

Versione 1.0 del 10 febbraio 2021

Protocollo di studio



Utilizzo degli antibiotici in Terapia Intensiva durante la pandemia di SARS-CoV-2

ASAP - Antibiotic use during Sars-Cov-2 pandemic

Centro di Coordinamento GiViTI (www.GiViTI.marionegri.it)

Laboratorio Clinical Data Science

Dipartimento di Salute Pubblica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Villa Camozzi - Ranica (Bergamo)

tel. 035 4535313; fax: 0354535354; e-mail: GiViTI@marionegri.it

Sommario

Sommario	2
1. Introduzione.....	3
1.1 Quadro generale	3
1.2 Razionale dello studio	4
1.3 Il gruppo GiViTi.....	5
2. Obiettivi	5
3. Disegno dello Studio	7
4. Centri Partecipanti	8
5. Popolazione dello Studio	8
5.1 Criteri di inclusione	8
5.2 Criteri di esclusione.....	8
6. Durata dello Studio	8
7. Analisi Statistica	9
8. Considerazioni Sulla Dimensione del Campione.....	10
9. Gestione dei Dati	11
9.1 Raccolta dati: MargheritaTre	11
9.2 Raccolta dati: parte qualitativa	12
10. Conservazione dei dati.....	13
11. Aspetti Amministrativi	13
11.1 Copertura assicurativa	13
11.2 Finanziamenti dello studio	13
12. Considerazioni Etiche.....	14
12.1 Consenso al trattamento dei dati personali dei pazienti	14
12.2 Consenso al trattamento dei dati personali del personale sanitario.....	15
13. Proprietà dei Dati e Divulgazione dei Risultati	15
13.1 Proprietà dei dati	15
13.2 Divulgazione dei risultati.....	16
14. Organizzazione dello Studio.....	16
15. Bibliografia	17

1. Introduzione

1.1 Quadro generale

Nel dicembre 2019 un nuovo ceppo di coronavirus (CoV), mai identificato prima nell'uomo e denominato SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), è emerso dalla Cina causando focolai di polmonite. I CoV sono un'ampia famiglia di virus respiratori che possono causare malattie da lievi a moderate, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie come la MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) e la SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Data la sua elevatissima efficienza di trasmissione, SARS-CoV-2 si è diffuso velocemente in tutto il mondo causando nel 2020 più di 99 milioni di casi e oltre 2 milioni di morti. La malattia respiratoria causata dal SARS-CoV-2 è stata denominata COVID-19 (*Coronavirus Disease*) e l'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato l'infezione da SARS-CoV-2 pandemia mondiale.

A causa della mancanza di trattamenti efficaci e specifici e della necessità di contenere la pandemia, diversi farmaci sono stati riproposti per trattare i pazienti con COVID-19. Fra questi, anche gli antibiotici sono stati ampiamente utilizzati sia per prevenire infezioni batteriche secondarie, sia come terapia empirica in pazienti con polmonite, in attesa di conferma laboratoristica di SARS-CoV-2. Studi descrittivi sulle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti con COVID-19 confermano che un gran numero di pazienti è stato trattato con antibiotici. In particolare, l'ultimo rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità mostra che in Italia la terapia antibiotica è stata comunemente utilizzata nell'85,9% dei pazienti COVID-19 deceduti [*Gruppo della Sorveglianza COVID-19. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia: rapporto basato sui dati disponibili al 27 gennaio 2021. Roma, Italia: Istituto Superiore di Sanità; 2020*].

