



THEME HEALTH
FP7-HEALTH-2011-2.2.1-1

CREACTIVE

(Collaborative REsearch on ACute Traumatic brain Injury in intensiVe care medicine in Europe)

Studio osservazionale sull'epidemiologia e l'assistenza ai pazienti con trauma cranico (TBI) ricoverati nei reparti di terapia intensiva - Obiettivi e metodologia

Progetto Collaborativo

Coordinatore: **Dr. Guido Bertolini**

Istituzione: **IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri**

Durata: **60 mesi**

Participant no.	Participant legal Name	Country
1 (Coordinator)	IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"(GiViTI)	Italia
2	Semmelweis University Budapest	Ungheria
3	Medical University of Warsaw	Polonia
4	General Hospital Novo Mesto	Slovenia
5	Univerzitetni Klinikni Center Ljubljana	Slovenia
6	UNRF - SGUL Medical School University of Nicosia	Cipro
7	Ben Gurion University of the Negev	Israele
8	University of Crete Medical School - University Hospital of Heraklion	Grecia
9	Orobix Srl	Italia

Glossario dei termini

TERMINE	DEFINIZIONE
TBI	Traumatic Brain Injury
TI	Reparti di terapia intensiva
CER	Comparative Effectiveness Research
CDE	Common Data Elements
MS	Member State

1 Obiettivi

1.1 Obiettivi del progetto

Il trauma cranico (TBI) si definisce come un'alterazione della funzione cerebrale o altra evidenza di patologia cerebrale, causata da una forza esterna [1]. E' la prima causa di morte e di disabilità nelle persone sotto i 45 anni. Il TBI può essere di grado lieve, moderato o grave, in base al livello di coma, di perdita o alterazione della coscienza, della presenza e durata di amnesia post traumatica e dei risultati della diagnostica per immagini [2]. A differenza dei pazienti con TBI lieve, la maggior parte dei pazienti con TBI moderato e praticamente tutti quelli con TBI grave che raggiungono l'ospedale vengono ricoverati in terapia intensiva (TI). Sebbene rappresentino solo il 20% del totale, questi pazienti rendono conto del maggior peso assistenziale associato alla malattia. Si stima che il trauma cranico comporti una disabilità permanente nel 10% dei pazienti con TBI lieve, nel 66% dei casi con TBI moderato e nel 100% di quelli con TBI grave [3-5]. Inoltre, si stima che la mortalità ospedaliera a sei mesi nei pazienti con TBI lieve è inferiore al 5%, passando al 21% nei pazienti moderati e al 46% nei casi gravi [6]. Considerate queste premesse la terapia intensiva si trova in una posizione ideale per verificare e monitorare in modo adeguato il grosso del carico della malattia, per identificare e valutare gli interventi clinici più efficaci e per riconoscere l'eccellenza nella gestione del TBI. In aggiunta si possono ricoverare in TI anche i pazienti con TBI lieve, nei casi in cui il ricovero sia stato dovuto ad altre condizioni (politraumatismi, insufficienza di organo, comorbidità importanti ecc.).

Attraverso un finanziamento della Commissione Europea (PHEA 2007331), si è di recente instaurata una rete di TI in Europa, denominata PROSAFE. Al momento è costituita da cinque Stati Membri (Italia, Polonia, Ungheria, Slovenia e Cipro) e di un Paese associato (Israele), che raccolgono dati di alta qualità su tutti i pazienti critici ricoverati in TI [7]. Il finanziamento originale è terminato di recente ma il Consorzio ha continuato comunque a raccogliere e ad analizzare dati. La Grecia è entrata a fare parte del Consorzio, diventando il sesto Stato Membro. La missione di PROSAFE è di promuovere la sicurezza dei pazienti e di migliorare la qualità della cura allo scopo di ridurre in modo significativo i tassi di mortalità osservata, le complicanze e la disabilità grave. Il Consorzio è coordinato dal Gruppo GiViTI (Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), che ha una lunga esperienza nella ricerca collaborativa [8-16], iniziata nel 1991. Nel 2011, 225 TI, per lo più di origine italiana, hanno aderito al progetto PROSAFE, reclutando un totale di 73.163 pazienti. Di queste TI, 180 hanno ricoverato almeno un paziente con TBI, per un totale di 3.399 casi [7]. Nel 2012 le TI iscritte a PROSAFE erano 294. Di queste, oltre cento (81 in Italia, 6 in Ungheria, 7 in Israele, 5 in Polonia, 4 in Slovenia, 3 in Grecia e 1 in Cipro) hanno dato la loro adesione alla raccolta di dati specificatamente sul TBI. Uno dei primi compiti è quello di organizzare una campagna intensiva di reclutamento, nel corso del primo anno del progetto, in modo di aumentare la rappresentatività di ogni singolo paese. In base a queste statistiche, la rete prevede di reclutare nell'arco di quattro anni almeno 7.000 e fino a circa 9.000 pazienti con TBI moderato o grave. Tali stime si basano su cifre reali e non su calcoli teorici e si possono pertanto considerare molto affidabili e una garanzia di successo del progetto.

Uno dei simboli del Consorzio PROSAFE è la margherita (composta di un Core e diversi Petali). Il Consorzio PROSAFE raccoglie un set di dati comuni su tutti i pazienti critici (il Core della margherita) prevedendo la possibilità di aggiungere dei "Petali" ovvero degli ulteriori set di dati al Core. Il Consorzio ha già sviluppato un Petalo per il trauma cranico e nel dicembre del 2012 ha iniziato la raccolta di dati in un sottogruppo di TI. Tale Petalo TBI comprende già gran parte *Common Data Elements* (CDE) approvati dall'*International Initiative for Traumatic Brain Injury* (InTBIR). In linea con la politica generale del Consorzio, si prevede l'aggiornamento annuale del modello prognostico per pazienti con TBI, da utilizzare come punto di riferimento per la valutazione della qualità dell'assistenza nelle singoli TI [17,18]. Il lavoro già realizzato farà ridurre in modo significativo i costi del progetto per quanto riguarda lo sviluppo del software e il reclutamento di centri partecipanti. Il Consorzio si impegnerà ad aumentare ulteriormente il numero di TI nei singoli Paesi.

Entrare a far parte dell'iniziativa di collaborazione promossa dall'InTBIR permetterà al Consorzio di crescere ulteriormente e di validare l'attuale Petalo-TBI allo scopo di caratterizzare meglio questi pazienti in Europa, di identificare centri di eccellenza nella gestione di pazienti con TBI e di contribuire alla determinazione degli interventi clinici più efficaci. Tutti i CDE relativi al TBI verranno raccolti assieme ad altre voci necessarie allo sviluppo di un modello prognostico dedicato. E' essenziale sviluppare un simile modello anche per poter inferire sull'efficacia degli interventi a partire da studi non-randomizzati [19]. Ciò deriva dalla necessità di aggiustare per le differenze di severità tra pazienti che ricevono o meno determinati interventi nella pratica quotidiana.

Nella pratica clinica, si riconosce sempre di più l'importanza di avere a disposizione indici affidabili sia di prognosi dei pazienti sia di predisposizione a complicanze, in modo particolare per le condizioni acute, dove occorre prendere decisioni velocemente e spesso in presenza di pochi elementi. Purtroppo nel campo del TBI si sa poco in questo senso.

A questo scopo si raccoglieranno e si analizzeranno campioni biologici prelevati da un sottogruppo esteso e molto rappresentativo di pazienti TBI, reclutati nel presente studio. Si valorizzeranno le infrastrutture (la biobanca) e l'esperienza consolidata (in biomarcatori biochimici e genetici) già esistenti in quest'area presso l'istituto coordinatore [20-25].

Data l'esistenza della rete, delle infrastrutture e dell'attuale interesse nel TBI, il Consorzio PROSAFE potrà garantire la raccolta di dati di alta qualità da parte di 7 paesi e di mantenere questa attività di ricerca oltre il termine del progetto. Queste tre essenziali condizioni contribuiranno a dare un ruolo chiave all'Europa nel successo dell'iniziativa InTBIR.

Pertanto gli obiettivi dello studio sono di:

- **consolidare la rete**, basata sul preesistente consorzio PROSAFE, attraverso la realizzazione di un database open source per la raccolta di dati su pazienti con TBI di grado da moderato a grave;
- **descrivere l'epidemiologia** del TBI da moderato a grave in 7 paesi;
- **condividere i dati** e realizzare un database compatibile con le indicazioni proposte dall'iniziativa InTBIR;
- **costruire un modello prognostico** basato su misure di outcome appropriate di breve e di lungo termine;
- identificare gli **interventi clinici più efficaci** per il trattamento ottimale di pazienti con TBI;
- identificare i **centri di eccellenza** nel trattamento di questi pazienti
- instaurare una collaborazione con un **biobanca** per la conservazione e l'analisi di campioni biologici prelevati da un sottogruppo selezionato di pazienti con TBI, allo scopo di identificare eventuali markers prognostici e predisposizioni genetiche alle complicanze o agli esiti di trauma cranico.

Le caratteristiche essenziali dello studio CREATIVe

Numero del progetto:

602714

Acronimo del progetto:

CREACTIVE

Tipo di studio:

Studio osservazionale prospettico

Area di malattia:

Trauma cranico

Setting:

Multinazionale

Numero di centri partecipanti:

110

Numero previsto di pazienti da reclutare:

7.000

Gruppi speciali:

Saranno inclusi bambini e pazienti anziani

Registro previsto per l'iscrizione dello studio e per la pubblicazione di risultati:

clinicaltrial.gov

Durata dello studio:

Ottobre 2013 – Settembre 2018

1.2 Progressi attesi oltre l'attuale stato dell'arte

1.2.1 L'armonizzazione dei dati e la rappresentatività dei pazienti con TBI

Oggigiorno in Europa la conoscenza dell'epidemiologia del TBI, il suo impatto sugli esiti a lungo termine dei pazienti e la variabilità degli approcci terapeutici sono tutt'altro che soddisfacenti. Attualmente i dati inclusi nei registri esistenti provengono da strutture di assistenza altamente specializzate e le metodologie di raccolta e di formattazione delle informazioni risultano molto eterogenee [26, 27]. Considerato che gran parte dei pazienti con TBI viene ricoverata in centri non specializzati, i dati raccolti non rispecchiano il quadro completo.

La collaborazione InTBIR ha cercato di superare questo problema attraverso un'iniziativa di armonizzazione della raccolta dei dati a livello europeo e nordamericano per mezzo della creazione di un registro di pazienti basato su dati comuni concordati. Il nostro Consorzio propone di contribuire a questo sforzo con la raccolta di dati in 7 paesi, specificatamente nell'area del TBI di grado moderato a grave e di coinvolgere non solo strutture altamente specializzate, che comporterebbe un importante errore di selezione, ma anche da TI, per adulti e pediatriche, di piccoli nosocomi di periferia e di ospedali clinicizzati e non, in modo di coprire l'intera gamma di strutture di assistenza per pazienti con TBI di grado moderato-severo di ogni età. L'allargamento della raccolta dei dati migliorerà la fattibilità di uno studio di Ricerca Comparativa di Efficacia.

1.2.2 Misure di outcome centrate sul paziente

L'impatto del TBI non si può misurare con la sola mortalità, data l'importanza delle invalidità causate da questa condizione. Pertanto il Consorzio cercherà la collaborazione di noti esperti della neuro-riabilitazione post traumatica per stabilire il follow-up di pazienti nella fase post acuta. Insieme si redigerà la valutazione qualitativa da eseguire a sei mesi dal trauma. Il follow-up dei pazienti non fa parte della pratica routinaria nella grande maggioranza dei centri partecipanti al progetto; sarà quindi necessario mobilitare delle risorse specifiche in questo senso. I dati di follow-up sia qualitativi che quantitativi verranno raccolti in ciascun paese dall'operatore sanitario ritenuto più appropriato (a seconda della tipologia e dell'età del paziente). Tale raccolta completerà il quadro degli esiti a lungo termine e delle invalidità dovute al TBI.

