casi in cui lo studio riguarda interessati con patologie ad elevata incidenza di mortalità o in fase terminale della malattia o in età avanzata e in gravi condizioni di salute).

Tali condizioni sono soddisfatte nel caso specifico dei pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva che non raggiungano mai, durante la permanenza in Terapia Intensiva, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato e che non abbiano un rappresentante legalmente riconosciuto. Inoltre, fra le categorie di dati oggetto di trattamento, il garante include

i dati personali strettamente pertinenti ai sopra indicati scopi, ivi compresi quelli ricavati da campioni biologici, salvo che questi non costituiscano "dati genetici" ai sensi dell'autorizzazione del 24 giugno 2011 rilasciata dal Garante in virtù dell'art. 90 del Codice (disponibile sul sito Internet istituzionale: www.garanteprivacy.it, doc. web n. 1822650).

Verranno in ogni caso informati della ricerca i parenti o le persone più prossime al paziente (vedi allegato *Scheda informativa e di consenso*).

9. INTERRUZIONE DELLO STUDIO

9.1 USCITA DALLO STUDIO

I pazienti devono uscire dallo studio per una qualsiasi delle seguenti ragioni:

- rifiuto da parte del paziente o del suo rappresentante legale a proseguire lo schema dei prelievi;
- il clinico ritiene che sia nel migliore interesse del paziente interrompere lo schema dei prelievi.

La ragione e la data dell'uscita dallo studio devono essere documentate.

9.2 INTERRUZIONE DELLA PARTECIPAZIONE DI UN CENTRO

La partecipazione di un qualsiasi centro allo studio può essere interrotta prematuramente in caso di alto tasso di non aderenza al protocollo per quanto riguarda il rispetto dello schema di prelievi previsto, delle modalità di gestione dei campioni, o per l'impossibilità di raccogliere e inviare al Centro di Coordinamento GiViTI tutti i dati necessari alle analisi.

10. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio verrà coordinato centralmente dal Centro di Coordinamento del GiViTI presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Villa Camozzi – 24020 Ranica (Bergamo). I responsabili dello studio e il comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa.

10.1 COMITATI

Responsabili del Progetto

Dott.sa Elena Garbero
Lab. Epidemiologia Clinica
IRCCS-IRFMN
Ranica (BG)

Dott. Stefano Finazzi
Lab. Epidemiologia Clinica
IRCCS-IRFMN
Ranica (BG)

Comitato Scientifico

Dott. Guido Bertolini
Lab. Epidemiologia Clinica
IRCCS-IRFMN
Ranica (BG)

Dott. Antonello Di Paolo
Divisione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa

Dott. Sergio Livigni
SC Anestesia e Rianimazione
Ospedale San Giovanni Bosco
Torino

Dott. Bruno Viaggi
Neuroanestesia, Anestesia Ortopedica e Terapia
Intensiva
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
Firenze

Dott. Mario Tavola
SC Anestesia e Rianimazione
Ospedale Villa Scassi
Genova

Analisi di Laboratorio

Dott. Antonello Di Paolo
Divisione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa

Analisi Statistiche

Dott. Stefano Finazzi
Lab. Epidemiologia Clinica
IRCCS-IRFMN
Ranica (BG)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] G. Nattino, G. Carrara, C. Rossi, J. Fleming, G. Nattino, L. Nava, and G. Bertolini. *Progetto Margherita PROSAFE – Rapporto 2014 – Terapie Intensive Polivalenti*. Sestante Edizioni, Bergamo, 2015.
- [2] B. Viaggi and C. Tascini. *L'uso dei farmaci antimicrobici in terapia intensiva*. Carocci editore, Roma, 2015.
- [3] M. Jacobs. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clinical microbiology and Infection*, 7(11):589–596, 2001.
- [4] W. Schregel, H.-D. Kuntz, and M. Vitt. Hepatic drug metabolism in multiple organ failure. In *Innovations in Physiological Anaesthesia and Monitoring*, pages 171–179. Springer, 1989.
- [5] N. Penfold and G. Park. Effects of organ failure and therapy on drug metabolism. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 3(2):235–240, 1990.
- [6] L. Lalande, B. Charpiat, G. Leboucher, and M. Tod. Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs. *Clinical pharmacokinetics*, 53(6):521–532, 2014.
- [7] J. A. Roberts and J. Lipman. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical care medicine*, 37(3):840–851, 2009.

- [8] F. Pea, P. Viale, F. Pavan, and M. Furlanut. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clinical pharmacokinetics*, 46(12):997–1038, 2007.
- [9] G. Choi, C. D. Gomersall, Q. Tian, G. M. Joynt, R. Freebairn, and J. Lipman. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Critical care medicine*, 37(7):2268–2282, 2009.
- [10] F. Álvarez-Lerma and S. Grau. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs*, 72(4):447–470, 2012.
- [11] E. H. Ibrahim, G. Sherman, S. Ward, V. J. Fraser, and M. H. Kollef. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the icu setting. *Chest Journal*, 118(1):146–155, 2000.
- [12] L. S. Munoz-Price, L. Poirel, R. A. Bonomo, M. J. Schwaber, G. L. Daikos, M. Cormican, G. Cornaglia, J. Garau, M. Gniadkowski, M. K. Hayden, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of klebsiella pneumoniae carbapenemases. *The Lancet infectious diseases*, 13(9):785–796, 2013.
- [13] J. A. Hammes, F. Pfuetzenreiter, F. d. Silveira, Á. Koenig, and G. A. Westphal. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*, 20(4):349–354, 2008.
- [14] J. Papadopoulos and P. L. Smithburger. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetic considerations. *Critical care medicine*, 38:S126–S135, 2010.
- [15] H. Rafieii, M. Arab, H. Ranjbar, N. Arab, G. Sepehri, and M. Amiri. The prevalence of potential drug interactions in intensive care units. *Journal of Critical Care Nursing*, 4(4):191–196, 2012.
- [16] T.-P. Lim, K. W. Garey, and V. H. Tam. Pharmacokinetic/pharmacodynamic antimicrobial individualization and optimization strategies. *Current infectious disease reports*, 10(1):9–13, 2008.
- [17] J. A. Roberts, F. S. Taccone, A. A. Udy, J.-L. Vincent, F. Jacobs, and J. Lipman. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(6):2704–2709, 2011.
- [18] N. Revilla, A. Martín-Suárez, M. P. Pérez, F. M. González, and M. d. M. Fernández de Gatta. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *British journal of clinical pharmacology*, 70(2):201–212, 2010.
- [19] M. Davidian and D. M. Giltinan. Nonlinear models for repeated measurement data: an overview and update. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, 8(4):387–419, 2003.