Dato l'elevato numero di pazienti COVID-19 che necessita di cure intensive, si è ricorsi ad una rapida riorganizzazione sia del personale sanitario sia degli spazi ospedalieri e dei posti letto, adibendo intere aree alla cura dei pazienti positivi al SARS-CoV-2. Spesso si è reso necessario aprire, anche all'interno del medesimo ospedale, ulteriori unità di Terapia Intensiva (TI) pur senza un'adeguata progettazione degli spazi e senza un'adeguata formazione del personale sanitario coinvolto. In un tale contesto emergenziale è probabile che portare avanti programmi di prevenzione delle infezioni, aderire a protocolli di isolamento e prescrivere terapie antibiotiche appropriate possa risultare molto

difficoltoso. In particolare, ci aspettiamo che tra i fattori che possono aver maggiormente influenzato le scelte di terapia antibiotica ci siano: la massiccia introduzione di nuovi protocolli terapeutici di terapia antibiotica empirica, la difficoltà dell'isolamento di pazienti COVID e non-COVID affetti da colonizzazione/infezione con MDR, un'assistenza resa più complessa da necessarie regole di protezione e, occasionalmente, la scarsità dei dispositivi di protezione individuale. In questo quadro generale, i comportamenti adottati durante l'emergenza possono aver aumentato il rischio di trasmissione e selezione di microrganismi multiresistenti. Da un'analisi preliminare condotta dal GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) è infatti emersa una maggiore prevalenza di batteri MDR nei pazienti critici. Durante la prima ondata dell'epidemia (febbraio-maggio 2020), in un campione di Terapie Intensive italiane, il 45% delle infezioni batteriche era dovuto a germi MDR. Nel corrispondente periodo del 2019, la stessa percentuale era del 35%.

Sebbene la resistenza agli antibiotici sia riconosciuta come un grave problema di salute pubblica e negli ultimi anni siano stati implementati diversi programmi per il loro corretto uso, quest'ambito è stato per forza di cose trascurato nel corso della pandemia.

1.2 Razionale dello studio

Lo studio intende descrivere com'è cambiata la pratica clinica sull'uso degli antibiotici in TI nel corso della pandemia di SARS-CoV-2 e quali sono stati gli effetti associati.

Per prima cosa lo studio si concentrerà su polmoniti batteriche acquisite in TI nei pazienti COVID-19. L'infezione batterica delle vie respiratorie può infatti seguire la fase iniziale della polmonite virale o verificarsi durante la fase di recupero dei pazienti COVID-19. In letteratura, per prevenire l'insorgere di queste infezioni secondarie, è riportato un uso significativo e diffuso di antibiotici in pazienti ospedalizzati con COVID-19, nonostante l'assenza di criteri diagnostici e il mancato isolamento di batteri causali [*Alberta Health Services, COVID-19 Scientific Advisory Group, 2020, COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid - Response Report*]. Lo studio si propone quindi di stimare quanto effettivamente l'uso di un trattamento antibiotico precoce in profilassi in questa tipologia di pazienti riduca il rischio di sviluppare in TI un'infezione batterica delle vie respiratorie. Per fare ciò, verranno individuati i fattori di rischio che possono portare allo sviluppo in TI di una polmonite batterica nei pazienti COVID-19. Verrà inoltre confrontata la probabilità che si sviluppi in TI una polmonite batterica nei pazienti COVID-19 nelle due differenti ondate pandemiche, febbraio 2020 – luglio 2020 e ottobre 2020 – febbraio 2021. Verranno infine confrontati outcome clinici e

microbiologici, come mortalità e durata delle terapie antibiotiche, in pazienti COVID-19 e in pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica acquisita in TI.

In secondo luogo lo studio intende valutare se le strategie di utilizzo degli antibiotici messe in atto durante la pandemia e la pressione selettiva degli antibiotici stessi siano correlate alla prevalenza di batteri MDR ed outcome clinici. Per valutare ciò verranno adottati indicatori quantitativi al fine di poter confrontare i pazienti non-COVID-19 affetti da polmonite e/o batteriemia in diversi periodi temporali. Verrà confrontato l'anno 2019 con l'anno 2020, e verrà effettuato un confronto tra prima e seconda ondata pandemica (febbraio 2020 – luglio 2020 vs ottobre 2020 – febbraio 2021).