I pazienti pediatrici meritano un approfondimento specifico in quanto le misure di esito post TBI sono di difficile valutazione in questa fascia di età. La maggior parte degli strumenti utilizzati per la valutazione nella fase post traumatica richiede la collaborazione del paziente. Ciò può costituire un problema nei bambini e per lo più si è costretti a fare affidamento su informazioni fornite da terzi (genitori, tutori, insegnanti ecc). La qualità dei dati raccolti con questi strumenti varia a seconda della fascia di età e dello studio, mettendo in discussione la loro validità. Sarebbe molto utile aggiungere una dimensione obiettiva agli strumenti già esistenti. La prevalenza di disturbi del sonno nelle persone con TBI risulta molto alta, ma la condizione non viene sempre riconosciuta. Circa il 46% di tutti i pazienti con TBI cronico è affetto da disturbi del sonno. Tali disturbi comprendono l'apnea (il 23% di tutti i pazienti con il TBI), l'ipersonnia post traumatica (11%), la narcolessia (6%) e movimenti periodici degli arti (7%) [28]. Questi sintomi si correlano con alcuni dei criteri del DSM-IV per il Disturbo da Stress Post-Traumatico (PTSD), che è un predittore di esito sfavorevole. Dormire male può aver un impatto avverso sulla cognizione, l'attenzione e la capacità di giudizio. Si è dimostrato che nelle persone con TBI, il sonno disturbato può ritardare il lavoro e i progressi nella riabilitazione ed è associato ad un peggioramento nei punteggi di valutazione della qualità della vita. L'elevata prevalenza di disturbi del sonno post traumatici, la loro correlazione con il PTSD e la possibilità di misurare il disturbo attraverso la polisonnografia, potrebbero dimostrare l'utilità di quest'ultima tecnica nella valutazione dell'esito post traumatico. Tham et al [29] hanno studiato 729 bambini post TBI, confrontando il loro esito con un gruppo di controllo di bambini sottoposti ad intervento chirurgico di tipo ortopedico. Lo studio ha valutato il ritmo del sonno attraverso la polisonnografia e gli esiti comportamentali e dello sviluppo attraverso dei test psicosociali standard. I risultati principali hanno mostrato che i disturbi del sonno erano predittori di un peggioramento degli esiti psicosociali e comportamentali nei pazienti post-traumatici ma non nel gruppo di controllo. Anche se i risultati dello studio hanno mostrato che i disturbi del sonno consentono di predire in modo significativo un peggioramento delle capacità comunicative e dell'autogestione, gli autori hanno sottolineato la necessità di condurre ulteriori studi per meglio comprendere il nesso tra i disturbi del sonno e l'esito funzionale post traumatico nei bambini. Lo studio CREACTIVE è un'ottima occasione per studiare i disturbi post TBI in questa fascia di età.

1.2.3 Lo sviluppo di affidabili modelli prognostici per valutare l'efficacia degli interventi clinici e per identificare l'eccellenza e le migliori pratiche.

Negli studi non randomizzati, l'uso di dati crudi per confrontare gli esiti tra sottogruppi (es. pazienti sottoposti o meno ad un determinato intervento, ricoverati in un centro piuttosto che in un altro) è un approccio che presenta importanti errori sistematici per la presenza di fattori confondenti [30]. Nella quotidianità per esempio, i pazienti sottoposti ad un determinato trattamento sono diversi di quelli che non lo ricevono, proprio a causa della mancanza di indicazioni al trattamento stesso, ma anche in funzione della disponibilità di risorse ed altri fattori. Quindi per

confrontare gli esiti negli studi non randomizzati in modo corretto è obbligatorio sviluppare un modello matematico in grado di aggiustare per i fattori confondenti [30].

Nel campo della medicina critica, si tende ad utilizzare la mortalità quale esito principale. Negli ultimi tre decenni si sono realizzati diversi modelli prognostici di mortalità che permettono di fare aggiustamenti. Purtroppo alcuni problemi hanno inficiato lo sviluppo di un affidabile modello prognostico globalmente utilizzabile. Innanzitutto, implementare un sistema di punteggio sviluppato in un determinato contesto geografico e socio economico in un'area diversa produce errori nelle stime di mortalità in quanto le variabili non misurate e sensibili al contesto possono influenzare il peso dei fattori prognostici inclusi nel modello stesso [17]. Secondo, lo sviluppo di modelli prognostici è così complesso che una volta realizzati, ci vogliono anni per il loro aggiornamento. Attualmente, si continua ad utilizzare delle scale di gravità costruite molti anni fa, quali SAPS II, APACHE II, PIM2 e PRISM2, per citarne quelle più generali. Ciò genera un errore sistematico legato al tempo e dovuto al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria e alle modifiche nel case mix nel corso degli anni, di cui il modello non può tener conto [18]. Infine la validità interna delle scale di gravità attualmente in uso non è mai stata verificata in sottogruppi importanti e quindi non si può escludere la miscalibrazione del modello [18]. Di conseguenza, il potere predittivo deteriora nel momento in cui si applicano i punteggi di gravità a popolazioni con casistiche diverse rispetto al campione sul quale il modello si basa, e in anni differenti da quello di sviluppo.

Il Consorzio PROSAFE ha superato questi problemi attraverso: lo sviluppo di un modello prognostico che tiene conto delle risorse disponibili in TI (es. il rapporto medico/paziente; il tasso di occupazione dei posti letto; il PIL-PPA pro capite, ecc.), assieme alle condizioni del paziente (es. le comorbidità, la Glasgow Coma Scale, le insufficienze d'organo, le patologie acute), per ridurre al minimo l'errore dovuto a variabili sensibili al contesto; la creazione di un nuovo modello ogni anno per evitare l'errore legato al riferimento temporale; la generazione di un modello che calibra bene non solo nel suo insieme ma anche in ogni sottogruppo identificato dalle variabili incluse nel modello (es. shock settico, stato chirurgico, sesso). Si è ottenuto tutto ciò per mezzo di uno strumento statistico creato ad hoc: la Banda di calibrazione [31].

Tale strumento sarà di particolare rilevanza per il TBI, un campo ove nel 2006, secondo una rassegna sistematica, i modelli prognostici risultavano ancora inadeguati [32]. Di recente si è sviluppato un nuovo modello, che tuttavia ha dimostrato una scarsa calibrazione quando applicato ad un campione indipendente [33]. Al momento quindi non esistono sistemi di valutazione affidabili degli esiti del TBI. Inoltre, per meglio valutare l'outcome in questo campo, si terrà in considerazione non solo la mortalità ma anche l'invalidità attraverso un follow-up a sei mesi dall'evento traumatico. Ciò complica ulteriormente il quadro e richiede una metodologia ancora più sistematica. L'applicazione delle competenze del Consorzio PROSAFE al set di dati per il TBI assicurerà il necessario approccio sistematico.

1.2.4 L'efficacia degli interventi clinici nel trattamento del TBI.

I principali obiettivi della gestione di pazienti con TBI di grado moderato-grave sono (a) il mantenimento in vita nonostante il danno tissutale primario, (b) la protezione del cervello dal danno neuronale secondario e (c) la prevenzione del danno secondario in altri organi, che può portare alla sindrome da disfunzione multiorgano [1]. Tra i meccanismi patofisiologici che influenzano l'esito di questi pazienti si contano l'edema cerebrale, l'aumento della pressione intracranica, la iper/ipotensione, l'ipossia, l'ischemia cerebrale, l'ipercapnia, la dis-regolazione della temperatura, l'iper/ipoglicemia (periferica o regionale), l'iper/iponatremia, le crisi epilettiche, la sepsi, ecc. Alcuni interventi intesi a gestire questi disturbi sono stati oggetto di controversia, dovuta per lo più alla mancanza di trial controllati randomizzati (RCT).

L'analisi dei dati provenienti da questo registro metterà a disposizione nuove conoscenze su una serie di interventi, quali l'utilizzo del monitoraggio della pressione intracranica, la craniectomia decompressiva, la ipotermia e la programmazione tempestiva della riabilitazione.

Tutto ciò aumenterà le nostre conoscenze e fornirà raccomandazioni per la comunità scientifica, per i politici e per le case farmaceutiche e biomediche sull'orientamento della ricerca e delle analisi future, ivi compresi gli RCT, che permetteranno di rispondere a specifiche domande.

1.2.5 Identificazione di TI di eccellenza e di quelle che lavorano in modo subottimale, allo scopo di determinare e di condividere le migliori pratiche.

Tra gli indicatori più citati nella letteratura sulla valutazione della qualità dell'assistenza vi è il Rapporto di Mortalità Standardizzato (lo Standardized Mortality Ratio, SMR), che rappresenta il rapporto tra il numero di decessi osservati e il numero di decessi attesi in un determinato sottogruppo, rispetto alla popolazione di riferimento [30]. Se si utilizza un modello prognostico come riferimento e lo si applica ai centri che hanno composto il campione di sviluppo, gli SMR saranno distribuiti attorno a 1. Tuttavia, alcuni centri si discosteranno in modo statisticamente significativo da 1, nelle due diverse direzioni. Ciò indica che i loro risultati sono dovuti non a variazioni casuali ma a prestazioni potenzialmente diverse. Inoltre, gli SMR che non si discostano in modo significativo da 1 possono nascondere differenze statisticamente significative dalla popolazione di riferimento in particolari categorie di rischio (es. pazienti a basso rischio di mortalità) o in particolari sottogruppi (es. pazienti con infezione). La Banda di calibrazione fornisce invece queste informazioni in modo dettagliato [16, 31]. L'utilizzo di tale strumento permetterà, da un lato,

l'identificazione di centri con le migliori prestazioni nel trattamento del TBI e, dall'altro lato, quelli con risultati inferiori alle attese.

Tale analisi si basa su due obiettivi. Il primo è quello di identificare i fattori che determinano gli risultati ottimali (es. l'organizzazione della TI o dell'ospedale, l'esistenza di competenze specifiche di alto livello). Il secondo è quello di promuovere la collaborazione tra le TI che lavorano bene e quelle che devono migliorare le competenze nel trattamento del TBI. L'obiettivo si realizzerà per mezzo di campagne educative mirate e attraverso l'organizzazione di fellowship per scambiare le migliori pratiche.

In seguito si monitorerà l'effetto dell'implementazione di ciascun intervento correttivo all'interno dei centri poco performanti utilizzando la stessa metodologia.

1.2.6 Valutazione dell'importanza prognostica dei biomarkers e della predisposizione genetica.

I danni subiti in seguito ad eventi traumatici sono la conseguenza di due meccanismi distinti e parzialmente indipendenti, ovvero il danno primario e quello secondario [34]. Il primo è direttamente causato dall'impatto traumatico, mentre il secondo è regolato da una complessa serie di processi cellulari e di cascate biochimiche che avvengono nei primi momenti del trauma e possono continuare per molti giorni. I risultati più critici del danno secondario sono la progressione della lesione emorragica e/o l'edema citotossico e vasogenico (l'infiammazione del cervello) che può portare ad un aumento della pressione intracranica. Considerato che questa è causa del maggior numero di morti per TBI in ospedale [34], lo scopo principale del trattamento nella fase acuta del TBI è il controllo e l'abbassamento della pressione intracranica [35].

E' quindi fondamentale caratterizzare meglio la progressione delle lesioni emorragiche e dell'edema cerebrale nonché aumentare le conoscenze sui fattori che le possono influenzare. La sostanziale variabilità con la quale questi due fenomeni si presentano nei soggetti non si spiega con la gravità iniziale della lesione ma potrebbe indicare la presenza di una predisposizione genetica individuale che svolge un ruolo nella loro evoluzione e, di conseguenza, nell'esito finale del paziente.

Si propone di studiare la progressione del volume della lesione focale e dell'edema perilesionale attraverso l'analisi di immagini di tomografia computerizzata (TC), di biomarcatori circolanti e presenti nel liquor cerebrospinale e, potenzialmente, della predisposizione genetica sottostante. Esistono sempre più evidenze che sottolineano un'associazione tra esito e imaging TC [36], biomarcatori [37], ed polimorfismi genetici [38]. Tuttavia questi tre elementi sono sempre stati analizzati in modo indipendente e non sono mai stati raccolti insieme nella stessa popolazione.

Attraverso questo studio si realizzeranno delle banche centralizzate di dati clinici dettagliati, di campioni biologici (biobanca) e di immagini diagnostiche, sullo stesso campione di pazienti adulti. Sarà un'occasione unica per svolgere un'analisi integrata del danno secondario da TBI. Si inizierà inoltre a valorizzare il materiale, data la lunga esperienza già presente all'interno del Consorzio.

A partire dall'analisi automatizzata dei dati di imaging, si valuterà la variabilità nella progressione sia della lesione emorragica sia dell'edema perilesionale, accertando inoltre eventuali correlazioni con l'esito. L'analisi si concentrerà in seguito sui biomarcatori circolanti e del liquor e sulla predisposizione genetica al meccanismo che risulterà più promettente: la coagulopatia da trauma che sottende alla progressione dell'emorragia da un lato, la regolazione della permeabilità della barriera ematoencefalica che sottende all'edema vasogenico da un altro lato, gli eventi ischemici che sottendono all'edema citotossico da un altro lato ancora [39].