Infine, per descrivere adeguatamente la pratica clinica e il processo decisionale è necessario tenere conto anche di aspetti qualitativi, quali le dinamiche relazionali, comportamentali e organizzative [Luyt Charles-Edouard, et al. *Gestione degli antibiotici nell'unità di terapia intensiva. Critical care 18.5 (2014): 480*]. Il terzo aspetto dello studio indagherà quindi fattori psicosociali, culturali, professionali ed organizzativi, il loro cambiamento nel corso della pandemia di SARS-CoV-2 e come questi possano aver influenzato la gestione delle infezioni e l'utilizzo degli antibiotici in TI.

1.3 Il gruppo GiViTI

Il GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) è una rete di Terapie Intensive italiane nata nel 1991 per promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e a un più razionale uso delle risorse. Il GiViTI coinvolge attualmente circa 250 reparti.

In collaborazione con intensivisti e personale infermieristico di area critica, il GiViTI ha inoltre sviluppato la cartella clinica elettronica MargheritaTre per rispondere allo scopo di integrare pratica medica, valutazione della qualità dell'assistenza, conduzione di progetti di ricerca clinica e studi fisiopatologici.

2. Obiettivi

Gli obiettivi dello studio sono i seguenti:

1. Calcolare la probabilità che pazienti COVID-19 sviluppino polmoniti batteriche durante la degenza in TI, stimandone i fattori di rischio.

2. Confrontare gli outcome clinici/microbiologici, di seguito riportati, nei seguenti sottogruppi di pazienti:
- 2.1 pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica e / o batteriemia acquisita in TI durante la pandemia (da febbraio 2020 a febbraio 2021) e pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica e / o batteriemia acquisita in TI nel corso dell'anno precedente (da gennaio 2019 a gennaio 2020);
 - 2.2 pazienti COVID-19 e pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica acquisita in TI tra febbraio 2020 e febbraio 2021;
 - 2.3 pazienti COVID-19 ricoverati in TI nel corso della prima ondata (febbraio 2020 – luglio 2020) e a cui è stata diagnosticata una polmonite acquisita in TI, e pazienti COVID-19 ricoverati in TI nel corso della seconda ondata (ottobre 2020 – febbraio 2021) e che hanno sviluppato una polmonite batterica durante la degenza in TI;
 - 2.4 pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica e / o batteriemia ricoverati in TI durante la pandemia (da febbraio 2020 a febbraio 2021) e pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica e / o batteriemia ricoverati in TI nel corso dell'anno precedente (da gennaio 2019 a gennaio 2020);
 - 2.5 pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica e / o batteriemia acquisita in TI durante la prima ondata (febbraio 2020 – luglio 2020) e pazienti non-COVID-19 con polmonite batterica e / o batteriemia acquisita in TI nel corso della seconda ondata (ottobre 2020 – febbraio 2021);

Outcome clinici investigati:

- a) mortalità;
- b) prevalenza di batteri MDR isolati nel tratto respiratorio o nel sangue (aspirato tracheo-bronchiale, altre tecniche di prelievo di secrezioni, emocoltura);
- c) durata delle terapie antibiotiche;
- d) adeguatezza delle terapie antibiotiche;

3. Descrivere la casistica dei pazienti inclusi nello studio e dei trattamenti ricevuti.

4. Descrivere fattori psicosociali, culturali, professionali, organizzativi che influenzano la gestione delle infezioni e l'utilizzo degli antibiotici e come la pandemia di SARS-CoV-2 ha influenzato gli stessi.

Le indagini andranno ad esplorare l'ambito professionale (gestione delle professionalità e loro interazioni) e organizzativo (funzionamenti organizzativi ospedalieri e di reparto) attraverso la raccolta di esperienze, narrazioni, pensieri, dimensioni emotive. Attraverso le suddette indagini si cercherà pertanto di:

- 4.1 identificare i possibili fattori che possono compromettere, o al contrario facilitare, i processi decisionali implicati nella cura antibiotica;
- 4.2 studiare la variabilità dei risultati clinici tra i centri partecipanti in relazione ai fattori identificati al punto precedente.

3. Disegno dello Studio

Studio osservazionale di coorte retrospettivo, multicentrico, no-profit, condotto in 10 Terapie Intensive italiane afferenti alla rete GiViTI che già utilizzano la cartella clinica elettronica MargheritaTre integrata con il sistema informativo ospedaliero di laboratorio. Lo studio viene inoltre integrato con una ricerca di tipo qualitativo nella quale verrà coinvolto il personale sanitario che gestisce le infezioni in TI.

Lo studio si articolerà in due fasi:

1. La prima fase prevede l'analisi dei dati, da gennaio 2019 a febbraio 2021, già presenti all'interno della cartella clinica elettronica MargheritaTre e la creazione di report relativi ai primi due obiettivi riportati nel paragrafo 2.

Contemporaneamente, per la parte qualitativa, alcuni esperti in metodologia della ricerca sociale realizzeranno interviste semi-strutturate e focus group (gruppi di discussione), e somministreranno un questionario per le valutazioni necessarie al quarto obiettivo dello studio.

2. La seconda fase dello studio prevede invece la restituzione ai centri partecipanti dei risultati ottenuti, attraverso visite sul campo da parte di chi ha condotto le analisi quantitative e

qualitative, con l'obiettivo di migliorare le strategie di gestione delle infezioni e di utilizzo degli antibiotici in TI.

Una volta che entrambe le fasi saranno terminate per ognuno dei centri partecipanti, verrà organizzato un incontro in plenaria conclusivo del progetto al fine di condividere le diverse esperienze vissute e i possibili processi di cambiamento realizzabili all'interno dei centri.

4. Centri Partecipanti

Lo studio verrà condotto in 10 Terapie Intensive italiane afferenti alla rete GiViTI e che già utilizzano la cartella clinica elettronica MargheritaTre integrata al sistema informativo ospedaliero di laboratorio. Si rimanda al documento "Lista centri partecipanti" per l'elenco completo delle Terapie Intensive coinvolte.

5. Popolazione dello Studio

5.1 Criteri di inclusione

Pazienti ricoverati in TI dall'1 gennaio 2019 al 28 febbraio 2021.

5.2 Criteri di esclusione

Pazienti con età < 16 anni.

6. Durata dello Studio

Il progetto ha durata di 12 mesi dal momento dell'approvazione del Comitato Etico competente.

7. Analisi Statistica

In primo luogo verrà calcolata la probabilità che si sviluppino in TI polmoniti batteriche in pazienti COVID-19. Verranno prima di tutto analizzate le prescrizioni antibiotiche in termini di logica prescrittiva, tipo di antibiotico e durata della somministrazione e, sulla base di questi risultati, verrà quindi costruito un modello di Cox con covariate tempo-dipendenti che si adatteranno alla condizione clinica del paziente, agli antibiotici prescritti e alla durata delle diverse terapie.

In secondo luogo, per ciascuno dei sottogruppi di pazienti elencati al punto 2 del paragrafo Obiettivi verranno calcolati nove endpoint quantitativi:

1. Percentuale di MDR

È il rapporto tra il numero di pazienti con almeno un'infezione causata da batteri MDR [Magiorakos, A-P., et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection* 18.3 (2012): 268-281] e il totale di pazienti infetti.

2. Mediana della durata della terapia empirica e della profilassi antibiotica

Le curve di Kaplan-Meier saranno sviluppate al fine di valutare la durata delle terapie empiriche e delle profilassi, censurando i pazienti dimessi con terapie in corso.

3. Percentuale di trattamenti antibiotici inappropriati per sede

È il rapporto tra il numero delle terapie antibiotiche inappropriato e il totale delle terapie antibiotiche prescritte. Una terapia antibiotica verrà definita inappropriata per sede quando la molecola non raggiunge la sede dell'infezione per cui è stata somministrata.

4. Percentuale di terapie inappropriato per germe

È il rapporto tra il numero di terapie antibiotiche inappropriato e il totale delle terapie antibiotiche prescritte. L'antibiotico prescritto non è appropriato per germe se i batteri isolati ne risultano resistenti intrinsecamente o resistenti dall'antibiogramma [Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. *EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clinical microbiology and infection* 19.2 (2013): 141-160].

5. Pressione antibiotica complessiva

È il rapporto tra il numero di giorni con somministrazione di antibiotico e il numero totale di giorni di degenza.