Nei pazienti reclutati si testeranno alcuni biomarcatori che secondo la letteratura sembrano avere un ruolo nella prognosi del TBI. Lo scopo dell'analisi è quello di validare per la prima volta questi biomarcatori su un vasto campione. Le molecole candidate saranno l'enolasi neurone specifica (NSE, come marcatore del danno neuronale), la proteina S100B calcio-legante (come marcatore di danno gliale) e i neurofilamenti (come marcatore di danno assonale). Si aggiungeranno poi altri marcatori specifici suggeriti dai risultati dell'analisi dell'imaging. Più precisamente, se l'imaging dimostrerà che il fattore prognostico più importante è l'evoluzione della lesione emorragica, si testeranno marcatori come la metalloproteasi-9 (MMP9) e marcatori della coagulazione (es. PAI-1) [38,40,41]. Se invece l'evoluzione dell'edema risulterà più rilevante, si testeranno marcatori quali l'aquaporina-4. Infine, si cercheranno delle risorse esterne per testare marcatori altamente innovativi quali la pentraxina 3 (PTX-3).

Il liquor cerebrospinale si raccoglierà solo in pazienti sottoposti a drenaggio del liquor per scopi clinici, permettendo l'analisi degli stessi marcatori ricercati nel plasma in tale sottocampione non randomizzato di pazienti.

Una volta identificati i biomarcatori più interessanti si studieranno i geni che regolano la funzione di queste molecole. Si preleverà un'aliquota di plasma e di siero dai pazienti a sei mesi dall'evento traumatico, dietro consenso informato. Tali campioni saranno custoditi nella biobanca. Si studieranno l'ormone della crescita e la vasopressina come marcatori di disfunzione pituitaria post traumatica da trauma cranico, il cui ruolo nel disturbo da stress post traumatico non è ancora chiarito ma potrebbe avere implicazioni terapeutiche rilevanti [42].

Considerata la complessità del quadro complessivo e la potenziale disponibilità di nuove conoscenze al momento in cui i campioni saranno pronti per l'analisi, un comitato ad hoc ed indipendente (Scientific Advisory Board, SAB) avrà il compito di finalizzare il protocollo delle varie determinazioni. A seconda dei risultati delle analisi dell'imaging e delle nuove evidenze, i membri del SAB determineranno quali biomarcatori circolanti e del liquor già riconosciuti e quali marcatori innovativi si andranno a testare, oltre ad individuare l'analisi genetica più promettente da eseguire.

Per concludere, tenendo conto delle molte alterazioni nei vari percorsi nel TBI potrebbe essere necessario analizzare una vasta gamma di biomarcatori candidati. Tuttavia, considerato che lo studio è eminentemente clinico, si prevede l'analisi di un numero limitato di biomarcatori in tutti i pazienti in tre fasi temporali. Si cercherà un cofinanziamento per l'analisi di eventuali altri biomarcatori di interesse prognostico che potrebbero emergere durante la vita del progetto.

2 Metodologia

2.1 Strategia globale e descrizione generale

Sulla base della lunga esperienza del coordinatore e dell'attività svolta all'interno del consorzio PROSAFE, le azioni da intraprendere per raggiungere gli obiettivi del progetto saranno divise in sette pacchetti di lavoro (WP) distinti, ma interconnessi.

- **WP1 Management e coordinamento del progetto.** Guidato dal coordinatore, sarà dedicato alla gestione del progetto, all'amministrazione, all'organizzazione di incontri riguardanti il progetto e in generale al buon funzionamento delle varie attività.
- **WP2 Definizione della scheda di raccolta dati.** Sarà dedicato allo sviluppo della scheda di raccolta dati (Case Report Form, CRF). I lavori inizieranno con una revisione del petalo TBI sviluppato nell'ambito del progetto PROSAFE, che sarà adattato per ottenere la conformità agli standard adottati dalla iniziativa InTBIR e per garantire la compatibilità con il FITBIR degli Stati Uniti. In questo modo, i dati raccolti dal consorzio CREATIVe potranno essere utilizzati dalla più ampia rete InTBIR in grandi studi clinici prospettici progettati per identificare i trattamenti clinici più efficaci per il TBI.
- **WP3 Sviluppo della infrastruttura informatica.** Lo scopo del WP3 sarà quello di sviluppare il software necessario per raccogliere i dati sui pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva con trauma cranico e di attuare i vari sistemi di supporto e di monitoraggio, necessari per la gestione del progetto. Questo prevedrà lo sviluppo di uno strumento per il debug del software, un sistema per monitorare le singole ICU per determinare se la logistica delle strutture, l'organizzazione e la disponibilità di risorse influenzi l'outcome dei pazienti, e di un sistema che consenta alle unità di terapia intensiva partecipanti di analizzare i propri dati, come richiesto. I compiti di questo WP prevedono anche la traduzione del CRF nelle lingue dei vari partner, seguendo una procedura rigorosa di traduzione per garantire l'esatta corrispondenza dei termini.
- **WP4 Raccolta dati.** Rappresenta l'attività principale del progetto in quanto è centrata sul lavoro di raccolta dati e sulle attività ad esso correlate. I dati dei pazienti saranno raccolti durante la permanenza in terapia intensiva e a sei mesi dopo l'evento traumatico in sette paesi. Il WP prevede anche la formazione iniziale e periodica di coloro dedicati alla raccolta dati e l'organizzazione di incontri annuali per presentare i risultati e discutere eventuali problemi che siano emersi.
- **WP5 Analisi statistiche.** Sarà dedicato alle analisi statistiche sui dati raccolti, mirato alla descrizione dell'epidemiologia clinica del trauma cranico e alla predizione degli esiti dei pazienti basata sull'applicazione di modelli multivariati. I dati raccolti saranno utilizzati per la produzione di report personali, nazionali e internazionali, fornendo alle unità di terapia intensiva partecipanti uno strumento per valutare i propri punti di forza e di debolezza e per confrontare le proprie prestazioni con le altre unità di terapia intensiva a livello locale, nazionale e internazionale, sui quali basarsi per stabilire le migliori pratiche. Questi modelli multivariati saranno anche la base per lo svolgimento di un'adeguata analisi della efficacia dei diversi interventi. Data la complessità del fenomeno TBI, l'attenzione sarà rivolta a considerare i trattamenti in bundles piuttosto che individualmente. Il NEGRI fornirà le competenze bioinformatiche e biostatistiche per il lavoro di Comparative Effectiveness Research.
- **WP6 Biobanca e banca delle immagini cliniche.** Le finalità del WP6 implicano la realizzazione di una biobanca centralizzata presso la sede del partner di coordinamento. Qui verranno depositati i campioni di sangue e di liquor per studiare i biomarcatori fenotipici e genotipici dei pazienti con trauma cranico, che possano influenzare la progressione della malattia e l'esito, e di conseguenza l'impatto sull'efficacia del trattamento. Verrà anche predisposta una banca delle immagini cliniche dei pazienti. I test effettuati su questo materiale forniranno ulteriori indizi riguardo al ruolo dei biomarcatori nella progressione della TBI e nella risposta al trattamento.
- **WP7 Divulgazione e networking.** Le attività di comunicazione e di networking saranno una parte cruciale del progetto e per questo le attività del WP7 avranno un ruolo fondamentale. Il focus del WP7 sarà quello di divulgare informazioni sulle attività di progetto a specifici gruppi. Per garantire che le informazioni corrette raggiungano gli attori appropriati e l'effetto desiderato, sarà fatto ogni sforzo per realizzarlo nella forma più adeguata allo scopo. Il WP7 sarà focalizzato anche sulle attività di scambio di dati, informazioni e buone pratiche fra i vari gruppi e iniziative nel quadro più ampio del network.

2.1.1 Work Package 1

Numero Work package	1	Mese di inizio:							M1
Titolo del Work package	Management e coordinamento del progetto								
Tipo di attività ¹	MGT								
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB
Persone-mese per Partecipante:	41.7	9.9	9.3	9.0	6.0	9.0	9.0	9.0	3.0

Obiettivi

L'obiettivo principale di questo pacchetto di lavoro è quello di istituire un sistema di gestione e di coordinamento per il consorzio, efficace nel garantire il corretto avanzamento del progetto verso i suoi obiettivi programmati, sulla base di comunicazioni e del coordinamento regolare ed efficiente di tutti i partner coinvolti.

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività) e ruolo dei partecipanti

Coordinamento scientifico del progetto (Leader: Partner 1 - NEGRI)

Questa sezione ha lo scopo di monitorare l'attuazione tecnica e l'evoluzione scientifica del progetto.

Essa include:

- il monitoraggio dell'avanzamento del progetto;
- il confronto fra i risultati ottenuti e quelli attesi definiti negli obiettivi del progetto;
- l'analisi del rischio di scostamenti dal piano di lavoro e nel reperimento di soluzioni adeguate;
- L'adeguamento del piano di lavoro sulla base dei risultati che si stanno ottenendo.

Il coordinatore scientifico (il NEGRI) interverrà a due diversi livelli:

1) Coordinamento scientifico dell'intero progetto. Il coordinatore sarà assistito da un project management team (PMT) con una lunga esperienza nella gestione di progetti europei e nello svolgere le varie attività di gestione. Con il sostegno del PMT, il coordinatore dovrà:

- Garantire che tutti i partner rispettino i loro obblighi;
- Essere responsabile della raccolta, l'analisi e la presentazione dei report/risultati finali all'Assemblea Generale;
- Preparare l'ordine del giorno ed i verbali delle riunioni del comitato direttivo e presiederle.

2) Monitoraggio e coordinamento della realizzazione tecnica del progetto a livello dei WP saranno assicurate dai leader dei WP assicurandosi che i prodotti intermedi (deliverable) siano consegnati in tempo.

Gestione finanziaria e amministrativa del progetto (Leader: Partner 1 NEGRI)

Questo WP prevede il coordinamento generale del progetto e la sua gestione. Il PMT sarà responsabile di tutti gli aspetti amministrativi della gestione del progetto, compresi gli aspetti finanziari e legali. Ciò comporterà principalmente:

- Preparazione e manutenzione dei documenti contrattuali
- Mantenere contatti con il responsabile del progetto UE
- Lancio del progetto: organizzare il kick-off meeting, le procedure di preparazione e informazione dei partecipanti
- Organizzazione di riunioni annuali plenarie, riunioni di raccolta dei dati, corsi di formazione, la partecipazione alle riunioni del InTBIR: luogo, data, ordine del giorno, il supporto logistico, le informazioni per i partecipanti
- Gestire la consegna e il follow-up dei documenti amministrativi e finanziari, comprese le relazioni e i certificati di audit al fine di rispettare le scadenze
- Il coordinamento e il consolidamento delle relazioni incluse le dichiarazioni finanziarie e la raccolta dei certificati di audit
- Gestione finanziaria: follow-up delle spese di progetto e il monitoraggio degli scostamenti, al fine di garantire che tutte le modifiche appropriate siano registrate con precisione, evitando modifiche errate, inappropriate o non autorizzate.
- Gestione di questioni etiche
- Servire da punto di riferimento permanente per tutti i partecipanti per quanto riguarda la loro partecipazione, la promozione di scambi tra tutti i partecipanti e il mantenimento di un alto livello di comunicazione all'interno del consorzio
- Il monitoraggio di tutti gli aspetti giuridici
- Creazione di un helpdesk per i partecipanti su base giornaliera in relazione agli aspetti finanziari e amministrativi
- In generale, essere un hub di informazioni ed un "relè" (facilitatore della comunicazione) per i membri del consorzio

¹ RTD = Research and technological development; DEM = Demonstration; MGT = Management of the consortium; OTHER = altre attività

Comunicazione interna e di rete

L'obiettivo di questa attività è quello di garantire che le comunicazioni e le informazioni interne siano distribuite uniformemente tra i partner, al fine di garantire il successo del progetto, ma anche di dare a tutti gli attori l'opportunità di sviluppare la rete CREATIVe all'interno della più ampia rete TBI, e quindi estendere la loro conoscenza del loro ambiente professionale a livello europeo e internazionale più ampio.