6. Numero di cambiamenti di antibiotici tra terapia empirica e mirata

Numero di volte in cui i farmaci antibiotici somministrati in terapia mirata differiscono (aggiunti, rimossi o sostituiti) rispetto alla precedente terapia empirica.

7. Numero di cambiamenti di antibiotici nella terapia empirica

Numero di volte in cui i farmaci antibiotici somministrati in terapia empirica vengono modificati.

8. Media del numero di giornate di degenza in TI

9. Mortalità in TI e ospedaliera

Per confrontare le percentuali, la media e le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier verranno applicati rispettivamente il test del chi quadrato, il test di Wilcoxon della somma dei ranghi e il test dei ranghi logaritmici.

I dati clinici, relativi ai pazienti inclusi nello studio e ai diversi trattamenti utilizzati, verranno inoltre analizzati con le più comuni statistiche descrittive. In particolare, per le variabili nominali e continue verranno impiegate media, mediana, intervalli interquartili e deviazione standard.

Infine, i materiali raccolti tramite questionari, interviste semi-strutturate e focus group verranno analizzati attraverso l'impiego di differenti metodologie proprie della ricerca sociale. Da un lato si procederà con una serie di analisi del contenuto dei documenti prodotti. Dall'altro lato verranno impiegati metodi di rielaborazione statistica dei risultati che mettano in luce gli aspetti individuali e interprofessionali degli intervistati. Particolare attenzione verrà prestata alla dimensione temporale sottostante ai dati raccolti. In tal senso verranno quindi confrontati i vissuti individuali e le esperienze organizzative nei diversi periodi temporali (anni 2019/2020; prima e seconda ondata pandemica).

8. Considerazioni Sulla Dimensione del Campione

Per lo sviluppo del modello di Cox

Da un'analisi preliminare si è evidenziato che ciascun reparto coinvolto nello studio ha ricoverato circa 130 pazienti COVID-19 in un anno. Si è stimato inoltre che circa il 10% dei pazienti COVID-19 ricoverati sviluppa una polmonite batterica durante la degenza. In queste condizioni, è sufficiente un sample size di circa 1300 pazienti per identificare fattori di rischio con incidenza del 10% e HR di 2. Di conseguenza il numero di centri coinvolti è sufficiente a poter identificare effetti di tale entità.

Con questo sample size si possono inoltre individuare fattori di rischio con HR di 1.65 e 1.61 se la loro incidenza sale a 30% e 50% rispettivamente.

Per l'identificazione di una significativa differenza della percentuale di germi multiresistenti

Dall'analisi preliminare già citata nel Quadro generale, si è stimato che la percentuale di infezioni batteriche dovute a batteri MDR nel periodo febbraio-maggio 2020 è aumentato da 35% a 45% rispetto agli stessi mesi del 2019. Per riuscire a rilevare una differenza di questa entità tra due gruppi della stessa dimensione, è necessario un sample size di 376 pazienti per ciascun gruppo. Facendo riferimento all'obiettivo 2.1, nell'anno 2020 ciascuno dei centri coinvolti ha ricoverato circa 40 pazienti non COVID-19 con polmoniti batteriche. Nell'anno precedente gli stessi centri hanno ricoverato in totale circa 520 pazienti con polmonite batterica. Pertanto il numero di centri arruolati è sufficiente a rilevare la differenza prevista.

9. Gestione dei Dati

9.1 Raccolta dati: MargheritaTre

Per lo studio saranno utilizzati i dati già registrati all'interno della cartella clinica elettronica MargheritaTre dal 1 gennaio 2019 al 28 febbraio 2021, secondo i criteri di inclusione ed esclusione sopra riportati.

Le tipologie di dati che verranno utilizzate per lo studio sono le seguenti:

- data di ammissione e dimissione dalla TI;
- parametri vitali;
- anamnesi prossima e remota;
- diagnosi di infezione;
- dati sugli esami di laboratorio;
- dati relativi alle terapie antibiotiche somministrate;
- procedure e trattamenti;
- mortalità del paziente in TI e ospedaliera.