A tal fine, saranno utilizzati diversi strumenti, istituiti in stretta collaborazione con WP7 (Diffusione)

- Sito web del progetto e intranet (creato come parte di WP7), compresi i canali di comunicazione sicuri per consentire ai partner di scambiarsi liberamente informazioni e idee
- Incontri informativi (assemblee generali, incontri nazionali del gruppo, comitati consultivi)
- Collegamento con le reti InTBIR, NIH e CIHR al fine di far parte della rete di raccolta dei dati TBI più ampia

Coordinatori nazionali (Partner 2 Semmelweis, 3 MUW, 4 SBNM, 6 NICO, 7 BGU, 8 PEPAGNH)

Oltre alla gestione complessiva del progetto, ogni paese avrà un coordinatore nazionale che avrà una serie di attività di gestione relative a:

- Coordinamento nazionale
- Compiti amministrativi relativi al subcontracting
- Reclutamento dei siti
- Visite in loco
- Formazione del personale dedicato alla raccolta dati

Deliverables

D1.1 Numero di registrazione dello studio in un Registro degli studi approvato (M1)

D1.2 Relazione intermedia (M32)

D1.3 relazioni finali tecniche e finanziarie, compresa una relazione sullo stato dei risultati pubblicati nel Registro di studio (M60)

2.1.2 Work Package 2

Numero Work package	1	Mese di inizio:							M1
Titolo del Work package	Definizione della scheda di raccolta dati								
Tipo di attività	RTD								
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB
Persone-mese per Partecipante:	5.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	1	0.6	0

Obiettivi

Discutere e raggiungere un consenso sui dati TBI da raccogliere da parte di tutte le unità di terapia intensiva che partecipano allo studio

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività), e del ruolo dei partecipanti

WP2 è determinante poiché le attività di raccolta dati e di sviluppo sono strettamente legate ai risultati di questo progetto. Esso sarà incentrato su un processo di consenso per discutere e definire il set di dati da raccogliere per il registro per il paziente con TBI.

Il Case Report Form (eCRF) di CREATIVe sarà un modulo del eCRF di base del PROSAFE. Di conseguenza, le informazioni raccolte in questo modulo saranno disponibili anche per ogni altro paziente registrato. Questi dati comprendono dati demografici, comorbilità, la collocazione del paziente prima del ricovero, i motivi di ammissione, lo stato chirurgico, la diagnosi di ammissione, la gravità dell'infezione all'ammissione se presente, le variabili del Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) e del Sequential Organ Failure Assessment punteggio (SOFA), le insufficienze d'organo e le complicanze che si verificano durante la degenza, nel caso di infezione la sua gravità, le principali procedure ed interventi, l'esito in terapia intensiva e ospedaliero.

Il CRF del CREATIVe conterrà tutte le CDE per TBI del InTBIR. Saranno valutate variabili aggiuntive da raccogliere al fine di conseguire gli obiettivi del progetto. Il punto di partenza di tale valutazione si baserà su un'analisi delle esperienze avute con il petalo TBI del PROSAFE già in uso. Particolare attenzione sarà rivolta sia all'inclusione di fattori prognostici che alla raccolta di dati sulla disabilità a lungo termine. Le nuove variabili saranno confrontate e integrate con i CDES aggiuntivi/emergenti già proposti dal InTBIR.

Un gruppo di esperti della cura dei pazienti con trauma cranico da moderato a grave sarà convocato per esaminare e raggiungere un consenso sul finale CREATIVe CRF da adottare. Il panel, coordinato dal partner n° 7, sarà formata da rappresentanti delle parti 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 più degli esperti esterni, estendendo l'invito ai rappresentanti della InTBIR, il gruppo di lavoro del Acute Hospitalization team of the Traumatic Brain Injury CDE del National Institute of Neurological Disorder and Stroke, e al Canadian Institutes of Health Research.

Sarà istituito un comitato consultivo ad hoc per la redazione del protocollo per i sei mesi di follow up. Questo sarà strutturato e semi- strutturato e composto da una batteria di scale validate e da un'intervista semi-strutturata. Il comitato consultivo sarà formato da esperti in materia di trattamento della fase acuta della TBI (neurointensivisti, neurochirurghi), della disabilità, della riabilitazione e della qualità della vita in relazione allo stato di salute in pazienti con esiti di trauma cranico da moderato a grave. Il consiglio includerà anche rappresentanti dei familiari di pazienti con TBI e dei pazienti stessi, e tutti i coordinatori nazionali o loro delegati. Saranno sviluppate due versioni del CRF: uno per pazienti adulti e uno, modificato, per i pazienti pediatrici.

Il protocollo di studio finale, insieme con il dettagliato CRF sarà presentata dalle singole TI partecipanti al competente Comitato Etico per l' approvazione / parere / notifica, in base alla legislazione nazionale.

Compiti principali di questo WP sono:

- L'analisi dei dati del Petalo TBI del network PROSAFE con un gruppo di lavoro ristretto costituito da epidemiologi, statistici e medici con l'obiettivo di sviluppare modelli predittivi (Coppia 1). I risultati attualmente disponibili per il petalo TBI sono la mortalità e la Glasgow Outcome Scale a 6 mesi.

- Sondaggio attivo delle opinioni e dell'esperienza degli utenti che hanno già adottato il petalo PROSAFE TBI (Coordinato dal Partner 1).

- Traduzione del petalo TBI dall'italiano all'inglese per essere pronti per l'ulteriore traduzione nelle lingue nazionali dei partner (Partner 1).

- Presentazione delle analisi e modelli risultanti al comitato direttivo di CREATIVe (Partner 1). Discussione dei risultati dell'analisi alla luce di elementi del core e dei dati supplementari /emergenti proposti da InTBIR. Il raggiungimento di un consenso con i partner di CREATIVe sulla proposta preliminare per il CRF di CREATIVe (Partners 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

- Convocazione di una riunione di consenso con i partner di CREATIVe e esperti esterni, coordinati dal Partner 7, per raggiungere un accordo sulla versione finale del CRF di CREATIVe e sul follow-up a lungo termine dei pazienti.

- Convocazione di riunioni per esaminare il CRF, coordinati dal Partner 7, con la i partner di CREATIVe ed esperti esterni. La prima si terrà dopo nove mesi di raccolta dei dati e poi su base annua, per discutere il lavoro in corso e formulare raccomandazioni.

- Coordinare la presentazione del protocollo finale di studio al competente comitato etico / corpo / amministrazione

nazionale/locale per l'approvazione / parere / notifica, in base alla legislazione nazionale.
Il leader del Work package sarà Partner 7 - BGU.

Deliverables

D2.1 CRF di CREATIvE preliminare (M5).

D2.2 copia della versione definitiva del protocollo presentato alla regolamentazione / comitato etico, insieme alle approvazioni / pareri / notifiche etiche del competente comitato etico locale / nazionale (M12).

2.1.3 Work Package 3

Numero Work package	3	Mese di inizio:							M1
Titolo del Work package	Sviluppo della infrastruttura informatica								
Tipo di attività	RTD								
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB
Persone-mese per Partecipante:	90.2	9.9	9.9	7.5	0	10.2	10.2	2.7	7.2

Obiettivi

WP3 prevede lo sviluppo di tutti i sistemi informatici necessari per realizzare il progetto.

Gli obiettivi specifici sono:

- Sviluppare il Case Report Form elettronico (eCRF) di CREATIVe come modulo del eCRF di PROSAFE (che è già in corso di attuazione e utilizzato), per raccogliere dati sui pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva in seguito a TBI.
- Sviluppare un sistema web-based per gestire le procedure di debug e pianificare lo sviluppo complessivo del eCRF.
- Sviluppare un sistema web-based per gestire la registrazione di terapie intensive nel progetto e monitorare centralmente la loro partecipazione allo studio
- Sviluppare un sistema di analisi statistico basato su web per essere utilizzato dai partecipanti.
- Trasferire i vari sistemi in 7 lingue: inglese, greco, ebraico, ungherese, italiano, polacco e sloveno.

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività), e ruolo dei partecipanti

Partner 9 (Orobix) porterà allo sviluppo tecnico dei vari sistemi necessari per condurre il progetto. In base all'esperienza acquisita nel corso del progetto PROSAFE, prevediamo la necessità non solo per il eCRF di CREATIVe, ma anche per un certo numero di altri sistemi. Per fortuna, molti di essi sono già stati concettualizzati o addirittura sviluppati nell'ambito del progetto PROSAFE. Ciò riduce i tempi e i costi necessari per il loro sviluppo finale o personalizzazione per CREATIVe.

Sviluppo del eCRF

Dal momento che il eCRF di CREATIVe sarà un modulo già implementato dal eCRF di PROSAFE, lo stesso gruppo di informatici che ha sviluppato l'eCRF di PROSAFE sarà incaricato di questo compito (guidato dal Partner 9, in collaborazione con il Partner 1). Il software sarà attuato sulla base delle specifiche provenienti dai WP2 e le esigenze ed i suggerimenti degli utenti che hanno già adottato il petalo TBI di PROSAFE. Particolare attenzione sarà rivolta alla produzione di un manuale e alle istruzioni on-line, che saranno progettati per garantire l'uniformità della raccolta dei dati. Il software sarà sviluppato per garantire il trasferimento anonimo dei dati del paziente e solo il centro che trasmette i dati avrà accesso alle informazioni sensibili sui pazienti.

Come nel caso del eCRF di PROSAFE, l'eCRF di CREATIVe incorporerà una serie di controlli di congruenza per garantire la qualità dei dati memorizzati. Inoltre, durante l'intera durata del progetto, il CRF sarà continuamente migliorato e aggiornato, sulla base dei problemi e le esigenze insorti. Mentre i bug di sistema saranno gestiti al loro apparire, tutte le nuove versioni del eCRF saranno rilasciate sempre a gennaio, al fine di includere dati omogenei per periodi di un anno almeno.

Ogni volta che una nuova release del software è pronta, un periodo di prova coinvolgerà un gruppo ristretto di utenti. Dopo aver superato i test, la versione sarà disponibile per tutti i partecipanti al progetto.

Debug del software

Il eCRF di CREATIVe sarà dotato di un programma di bug report, per rendere la segnalazione più semplice possibile. Le segnalazioni di bug saranno ricevute, classificate con precisione e inserite in un sistema di triage dove verranno trattate dal team IT del NEGRI. Tutto questo sarà gestito con una applicazione web già esistente flessibile la gestione dei progetti, attualmente utilizzato dal consorzio PROSAFE. Questo sistema consente al team IT di implementare le necessarie procedure di debug, grazie anche ad un sistema di feedback integrato che avverte i tester per verificare se le procedure attuate hanno avuto successo o meno.

Sistema di monitoraggio ICU

Il processo di registrazione ICU richiederà ad ogni centro partecipante di fornire una descrizione dettagliata della struttura, richiedendo informazioni sulla logistica, l'organizzazione e la disponibilità di risorse. Queste informazioni serviranno per l'analisi dei dati, per valutare se hanno qualche influenza sull'esito del paziente e dovranno pertanto essere aggiornate almeno una volta all'anno. Di conseguenza, tali informazioni saranno gestite tramite un sistema di registrazione basato sul web e controllato dal GiViTI. Detto sistema consentirà anche la di monitorare le ICU partecipanti in tempo reale, riguardo al reclutamento dei pazienti e alla qualità dei dati. Questo sarà reso possibile dal fatto che il eCRF di CREATIVe è web-based, ed i dati sono sempre sincronizzati. Il sistema sarà sviluppato ad hoc, sulla base delle specifiche fornite dal Centro di Coordinamento, e tradotto nelle varie lingue.

Sistema di analisi statistica

La lunga esperienza GiViTI ha dimostrato che, al fine di favorire il mantenimento della raccolta continua dei dati, i partecipanti dovrebbero avere facile accesso ai propri dati ed essere in grado di eseguire analisi descrittive e statistiche per conto proprio. Pertanto svilupperemo un sistema di analisi statistica basato sul web che consente ai singoli centri partecipanti di analizzare i dati e confrontarli con l'intero dataset. Il Coordinatore proporrà una bozza del sistema al comitato direttivo di CREATIVe, che verrà discusso per raggiungere un accordo finale. Le specifiche saranno comunicate al team IT per lo sviluppo (Partners 9 e 1).

Sistemi di traduzione

La traduzione del CRF, dei messaggi di query, dei report dei dati risultanti, il sistema di registrazione basato sul web e il sistema di analisi statistica nelle lingue native dei partner è essenziale per il successo finale del progetto. Tuttavia, il rischio di disallineamento da traduzione è molto elevato a causa della grande quantità di materiale da tradurre e dagli aggiornamenti previsti di questo materiale durante la vita del progetto. Per rispondere a questo problema, un sistema di " Translation Manager" web-based è stato sviluppato nell'ambito del progetto PROSAFE per mantenere la traduzione di tutti gli elementi e gli aggiornamenti allineati in varie lingue. Il " Traduzione Manager" sarà adattato per gestire tutte le voci di vocabolario, descrizioni, istruzioni, query, ecc. inclusi nei vari sistemi CREATIVe. Quando un elemento viene modificato dal Comitato direttivo, la versione inglese sarà inserita nel Translation Manager. Il sistema renderà quindi non valide automaticamente tutte le traduzioni pre-esistenti di tale voce nelle altre lingue, notificando a tutti i traduttori la necessità di aggiornare la versione precedente. Il Translation Manager sarà gestito dal GiViTI. Ogni coordinatore nazionale identificherà la persona responsabile della traduzione, che assegnerà i diversi gruppi di voci da tradurre a singoli traduttori e alla fine sottoporrà alla propria approvazione il lavoro esguito. Una volta approvato, il Translation Manager aggiornerà il sistema corrispondente. Dal momento che il Core di PROSAFE non è ancora stato tradotto in greco o in ebraico, il lavoro di traduzione comprenderà anche la versione base di PROSAFE per queste due lingue. Tutti i sistemi tradotti in ebraico avranno anche bisogno di un layout a specchio, per gestire la scrittura da destra a sinistra.

Compiti principali di questo WP sono:

- Fornire le specifiche per l'eCRF del CREATIVe
- Attuare l'eCRF di CREATIVe, incluso il layout a specchio - Versione Beta
- Sviluppare il sistema di monitoraggio dell'ICU, incluso il layout a specchio
- Sviluppare il sistema di analisi statistica, incluso il layout a specchio
- Localizzare tutti i sistemi in lingua inglese, greco, ebraico, ungherese, italiano, polacco e sloveno, attraverso il Translation Manager
- Implementare l'applicazione web - project management per gestire i test del software e la pianificazione dei debug
- Effettuare le modifiche e rilasciare il software
- Fornire manutenzione del software

Deliverables

D 3.1 Manuale del software (M12)

2.1.4 Work Package 4

Numero Work package	4	Mese di inizio:							M10
Titolo del Work package	Raccolta dati								
Tipo di attività	RTD								
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB
Persone-mese per Partecipante:	53.2	62.9	62.9	25.7	28.5	20.4	40.9	52.2	0

Obiettivi

- Raccolta continua di dati sui pazienti con trauma cranico ammessi in ICU
- Follow-up dei pazienti a sei mesi

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività), e ruolo dei partecipanti

La raccolta dei dati è l'attività principale di questo progetto. Il workpackage sarà guidato dal Partner 3 (MUW). Il consorzio è fortemente motivato nei confronti di questo compito a causa del valore aggiunto che ogni ICU riceve dal confronto dei dati propri con quelli medi. Esso è destinato a iniziare non appena il Case Report Form elettronico sarà pronto per l'immissione dei dati (M9). Durante il periodo di sviluppo del software, ulteriori unità di terapia intensiva saranno reclutate nei vari paesi per aumentare la rappresentatività nazionale.

In ogni ICU un intensivista anziano sarà responsabile del protocollo e dell'integrità dei dati e riceverà una formazione dedicata alla corretta modalità di raccolta dei dati. Un manuale operativo dettagliato on-line elaborato dal NEGRI, tradotto in varie lingue dai rispettivi partner, e facilmente accessibile durante l'immissione dei dati, illustrerà tutte le definizioni utilizzate.

Tutti i pazienti ricoverati nelle ICU partecipanti con una diagnosi di trauma cranico, indipendentemente dal fatto che sia stato il motivo principale per il ricovero in terapia intensiva, saranno eleggibili e devono essere reclutati. Il eCRF del CREATIVe avviserà automaticamente la presenza di un paziente eleggibile in tempo reale durante la raccolta dei dati per il core di PROSAFE, evitando in tal modo qualsiasi bias di selezione.

La raccolta dei dati di follow-up sarà effettuata sei mesi dopo l'evento trauma. Tale follow-up non è attualmente parte della pratica di routine nella maggior parte dei centri partecipanti. Quindi un programma altamente strutturato sarà messo in atto per formare il personale per questo scopo. Il Follow-up sarà a due livelli. Il primo livello di raccolta dei dati di follow-up sarà costituito dalla somministrazione della versione estesa del Glasgow Outcome Scale (GOSE) e dello Short Form 36 (SF - 36) del health-related quality of care questionnaire. Entrambi possono essere somministrati e raccolti telefonicamente. Il secondo livello prevede la raccolta dei dati relativi alla sezione di follow-up dell'eCRF multidimensionale di CREATIVe, sulla cui composizione è stato raggiunto un consenso in WP2. Un team di coordinamento della formazione e di monitoraggio dello studio sarà istituito in ogni paese per coordinare e monitorare le attività di formazione e raccolta dati. Il Follow-up sarà preferibilmente eseguito da infermieri di terapia intensiva, dal momento che sono le figure in grado di garantire la continuazione di questa attività oltre la durata del progetto CREATIVe. In alternativa, altre figure (ad esempio, neuropsicologi) saranno reclutati per l'attività di monitor, in accordo con le decisioni del team di coordinamento della formazione nei vari paesi. In sostanza, la procedura sarà la seguente. Durante la degenza in terapia intensiva, ove possibile, ai pazienti verrà chiesto se accettano di essere seguiti dopo sei mesi. Se il paziente è incapace durante il soggiorno ICU, un membro della famiglia sarà informato che il paziente verrà contattato per organizzare una visita di sei mesi di follow-up. I recapiti dei pazienti saranno registrati in un diario speciale. Un appuntamento verrà successivamente stabilito con il paziente che tornerà in terapia intensiva per la visita di follow-up. Se il paziente non è in grado di muoversi al momento della valutazione a sei mesi, il monitor qualificato provvederà a recarsi ad un appropriato luogo alternativo (ad esempio struttura di riabilitazione, l'abitazione) dove raccogliere i dati del follow-up. Quando un ICU non può organizzare le attività di follow-up interno per qualsiasi ragione, il follow-up sarà organizzato centralmente in ogni paese. In questi casi, i pazienti saranno valutati o con intervista telefonica oppure accordi possono essere presi per visitare i pazienti in loco, a seconda dei casi.

Durante il primo anno di follow-up del paziente, sarà attuato solo il primo livello di follow-up. A partire dall'anno, un sottogruppo di unità di terapia intensiva inizierà la gestione del secondo livello della procedura di follow-up di CREATIVe.

Allo stato attuale la rete adotta il programma PROSAFE per la raccolta di dati in ambito di medicina critica. Il network si avvarrà di questo software e ne garantirà lo sviluppo successivo ai fini del progetto CREATIVe. Il programma contiene un meccanismo altamente strutturato per il controllo dei dati inseriti, che garantisce la massima qualità possibile. In particolare, il sistema automatico integrato in PROSAFE prevede due tipi di controllo: modalità nascosta, "dietro la raccolta dei dati", e la modalità continua, "durante la raccolta dei dati". Il primo consiste di un insieme di regole per la visualizzazione, il raggruppamento, consentendo ed escludendo le variabili di raccolta dei dati. Quest'ultimo è costituito da una serie di controlli preimpostati eseguita in tempo reale durante l'immissione. Ci sono tre tipi di controlli: avvisi, gli errori e la completezza. I controlli che generano errori o avvisi sono generalmente molto complessi e prevedono il controllo incrociato di diverse variabili nel modulo di raccolta dati. Possono essere concepiti in termini di validità o congruenza dei controlli. Attualmente, ben 140 controlli di validità o congruenza sono

implementati nel Core di PROSAFE. Tutti gli errori e gli avvisi vengono immediatamente indicati agli utenti durante la raccolta dei dati.

Questo processo complesso regola lo "Stato" di ciascun record paziente, che indica il livello di accuratezza di ogni singolo record (Stato 1: Presenza di errori e / o avvisi irrisolti; Stato 2: dati incompleti; Stato 3: dati completi eccetto per l'outcome ospedaliero e per i risultati a lungo termine; Stato 4: dati completi e corretti; Stato 5: non completi, ma in maniera irrimediabile). Per favorire la massima qualità dei dati e ridurre i bias di selezione, per ciascun centro di pochi mesi, con almeno il 90 % dei pazienti in stato 4 sono inclusi nell'analisi.

Inoltre, per garantirne la massima qualità, la raccolta dei dati verrà effettuata nelle lingue locali e appropriatamente tradotta in inglese, i dati verranno codificati e memorizzati nella banca dati centrale. I dati saranno ulteriormente esaminati dal centro di coordinamento, alla ricerca di incongruenze che non possono essere raccolte automaticamente dal sistema durante l'immissione dei dati (ad esempio, pazienti con Glasgow Coma Scale di 3 non possono avere una più bassa mortalità rispetto ai pazienti con un GCS di 4-6), per produrre report sulla qualità dei dati da inviare ai centri per chiarire qualsiasi aspetto dubbio.

Infine, un'attività di monitoraggio periferico dei centri verrà svolta secondo i più elevati standard utilizzati nel monitoraggio degli studi sperimentali. A questo scopo, verrà formato in ciascun paese un gruppo di monitor certificati per effettuare sia il controllo centrale della partecipazione allo studio sia le visite ai singoli centri partecipanti.

Questo consolidato processo di run-in per la garanzia della qualità dei dati, sarà attuato nell'ambito del progetto CREATIV, le sue caratteristiche collaudate e testate sono una garanzia che i dati raccolti saranno di qualità elevata.

Le riunioni del personale che raccoglie i dati saranno coordinate dal Partner 3 e organizzate in ciascun paese partner. Il primo incontro sarà a fini di formazione e verrà organizzato non appena l'eCRF sarà pronto. Gli incontri successivi saranno poi tenuti in ogni paese partner su base annuale, o, se necessario, ogni qualvolta ci sia da discutere sia i progressi che gli eventuali problemi, per valutare le implicazioni dei risultati delle analisi dei dati in corso e per fornire eventuali raccomandazioni.

I dati saranno raccolti per tutta la durata del progetto e la raccolta non si fermerà alla sua fine. Al contrario, il network trarrà beneficio dalla continuazione della raccolta dati e dall'analisi degli stessi anche dopo la fine del progetto, come si verifica nell'esperienza del Core di PROSAFE. Si sottolinea che i dati confidenziali dei pazienti saranno accessibili solo alla ICU in cui sono stati ricoverati. I dati utilizzati per le analisi statistiche e le relazioni saranno anonimi.

Un sub-studio prevede il follow-up dei pazienti pediatrici con TBI a sei mesi per valutare eventuali disturbi del sonno e valutare la loro associazione con lesioni trauma - correlate. Ciò sarà effettuato mediante tecniche di elettroencefalografia. Il consenso informato a partecipare allo studio sarà chiesto dal tutore legale del paziente pediatrico (s). L'esame verrà eseguito da un neurologo secondo procedura operativa standardizzata.

I compiti principali di questo WP sono:

- Formare lo staff dedicato alla raccolta dei dati da inserire nell'eCRF per TBI
- Effettuare la raccolta continua dei dati
- Organizzazione e prestazioni a 6 mesi di follow-up dei pazienti adulti
- Organizzazione e prestazioni a 6 mesi di follow-up dei pazienti pediatrici
- Attuazione del sub-studio sui disturbi del sonno
- Organizzare incontri annuali per presentare i risultati in corso e discutere eventuali problemi relativi alla raccolta dei dati, possibilmente in corrispondenza con le riunioni dell'Assemblea Generale

Deliverables

D4.1 Rapporto semestrale per la garanzia della qualità basata sulle query. (M19)

2.1.5 Work Package 5

Numero Work package	5	Mese di inizio:							M1
Titolo del Work package	Analisi statistiche								
Tipo di attività	RTD								
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB
Persone-mese per Partecipante:	27.0	0	0	0	0	0	0	0	0

Obiettivi

WP5 è dedicato all'analisi statistica dei dati raccolti con il progetto. Gli obiettivi specifici sono:

- Descrivere l'epidemiologia clinica del trauma cranico nei paesi partecipanti
- Individuare i trattamenti più efficaci in base alle caratteristiche del paziente e del tipo di lesione
- Fornire ad ogni ICU strumenti progettati per confrontare propria qualità delle prestazioni nel trattamento dei pazienti con trauma cranico con valori medi aggiustati
- Valutare in che misura i risultati ottenuti sul paziente con trauma cranico dipendono dalle risorse disponibili nella struttura che lo ha ricoverato
- Individuare centri di eccellenza nel trattamento di pazienti con trauma cranico, permettendo positivo scambio di prassi e il miglioramento della qualità
- Determinare il significato prognostico dei biomarcatori fenotipici e genotipici

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività), e il ruolo dei partecipanti

Il NEGRI si occuperà dell'analisi statistica. Un team di epidemiologi, rianimatori e statistici collaborerà per eseguire le varie analisi previste.