I dati della cartella clinica MargheritaTre verranno criptati e inviati ad un server dedicato presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS. Nessun dato che permette l'identificazione diretta del paziente verrà trasferito, anche grazie al fatto che l'architettura della cartella clinica elettronica prevede la separazione fra il database contenente le informazioni cliniche e quello contenente le informazioni anagrafiche. Quest'ultimo non verrà quindi mai acceduto nella fase di estrazione dei dati necessari allo studio. Ogni record inserito nelle tabelle del database con informazioni cliniche è riferito a un codice identificativo progressivo interno alla cartella clinica elettronica, univoco per ciascun ricovero e non derivato da informazioni anagrafiche. I dati saranno quindi trasferiti in forma pseudonimizzata.

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, responsabile per la durata dello studio della gestione e analisi dei dati raccolti, si impegna a garantirne corretta tutela in termini di protezione dei dati, in accordo con il regolamento europeo 2016/679 per la protezione dei dati conosciuto come GDPR.

9.2 Raccolta dati: parte qualitativa

Per lo studio saranno sviluppati questionari online *ad hoc* e saranno progettate interviste semi-strutturate e focus group da dedicare al personale sanitario coinvolto nella gestione delle infezioni.

I questionari online saranno resi disponibili sulla piattaforma GiViTI denominata GivitiWeb (<https://givitiweb.marionegri.it/>), a cui il personale sanitario potrà avere accesso. Le interviste e i focus group verranno invece registrati per consentire agli esperti l'analisi dei dati così raccolti.

Gli aspetti che si intende indagare sono i seguenti:

- Aspetti soggettivo-individuali
- Aspetti culturali-relazionali
 - Processi decisionali (consolidati e nuovi)
 - Partecipazione e relazione tra ruoli professionali
 - Dimensioni di comunicazione tra ruoli e funzioni
 - Fattori ostacolanti/facilitanti il processo di lavoro
- Aspetti organizzativi
 - Struttura e gestione ospedaliera e di reparto
 - Epidemiologia dell'ospedale / germi MDR

Ciascuno degli aspetti indagati verrà analizzato, ove possibile, confrontando i seguenti periodi temporali:

- anno 2019 con anno 2020
- prima ondata (febbraio 2020 – luglio 2020) con seconda ondata pandemica (ottobre 2020 – febbraio 2021)

10. Conservazione dei dati

Tutte le informazioni utilizzate e raccolte per lo studio saranno protette da procedure rigorose che vietino la diffusione di dati ad altri soggetti non espressamente autorizzati.

I dati verranno conservati presso l'Istituto di Ricerca Farmacologiche Mario Negri IRCCS per un periodo pari a 20 anni.

11. Aspetti Amministrativi

11.1 Copertura assicurativa

Data la natura osservazionale dello studio, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

11.2 Finanziamenti dello studio

Questo studio sarà finanziato da MSD INVESTIGATING FOR LIFE. In particolare, il presente progetto, presentato nell'ambito dell'“Investigator Studies Program (MISP): Antimicrobial Stewardship” dal titolo “Antibiotic use during SARS-CoV-2 pandemic”, è stato ammesso a finanziamento per un importo totale di € 64.000,00. Tali fondi saranno disponibili presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per la gestione del progetto e per l'attività di ricerca svolta.

12. Considerazioni Etiche

Il Promotore assicura che lo studio sarà condotto in piena conformità a quanto stabilito dalla normativa internazionale [Dir. EU 2001/20/EC] e dal suo recepimento nazionale [DM 15 Luglio 1997; D.Lvo 211/2003; D.L.vo 200/2007] in merito alla sperimentazione clinica ed ai principi della Dichiarazione di Helsinki allo scopo di assicurare la massima protezione dei soggetti coinvolti. Il Promotore si impegna affinché lo studio sia condotto in conformità a quanto scritto in questo protocollo e alle Good Clinical Practices (GCP). Il Promotore si impegna alla tutela dei dati personali dei soggetti coinvolti nello studio secondo quanto stabilito in materia dalla normativa nazionale [DL. 196/2003].

Il Promotore fornirà al Comitato Etico di riferimento il protocollo di studio ed ogni altro documento correlato allo studio. L'approvazione del Comitato Etico dovrà essere ottenuta prima dell'inizio di qualunque procedura correlata allo studio. Qualora nel corso dello studio, si rendessero necessarie variazioni al protocollo di studio, il Promotore presenterà al Comitato Etico di riferimento adeguata richiesta di emendamento al protocollo, la cui approvazione seguirà le procedure stabilite dal regolamento dello stesso Comitato Etico.

12.1 Consenso al trattamento dei dati personali dei pazienti

Essendo uno studio osservazionale di coorte retrospettivo, non è previsto alcun coinvolgimento diretto dei pazienti. Verranno utilizzate solo informazioni già in possesso delle Terapie Intensive che utilizzano la cartella clinica elettronica MargheritaTre.

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, responsabile del coordinamento e delle analisi, analizzerà dati pseudonimizzati e per i soli scopi definiti da questo protocollo. L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS garantirà la corretta tutela dei dati, in accordo con il regolamento europeo 2016/679 per la protezione dei dati (conosciuto come GDPR).

In accordo al "Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101" del 5 giugno 2019 del Garante per la Protezione dei Dati Personali, non sarà necessario ottenere il consenso informato dei pazienti. Trattandosi infatti di dati clinici relativi a pazienti già dimessi (studio retrospettivo), risulterebbe particolarmente gravoso richiedere il consenso a posteriori alla partecipazione al progetto e al

trattamento dei dati personali. In tale situazione il suddetto provvedimento del Garante prevede un'esimente di tipo organizzativo:

«2. motivi di impossibilità organizzativa riconducibile 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, nel caso 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)».

12.2 Consenso al trattamento dei dati personali del personale sanitario

In ottemperanza alle disposizioni di legge in materia di trattamento dei dati personali (decreto legislativo 196/03 e Regolamento UE 2016/679), Il personale sanitario coinvolto nella parte qualitativa verrà informato circa le modalità di trattamento dei dati raccolti nel corso dello studio, nonché l'identità del titolare del trattamento stesso. Verrà loro chiesto il consenso scritto ad utilizzare i suddetti dati secondo quanto previsto dalla legge.

13. Proprietà dei Dati e Divulgazione dei Risultati

13.1 Proprietà dei dati

Ogni centro partecipante sarà proprietario dei dati generati presso la propria struttura. L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, responsabile della conduzione dello studio e dell'analisi dei dati, utilizzerà i dati dei pazienti opportunamente pseudonimizzati unicamente agli scopi indicati nel presente protocollo. L'Istituto non potrà trasmettere a terzi i dati dello studio senza l'autorizzazione scritta dei centri partecipanti.

13.2 Divulgazione dei risultati

I dati dello studio saranno resi disponibili attraverso report personalizzati per singolo centro partecipante e report di fine studio. I risultati saranno presentati durante a convegni e pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali nel rispetto e nella salvaguardia dell'anonimato dei pazienti arruolati.

14. Organizzazione dello Studio

Il Promotore dello studio è l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Villa Camozzi – 24020 Ranica (BG). L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS è responsabile della conduzione dello studio, dell'analisi dei dati, e si configura come Titolare del trattamento. Ciascun centro partecipante al progetto di ricerca è Titolare dei dati generati presso la propria struttura.

15. Bibliografia

1. Gruppo della Sorveglianza COVID-19. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia: rapporto basato sui dati disponibili al 27 gennaio 2021. Roma, Italia: Istituto Superiore di Sanità; 2020
2. Alberta Health Services, COVID-19 Scientific Advisory Group, 2020, COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid - Response Report
3. Luyt Charles-Edouard, et al. Gestione degli antibiotici nell'unità di terapia intensiva. *Critical care* 18.5 (2014): 480
4. Magiorakos, A-P., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection* 18.3 (2012): 268-281
5. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology and infection* 19.2 (2013): 141-160