Oltre alle statistiche descrittive, che saranno importanti per descrivere l'epidemiologia clinica generale e locale del trauma cranico nei vari paesi, il nucleo dell'analisi sarà quello di confrontare i trattamenti utilizzando il metodo della comparative effectiveness research (CER). L'analisi statistica si atterrà alle linee guida fissate dalla US Agency for Healthcare Research and quality [43] e beneficerà dell'esperienza sviluppata nel corso del progetto PROSAFE.

Prima di tutto, è ben noto che i dati mancanti possono minare i risultati della ricerca. Eviteremo di applicare metodi che sostituiscono le informazioni mancanti, come ad esempio l'imputazione multipla, perché la loro validità è sempre alquanto discutibile. D'altra parte, sarebbe sbagliato omettere solo pazienti con dati incompleti dalle analisi poiché questo potrebbe falsare le stime causando un potenziale bias di selezione. I pazienti con dati incompleti possono rappresentare un apposito sottogruppo della popolazione. Se solo questi pazienti fossero omessi dal gruppo analizzato, le statistiche non sarebbero più rappresentative dell'intero gruppo. Per affrontare questo problema la politica di PROSAFE è quella di omettere dai dati di ogni singola ICU, tutti i pazienti reclutati durante i mesi in cui le percentuali di validità erano sotto una soglia elevata (il 90 %).

L'efficacia dei trattamenti sarà studiata su diversi esiti dicotomici. Saranno presi in considerazione tre esiti diversi: la mortalità a breve termine (ospedaliera), la mortalità a lungo termine (a sei mesi) e la disabilità a lungo termine (sei mesi). Per quanto riguarda il risultato a breve termine, la mortalità sarà considerata al momento della dimissione dall'ultimo ospedale a cui il paziente è stato ricoverato in seguito al TBI. La ragione di questa scelta è che il paziente a questo punto non richiede più una cura aggressiva, specializzata, interdisciplinare, rappresentando così il primo time-point utile per valutare l'effetto dell'intervento clinico sul recupero del paziente dalla fase acuta della lesione.

In primo luogo, le analisi ad hoc (ad esempio, cluster analysis) saranno eseguiti per identificare i bundles terapeutici di uso più frequente (compresi i trattamenti individuali). Per ogni pacchetto, un propensity score (cioè, la probabilità di assegnazione ad un bundle in base alle caratteristiche di base osservate) sarà sviluppato attraverso un modello di regressione logistica multilevel, prendendo le caratteristiche dei pazienti e della terapia intensiva in considerazione. Un modello prognostico sarà poi sviluppato attraverso un approccio in due fasi. 1) un modello di regressione logistica, che include solo le caratteristiche del paziente, sarà sviluppato, 2) sarà sviluppato un modello di regressione logistica multilevel in relazione alle caratteristiche della ICU insieme al logit risultante dal modello precedente. In questo modo, il modello con effetti random basati sulla ICU sarà testato sia per quanto riguarda l'intercetta (performance media) che per la gravità complessiva del paziente (performance categoria-specifica). L'analisi dell'efficacia comparata sarà effettuata sia attraverso l'aggiustamento che alla stratificazione delle covariate, utilizzando il propensity score.

Tre tipi di relazione statistica saranno generati annualmente: generale (tutti i dati del progetto); Nazionale (situazione nazionale di ciascun paese); personalizzata (situazione di ciascuna ICU partecipante). Il coordinatore avrà il compito di fare l'editing e pubblicare i report.

Quanto detto indica che il nucleo dell'analisi, come per ogni CER, sarà quello di prevedere i risultati attraverso modelli multivariati (essenzialmente regressione logistica). La GiViTI Calibration Belt sarà utilizzata sia per lo sviluppo dei modelli che per valutare le prestazioni di ogni singola ICU. Brevemente, la Calibration Belt è l'intervallo di confidenza che correla la probabilità osservata e quella attesa (secondo un determinato modello) di un esito dicotomico. Una deviazione statisticamente significativa dall'ipotesi nulla di calibrazione perfetta, cioè quando il modello predice ciò che è effettivamente viene osservato, si verifica quando i confini dell'intervallo di confidenza al 95 % della GiViTI

Calibration Belt non comprendono la bisettrice (cioè la linea ideale di perfetta calibrazione). Una volta che un modello è stato dimostrato calibrare bene in tutti i sottogruppi di pazienti definiti dalle covariate considerate, qualsiasi deviazione dalla bisettrice dalla cintura calibrazione di un individuo ICU significa che il risultato osservato in ICU non è in linea con l'andamento medio. Negli esempi riportati come allegato nell'Annex B, la GiViTI Calibration Belt indica che l'unità A ha grossi problemi in pazienti meno gravi (quelli con la mortalità attesa inferiore a 0,45), dove invece la mortalità osservata è superiore al previsto (la banda è al di sopra la bisettrice). D'altra parte la ICU B ha punti deboli nei pazienti più gravi (la banda è sopra la bisettrice) e punti di forza in quelle meno gravi (dove la mortalità osservata è inferiore al previsto, e la banda è inferiore la bisettrice).

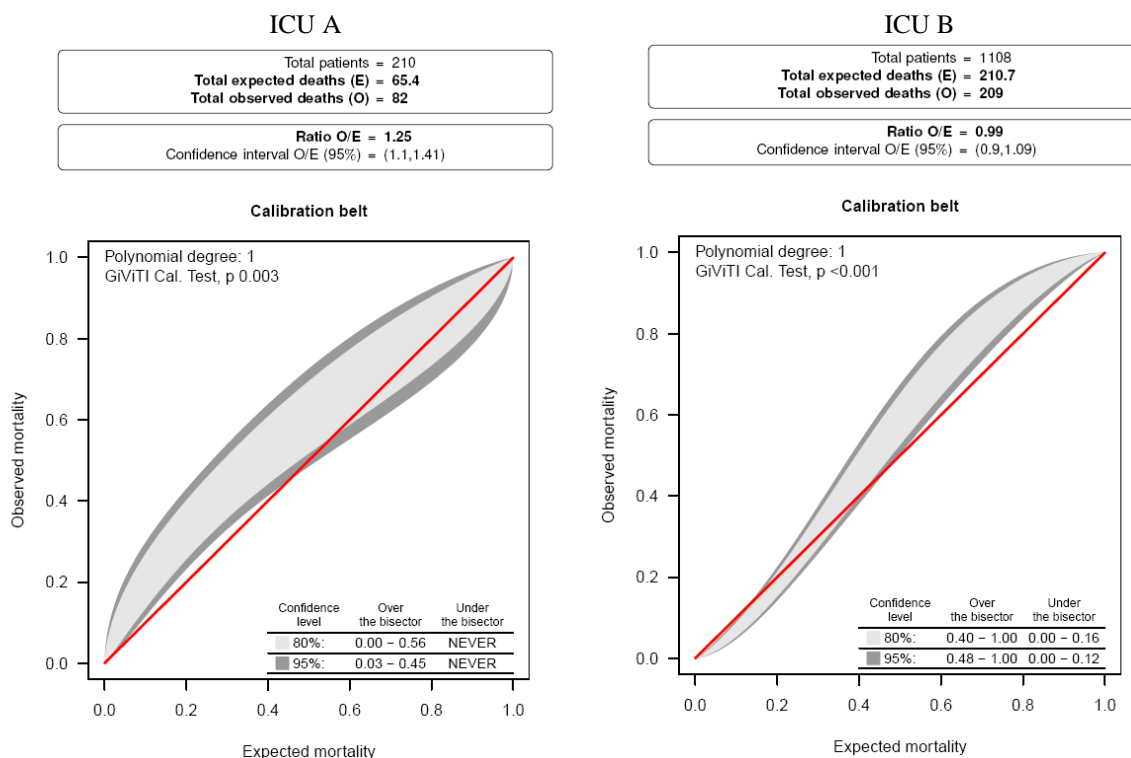
Questo approccio doterà l'unità di terapia intensiva con strumenti adeguati per l'autovalutazione dei punti deboli e punti di forza concernenti la performance nella cura, consentendo l'identificazione di unità di terapia intensiva di eccellenza e permettendo lo scambio di buone pratiche e, infine, il miglioramento della qualità.

Lo scopo dell'analisi sarà anche quella di determinare i trattamenti più efficaci in base alle caratteristiche del paziente e del tipo di lesione. Queste analisi potranno beneficiare di un modello prognostico ben calibrato ed essere condotte utilizzando il metodo del propensity score, al fine di aggiustare per le diverse indicazioni al trattamento [44].

Molte analisi automatiche e metodi di generazione di modelli sono già stati testati nell'esperienza di PROSAFE, se fosse appropriato, queste saranno applicate e adattate alle esigenze del progetto.

I compiti principali di questo WP sono:

- Descrivere con aggiornamenti annuali, l'epidemiologia clinica del trauma cranico nei paesi partecipanti, sottolineando l'identificazione di somiglianze e differenze tra le diverse aree geografiche in termini di pratica clinica corrente, strutture sanitarie e di organizzazione
 - Sviluppare modelli multivariati per predire i risultati del paziente, su base annua. Questi modelli comprendono condizioni cliniche di entrambi i pazienti al momento del ricovero in terapia intensiva e le risorse disponibili
 - Effettuare Comparative Efficacy Research per stabilire l'efficacia clinica dei trattamenti, sulla base dei modelli multivariati
 - Redigere relazioni annuali personali, nazionali e generali
- Tutte queste attività saranno svolte dal Coordinatore (Partner 1). [44]



Deliverables

D 5.1: Report annuale quale esempio del report statistico periodico M20

2.1.6 Work Package 6

Numero Work package	6		Mese di inizio:						M1	
Titolo del Work package	Biobanca e banca delle immagini cliniche									
Tipo di attività	RTD									
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB	
Persone-mese per Partecipante:	29.2	4.0	0	0	4.0	0	4.0	0	6.6	

Obiettivi

La proposta mira a:

- Raccogliere un gran numero di campioni biologici e di dati di imaging in una coorte epidemiologica rappresentativa
- Esplorare l'utilità clinica di biomarcatori fenotipici e genotipici accuratamente selezionati
- Rendere i campioni disponibili per i partner del consorzio e per la comunità scientifica per scopi di ricerca

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività), e ruolo dei partecipanti

Seguendo la logica delineata in " *Pesando l'importanza prognostica di biomarcatori e predisposizione genetica* " lo scopo del WP6 è quello di implementare, e iniziare a sfruttare, archivi centralizzati di campioni biologici (biobanca) e dati di imaging clinico. Ciò interesserà circa 2.000 pazienti adulti con trauma cranico dei 7-9,000 che dovrebbe essere arruolati in questo studio di coorte, che lo rende uno delle più grandi raccolte in questo campo. Inizieremo a sfruttare il materiale biologico conservato e dati di imaging effettuando parsimoniose valutazioni pilota dei biomarcatori candidati in due sottogruppi selezionati di pazienti con caratteristiche cliniche "estreme" rivelate dall'imaging. Queste caratteristiche saranno analizzate in tutti i 2.000 pazienti adulti raccolti. Dati di imaging clinico serviranno per identificare gli " estremi ", cioè le due code nella distribuzione della progressione del volume della lesione focale in questi pazienti. La progressione del volume della lesione focale (emorragica e / o edema perilesionale) è associato con l'esito, ma sembra essere molto variabile a livello individuale [45].

Dopo che i primi 1.000 pazienti sono stati reclutati, saremo in grado di identificare il primo e quinto quintile della distribuzione della progressione del volume della lesione focale. Questi due gruppi saranno sottoposti ad analisi dei biomarcatori fenotipici e genotipici per valutare tutte le associazioni. È stato calcolato che 400 pazienti (200 per gruppo) fornirebbero un potere statistico dell'80% di vedere con una significatività del 5% (alfa = 0.05) un'associazione con un OR tra 1,7 e 2,3, a partire da una prevalenza di esposizione alla predisposizione genetica tra il 10 e il 25 %.

Un gruppo indipendente di esperti internazionali ha accettato di formare un Comitato Consultivo Scientifico (WP6 - SAB) sui biomarcatori in TBI, per aiutare i proponenti a:

- Finalizzare il protocollo dei vari sotto- studi di questo WP
- Garanzia di aderenza alle normative nazionali ed internazionali etica
- Per meglio standardizzare la raccolta dei dati e la codifica per facilitare la condivisione dei risultati tra gli studi
- Individuare le aree di maggiore interesse per i biomarcatori genotipici e fenotipici nel TBI
- Collaborare alla scrittura di rapporti e documenti sui biomarcatori, alla fine della raccolta dei dati
- Promuovere collaborazioni esterne per saggiare nuovi biomarker

Oltre alla teleconferenza iniziale per concordare stesura della presente proposta, il WP6 - SAB si riunirà annualmente sia per teleconferenza o faccia a faccia (almeno 2, possibilmente durante i principali incontri di Cura Intensiva europea).

Biobank

Compiti principali sono:

- Istituire una repository di CREATIV all'interno della biobanca esistente del Coordinating Partner
- Raccogliere campioni biologici (sangue e liquidi derivati , CSF) da pazienti con trauma cranico ricoverati in terapia intensiva in 3 stati selezionati (Ungheria, Italia, Slovenia)
- Proporre un protocollo semplice e uniforme per la raccolta del campione, una logistica efficiente per il trasporto sicuro di campioni biologici in ghiaccio secco utilizzando un approccio hub & spoke, con repository nazionali temporanee e la conservazione a lungo termine in una biobanca centrale che opera in base alle procedure operative standard
- Raccogliere campioni di sangue nella fase acuta del trauma cranico, due volte in ciascun paziente: 20 ml al momento del ricovero in terapia intensiva e 20 ml circa 4-5 giorni più tardi, per valutare il profilo basale dei biomarcatori genotipici e fenotipici, e la loro evoluzione nel corso di un periodo di tempo critico durante la degenza in terapia intensiva
- Raccogliere 20 ml di campioni di sangue alla visita di follow - up di sei mesi, per valutare lesioni cerebrali associate ad anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi- surrene.
- Raccogliere 5 ml di campioni di CSF per i pazienti sottoposti a drenaggio liquorale per scopi clinici (ad esempio, per controllare la pressione intracranica), entro le prime 24 ore dal ricovero in terapia intensiva.

- Elaborare un protocollo sulle norme di applicazione per l'accesso ai campioni biologici e / o a dati relativi e / o a file di imaging oltre la durata del progetto

Imaging banca ed elaborazione dei dati

Compiti principali:

- Dati di Tomografia Computerizzata (TC) immagini prodotte durante il ricovero in UTI saranno raccolti in un sottogruppo di unità di terapia intensiva (preferibilmente gli stessi centri che raccolgono campioni biologici per la biobanca del progetto).
- I dati sono trattati mediante un software sviluppato ad hoc da parte del Partner 6 (Orobix) per stimare la progressione del volume della lesione.
- I centri partecipanti potranno caricare, in forma de - personalizzata, immagini di TAC eseguite di routine con mezzo di contrasto, utilizzando un modulo dedicato sviluppato da Partner 6 (Orobix). Il modulo è progettato per rimuovere automaticamente i dati sensibili dalla intestazione DICOM (caratteristiche del viso come occhi, naso e bocca). Inoltre, richiederà al centro che sta caricando il file di segnare la posizione del/dei focolai emorragici necessari per la successiva quantificazione automatizzata.
- Il/I focolai emorragici (s) verranno delineati automaticamente in base alla intensità delle immagini, omogeneità e vincoli di forma. L'edema peri - emorragico verrà quindi identificato come la porzione di segnale a bassa intensità che circonda il/i focolai, sempre tenendo conto dei vincoli di forma, in modo da evitare errori di identificazione delle strutture cerebrali a bassa intensità che circondano la lesione.
- Le dimensioni e la forma del/dei focolai emorragici, e l' edema peri - emorragico verranno registrati e confrontati per tutta la degenza, ai fini della stratificazione dei pazienti per dimensione, forma e rispettivi tassi di variazione nel tempo.

biomarcatori fenotipici

Compiti principali:

- Individuare la batteria di biomarcatori da testare
- Effettuare le prove necessarie per esplorare l'utilità clinica

biomarcatori genotipici

Compiti principali:

- Identificare quattro geni candidati che si ipotizza possano influenzare il fenomeno di interesse emergente dall'analisi delle immagini (avanzamento della lesione emorragica vs progresso dell'edema perilesionale)
 - Sequenza di geni candidati sui 400 pazienti selezionati attraverso un test ad alto flusso, la tecnologia Ion Torrent, per individuare possibili varianti
- effettuare SNP genotipizzazione con PCR in tempo reale su tutte le prime 1.000 pazienti raccolti nella biobanca, la cui rappresentazione è stato analizzato, per confermare l'associazione emergente in un campione più ampio.

Deliverables

D6.1 Protocollo e manuale operativo per la gestione delle biobanche (M9)

D6.2 Lista dei candidati biomarcatori fenotipiche e geni (M30)

D6.3 Protocollo per l'accesso a materiale conservato oltre la durata del progetto (M55)

2.1.7 Work Package 7

Numero Work package	7	Mese di inizio:							M1
Titolo del Work package	Divulgazione e networking								
Tipo di attività	OTHER								
Numero del Partecipante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abbreviazione del Partecipante	NEGRI	SEMM	MUW	SBNM	KCLJ	NICO	BGU	PEPAGNH	OROB
Persone-mese per Partecipante:	27.4	21.0	21.0	10.8	8.7	9.6	9.6	9.6	0

Obiettivi

- Assicurare le comunicazioni interne del consorzio;
- Garantire una rapida, adeguata, diffusione degli output del progetto a tutte le parti interessate pertinenti, al fine di aumentare la consapevolezza e condivisione della conoscenza.

Descrizione dei lavori (eventualmente suddiviso in attività), e il ruolo dei partecipanti

Lo scopo delle varie attività di questo WP è quello di adattare le attività di comunicazione, diffusione e networking per i diversi target individuati al fine di trasmettere le informazioni appropriate alle persone giuste nella forma più rilevante. Allo stesso modo, il consorzio creerà anche i canali appropriati per ricevere informazioni da altre iniziative internazionali nel settore del TBI e, quindi, svolgere un ruolo attivo nel quadro più ampio del network.

Un sito specifico per CREATIVE sarà creato per dare visibilità al progetto, fornendo rapida e ampia diffusione. Il sito avrà sezioni aperte e chiuse. La sezione aperta sarà composta da diverse aree destinate a sensibilizzare i vari gruppi bersaglio, in particolare i medici, i pazienti, la comunità scientifica, i responsabili delle politiche del benessere e della salute, l'industria e il pubblico in generale. Oltre alle informazioni di base sugli obiettivi e le attività del progetto che conterrà una sezione di contatto, che fornirà informazioni sui partner e recapiti di ogni partecipante coinvolto nel progetto, tra cui brevi profili, così come una mappa per la localizzazione.

La sezione di chiusura verrà utilizzata per le comunicazioni interne ovvero per l'archiviazione di progetti e documenti contrattuali, dei manuali d'uso CREATIVE, dei moduli di resoconto, dei PDF di pubblicazioni del progetto, delle procedure operative standard (SOP), e di un modulo di domanda per richiedere l'accesso ai biobanca o dati di imaging via il Coordinatore. La sezione chiusa ospiterà anche un forum o diversi consessi, laddove fosse ritenuto appropriato, nel corso del progetto, per lo scambio di informazioni riservate riguardanti il progetto e discussioni.

Dal momento che molte comunicazioni interne si riferiscono a problemi specifici, un sistema web-based sarà utilizzato per conservarli per tipologia e per la loro memorizzazione come entità separate.

Comunicazioni relative al software molto complesso saranno indirizzate ad un "Ticketing System". Questo sistema, che è stato sviluppato e utilizzato all'interno della rete PROSAFE, serve come un archivio online per problemi risolti e in corso e sarà adattato al progetto CREATIVE. In sostanza, un "ticket" sarà aperto quando un problema si pone da un centro e chiuso quando è stato risolto. Il sistema consente anche di ricostruire la storia dei problemi per ciascun centro e mantiene una traccia di tutti i problemi che sono sorti. Un codice del biglietto viene generato per ogni problema, consentendo il monitoraggio di ogni query e la visualizzazione dello stato dei problemi. Esso permette ai coordinatori dei progetti e dei paesi di avere una panoramica della situazione di raccolta dei dati di ciascun paese, fornendo un quadro complessivo.

Comunicazioni relative alle traduzioni saranno indirizzati al sistema Translation Manager, discusso nel WP2. Questo è stato progettato per mantenere la definizione di tutti gli elementi e gli aggiornamenti allineati in varie lingue. Sarà anche situato nella sezione chiusa del sito. Il sistema è costruito per contenere tutto il materiale scritto in varie lingue.

Attività di networking interno comprenderanno visite in loco, possibilmente a tutte le ICU partecipanti, per valutare la qualità dei dati registrati e in particolare il modello organizzativo e l'effettivo funzionamento di ogni struttura. Questi aspetti sono fondamentali per spiegare le differenze di risultato.

Delle fellow-ship saranno create consentendo scambi di personale tra unità di terapia intensiva, preferibilmente in paesi diversi. L'obiettivo sarà quello di consentire al personale di trascorrere un periodo in un altro ICU per condividere esperienze e scambiare buone prassi. La lunghezza delle fellow-ship varia a seconda delle esigenze.

Attività di networking esterne formali e informali e riunioni saranno organizzate per lo scambio di informazioni, dati e buone pratiche con altri progetti InTBIR e gruppi di lavoro. I link a questi gruppi saranno pubblicati nel sito web nelle sezioni aperte o chiuse, a seconda dei casi.

Saranno organizzati incontri, a seconda dei casi e ai vari livelli (ospedale, regionale, nazionale e sovranazionale), con le autorità sanitarie e assistenziali per presentare i risultati rilevanti relativi alla allocazione delle risorse, alla gestione del paziente e all'accesso alle cure per i pazienti con trauma cranico. Seminari successivi saranno organizzati con le stesse autorità per presentare e discutere le raccomandazioni di trattamento che emergono dalle analisi basate sulla Comparative Effectiveness Research effettuate sui dati raccolti per il TBI.

Il Consorzio raggiungerà la comunità scientifica sforzandosi di pubblicare i documenti rilevanti riguardanti i risultati del progetto e le raccomandazioni per il trattamento in riviste peer-reviewed, oltre alle comunicazioni orali e poster a congressi in questo campo.

Un opuscolo che riguardante la TBI e la sua gestione a vari livelli sarà prodotto nelle prime fasi del progetto (M9) per la distribuzione ai pazienti. Servirà anche per mettere in rilievo l'importanza della visita di follow-up a 6 mesi proposta.

Un simposio satellite sarà organizzato dopo 3 e 4 anni per presentare il progetto, i primi risultati e le attività in corso. I principali gruppi destinatari di questo evento saranno gli operatori sanitari, i responsabili di politiche sanitarie, i membri di altre iniziative InTBIR, ed eventualmente l'industria. Per motivi di efficienza ed economia sarà finalizzato a organizzare tali simposi in corrispondenza con un importante incontro scientifico o una riunione dell'Assemblea Generale.

Sarà organizzata una conferenza finale, invitando altri partecipanti alla rete InTBIR, operatori socio-sanitari, rappresentanti di associazioni di pazienti e altri soggetti interessati.

Tutte le comunicazioni e materiale pubblicato indicheranno che il progetto CREACTIVE è stato finanziato dalla Commissione Europea.

I compiti principali saranno:

- Creazione, supporto, manutenzione e aggiornamento del sito web CREACTIVE. Gestione quotidiana di strumenti web (sistema di Ticketing, Translation Manager) (Task Leader: NEGRI).
- Raccolta sistematica di tutto il materiale diffuso relativo ai risultati dei progetti (Task Leader: Semmelweis).
- Organizzazione e / o partecipazione ad attività formali e informali di networking e incontri (task leader: Semmelweis).
- Collegamento con InTBIR e reti nordamericane (Task Leader: NEGRI).
- Organizzazione di visite in loco
- Organizzazione di borse di studio (capo Compito: SBNM).
- Istituzione di una task force per promuovere la pubblicazione e monitorare la diffusione in peer-reviewed e in altre riviste scientifiche (task leader: Semmelweis)
- Organizzazione di simposi satellite in occasione di importanti incontri scientifici
- Organizzazione di un convegno finale

Deliverables

- D7.1 Website on line M6;
- D7.2 -3 Symposium satellite M36, M48,
- D7.4 Report finale: M60

3 Considerazioni etiche

Sarà istituito un Ethics Advisory Board (EAB) composto da esperti esterni che si occuperà delle problematiche etiche inerenti al progetto. In particolare, il Progetto CREATIVe affronterà tre questioni etiche specifiche, ovvero:

- Il reclutamento dei pazienti, compresi i minori;
- L'utilizzo di campioni biologici umani;
- Il trattamento dei dati personali, comprese le immagini.

3.1 Raccolta dati ed analisi

Tutti i pazienti ricoverati in ICU con diagnosi di trauma cranico, indipendentemente da quale sia la principale causa di ricovero, saranno da considerarsi eleggibili e quindi reclutati nello studio. Non saranno forniti incentivi per la partecipazione, ma sarà fatto in modo che tutti i pazienti eleggibili siano reclutati, considerando che, vista la natura osservazionale dello studio, non ci sono rischi per il paziente correlati alla partecipazione al progetto. Oltre alle informazioni cliniche registrate durante la permanenza dei pazienti in terapia intensiva e in ospedale, verrà organizzato un follow-up a sei mesi, in cui saranno raccolte informazioni circa la cura del paziente nella fase sub-acuta e gli esiti a distanza.

Tutte le informazioni raccolte saranno protette da procedure rigorose che garantiscano la protezione della privacy e vietino la diffusione di dati ad altri soggetti non espressamente autorizzati. Verranno a questo proposito rigorosamente seguite le normative nazionali per l'utilizzo dei dati del paziente.

3.2 Sicurezza del database

Le seguenti procedure atte a garantire la massima sicurezza del database del progetto verranno adottate.

- Crittografia completa https con un certificato rilasciato da un'autorità ufficiale;
- Tutti i dati personali che permettono l'identificazione del paziente saranno raccolti localmente in forma criptata. Il database centrale non conterrà questo tipo di informazioni;
- Backup giornaliero;
- Utilizzo di server dedicati;
- Tracciato storico dei login/logout degli utenti
- Tracciato storico di creazione/aggiornamento/cancellazione dei pazienti
- Per quanto riguarda le immagini raccolte nel corso del WP6, il modulo per caricare i dati rimuoverà automaticamente le informazioni utili a ricostruire il volto dei pazienti. Con il consenso dell'utente, le immagini saranno poi caricate sui server del Partner 1 (NEGRI), dove saranno effettuate le elaborazioni delle immagini.
- I dati raccolti in questo studio saranno memorizzati centralmente per 20 anni dalla data di chiusura dello studio. A quel punto, tutti i dati raccolti per questo studio verranno definitivamente eliminati. Se tali dati saranno considerati in quel momento di particolare interesse per altri scopi scientifici, sarà richiesta alle autorità etiche competenti una specifica autorizzazione per continuare ad utilizzarle.

3.5 Uso di campioni biologici umani

Le analisi dei campioni biologici saranno rigorosamente vincolate ai fini della ricerca presentati in questa proposta ed i risultati non saranno comunicati al di fuori del progetto CREATIVe senza le dovute precauzioni per assicurare la riservatezza del paziente. Tutti i dati saranno raccolti centralmente ed in forma anonima.

Il trasferimento di campioni biologici da un paese all'altro rispetterà la convenzione di Oviedo (Convention on Human Rights and Biomedicine –http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/01_Oviedo%20Convention/default_en.asp) and Recommendation Rec (2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin (Adopted by the Committee of Ministers on 15 March 2006 at the 958th meeting of the Ministers' Deputies).

L'utilizzo campioni biologici 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).

Tutti i campioni e i dati saranno inseriti nella biobanca 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 di sangue e liquor saranno resi anonimi e inviati alla biobanca dello studio centrale, situato presso l'Istituto Mario Negri di Ricerche Farmacologiche;
- I campioni saranno conservati in congelatori a -70 ° C sotto controllo termico costante;
- La biobanca conterrà i campioni per 20 anni dalla fine dello studio. A quel punto, tutti i dati raccolti per questo studio verranno definitivamente eliminati. Se tali dati saranno considerati in quel momento di particolare interesse per altri scopi scientifici, sarà richiesta alle autorità etiche competenti una specifica autorizzazione per continuare ad utilizzarle.

3.6 Consenso informato

Poiché CREATIVe è uno studio osservazionale, che non implica alcun cambiamento nel trattamento clinico abituale, ma introduce un follow-up a distanza di sei mesi dal trauma, i pazienti saranno chiamati a dare il proprio consenso a partecipare a tale follow-up, dopo adeguata e comprensibile informazione, in conformità con le direttive europee e nazionali. Verrà inoltre richiesta l'autorizzazione ad utilizzare, in forma anonima, i dati clinici, compresi i campioni di sangue ed eventualmente di liquor e le immagini dei test diagnostici, ai fini di ricerca scientifica.

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 sul trauma cranico. Saranno anche informati del fatto che, per lo stesso motivo, verranno ricontattati a distanza di 6 mesi da personale del reparto o della ricerca per raccogliere informazioni sul loro stato di salute. Tutti i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno quindi invitati a firmare un modulo di consenso per partecipare al follow-up e per utilizzare i loro dati, una volta resi anonimi (vedi allegato).

In Italia, nel caso in cui il paziente non abbia un rappresentante legalmente riconosciuto e non abbia mai raggiunto, durante la permanenza in terapia intensiva, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato, verrà applicata l'autorizzazione generale del garante della privacy al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 Codice in materia di protezione dei dati personali, art.110. Ricerca medica, biomedica ed epidemiologica.

In tale articolo, 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 senza rappresentante legalmente riconosciuto che non raggiungano mai, durante la permanenza in terapia intensiva, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato. Verranno in ogni caso informati della ricerca i parenti o le persone più prossime al paziente (vedi allegato).

Bibliografia

1. Maas, A.I., N. Stocchetti, and R. Bullock, Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*, 2008. 7(8): p. 728-41.
2. Saatman, K.E., et al., Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma*, 2008. 25(7): p. 719-38.
3. Frey, L.C., Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*, 2003. 44 Suppl 10: p. 11-7.
4. Styrke, J., et al., Traumatic brain injuries in a well-defined population: epidemiological aspects and severity. *J Neurotrauma*, 2007. 24(9): p. 1425-36.
5. Tagliaferri, F., et al., A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. 148(3): p. 255-68; discussion 268.
6. Andriessen, T.M., et al., Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Neurotrauma*, 2011. 28(10): p. 2019-31.
7. Rossi, C., et al., Margherita Prosafe Project. Promoting patient safety, research and quality improvement in critical care medicine. Report 2011. 2012, Bergamo: Sestante edizioni.
8. Apolone, G., et al., The performance of SAPS II in a cohort of patients admitted to 99 Italian ICUs: results from GiViTI. Gruppo Italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva. *Intensive Care Med*, 1996. 22(12): p. 1368-78.
9. Bertolini, G., et al., Predicting outcome in the intensive care unit using scoring systems: is new better? A comparison of SAPS and SAPS II in a cohort of 1,393 patients. *Med Care*, 1998. 36(9): p. 1371-82.
10. Bertolini, G., et al., The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002. 58(1): p. 73-7.
11. Boffelli, S., et al., Continuous quality improvement in intensive care medicine. The GiViTI Margherita Project - Report 2005. *Minerva Anestesiol*, 2006. 72(6): p. 419-32.
12. Bertolini, G., et al., Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med*, 2007. 33(3): p. 426-34.
13. Malacarne, P., et al., Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med*, 2008. 36(4): p. 1105-13.
14. Bertolini, G., et al., End-of-life decision-making and quality of ICU performance: an observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med*, 2010. 36(9): p. 1495-504.
15. Bertolini, G., et al., Is influenza A (H1N1) pneumonia more severe than other community-acquired pneumonias? Results of the GiViTI survey of 155 Italian ICUs. *Intensive Care Med*, 2011. 37(11): p. 1746-55.
16. Poole, D., et al., Comparison between SAPS II and SAPS 3 in predicting hospital mortality in a cohort of 103 Italian ICUs. Is new always better? *Intensive Care Med*, 2012. 38(8): p. 1280-8.
17. Poole, D. and G. Bertolini, Outcome-based benchmarking in the ICU Part I: Statistical tools for the creation and validation of severity scores, in *Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care Medicine*, J.-D. Chiche, et al., Editors. 2009, MWV: Berlin. p. 141-149.
18. Poole, D. and G. Bertolini, Outcome-based benchmarking in the ICU Part II: Use and limitation of severity scores in critical care, in *Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care Medicine*, J.-D. Chiche, et al., Editors. 2009, MWV: Berlin. p. 151-159.
19. Concato, J., et al., Observational Methods in Comparative Effectiveness Research. *The American Journal of Medicine*, 2010. 123(12, Supplement): p. e16-e23.
20. Clarke, R., et al., Genetic Variants Associated with Lp (a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(26): p. 2518-2528.
21. Dupuis, J., et al., New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet*, 2010. 42(2): p. 105-116.
22. Delvaeye, M., et al., Thrombomodulin Mutations in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(4): p. 345-357.
23. Noris, M., F. Mescia, and G. Remuzzi, STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8(11): p. 622-633.
24. Taccone P, P.A.L.R. and et al., Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2009. 302(18): p. 1977-1984.
25. Masson, S., et al., Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic heart failure in the GISSI-Heart Failure Trial: Relation with fish intake, circulating biomarkers, and mortality. *American heart journal*, 2013. 165(2): p. 208-215.e4.
26. Maas, A.I., Standardisation of data collection in traumatic brain injury: key to the future? *Crit Care*, 2009. 13(6): p. 1016.
27. Maas, A.I., et al., Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. *J Neurotrauma*, 2012. 29(1): p. 32-46.
28. Castriotta, R.J. and J.N. Murthy, Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review. *CNS Drugs*, 2011. 25(3): p. 175-85.

29. Tham, S.W., et al., The longitudinal course, risk factors, and impact of sleep disturbances in children with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2012. 29(1): p. 154-61.
30. Rothman, K.J., S. Greenland, and T.L. Lash, *Modern Epidemiology*. Second edition ed. 2008, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
31. Finazzi, S., et al., Calibration belt for quality-of-care assessment based on dichotomous outcomes. *PLoS One*, 2011. 6(2): p. e16110.
32. Perel, P., et al., Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2006. 6(1): p. 38.
33. Steyerberg, E.W., et al., Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*, 2008. 5(8): p. e165; discussion e165.
34. Ghajar, J., Traumatic brain injury. *Lancet*, 2000. 356(9233): p. 923-9.
35. Farahvar, A., et al., Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2011. 114(5): p. 1471-8.
36. Hunter, J.V., et al., Emerging imaging tools for use with traumatic brain injury research. *J Neurotrauma*, 2012. 29(4): p. 654-71.
37. Hergenroeder, G.W., et al., Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther*, 2008. 12(6): p. 345-58.
38. Weaver, S.M., et al., Genetic polymorphisms and traumatic brain injury: the contribution of individual differences to recovery. *Brain Imaging Behav*, 2012.
39. Donkin, J.J. and R. Vink, Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(3): p. 293-9.
40. Diaz-Arrastia, R. and V.K. Baxter, Genetic factors in outcome after traumatic brain injury: what the human genome project can teach us about brain trauma. *J Head Trauma Rehabil*, 2006. 21(4): p. 361-74.
41. Dardiotis, E., et al., Genetic association studies in patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 2010. 28(1): p. E9.
42. Ulfarsson, T., et al., Pituitary function and functional outcome in adults after severe traumatic brain injury: the long-term perspective. *J Neurotrauma*, 2013. 30(4): p. 271-80.
43. Velentgas, P., et al. *Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide*. 2013 (available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm).
44. Austin, P.C., An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, 2011. 46(3): p. 399-424.
45. White, C.L., S. Griffith, and J.-L. Caron, Early Progression of Traumatic Cerebral Contusions: Characterization and Risk Factors. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2009. 67(3): p. 508-515
10.1097/TA.0b013e3181b2519f.