



Titolo dello Studio: **MUSE:** understanding the Mechanisms Underlying the Selection and spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units. A multicenter clinical-epidemiological study coupled with molecular characterization (RF-2016-02364584).

Codice del Protocollo: MUSE-RF2016

Versione del Protocollo: 1.0

Data: 15/03/2018

Promotore: Prof. Gian Maria Rossolini

Centro Coordinatore: Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (AOUC)

Sperimentatore Principale: Dott. Bruno Viaggi
SOD Neuroanestesia e Rianimazione
DAI di Anestesia e Rianimazione – AOUC
Tel. 055 79 48 419
viaggi@ao-careggi.toscana.it

Altri Sperimentatori:

Microbiologia: Dott.ssa Patrizia Pecile
SOD Microbiologia e Virologia
AOUC – Firenze
patrizia.pecile@ao-careggi.toscana.it

Dott. Vincenzo Di Pilato
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Università di Firenze - Firenze
Vincenzo.dipilato@unifi.it



Progettazione e coordinamento della
raccolta dati e delle analisi statistiche:

Dott. Guido Bertolini
Dipartimento di Salute Pubblica -
Laboratorio di Epidemiologia Clinica
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri – Milano
guido.bertolini@marionegri.it

Analisi statistiche:

Dott. Stefano Finazzi
Dipartimento di Salute Pubblica -
Laboratorio di Epidemiologia Clinica
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri - Milano
stefano.finazzi@marionegri.it

Dott.ssa Liliane Chatenoud
Dipartimento di Salute Pubblica -
Laboratorio di Epidemiologia Clinica
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri – Milano
liliane.chatenoud@marionegri.it

Coordinamento e gestione della
raccolta dati:

Dott.ssa Elena Garbero
Dipartimento di Salute Pubblica -
Laboratorio di Epidemiologia Clinica
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri - Milano
elena.garbero@marionegri.it

Dott.ssa Gaia Vitiello
Dipartimento di Salute Pubblica -
Laboratorio di Epidemiologia Clinica
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri - Milano
gaia.vitiello@marionegri.it

Valutazione e standardizzazione delle
strategie terapeutiche:

Dott.ssa Marianna Rossi
UO Malattie Infettive - Ospedale San
Gerardo di Monza – Monza
marianna.rossi@asst-monza.it



Lista Centri Partecipanti

Lo studio è rivolto alle 158 Terapie Intensive italiane aderenti alla rete GiViTI (Gruppo Italiano per la valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) che hanno manifestato interesse in merito al problema sempre più diffuso delle infezioni. Si rimanda all'allegato 1 ("Lista centri partecipanti") per la lista dei reparti.

Informazioni di Contatto

Nome Contatto Promotore

Prof. Gian Maria Rossolini
SOD Microbiologia e Virologia
DAI dei Servizi - AOUC
Tel. 055 79 49 239
gianmaria.rossolini@unifi.it
rossolinigm@aou-careggi.toscana.it

**Nome Contatto per la
Farmacovigilanza**

-



APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO

Gli Sperimentatori:

- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità a quanto riportato nel presente protocollo.

Prof. Gian Maria Rossolini	_____	Data: _____
Dott. Bruno Viaggi		Data: 27/03/2018
Dott.ssa Patrizia Pecile	_____	Data: _____
Dott. Vincenzo Di Pilato	_____	Data: _____
Dott. Guido Bertolini		Data: 27/03/2018
Dott. Stefano Finazzi		Data: 27/03/2018
Dott.ssa Liliane Chatenoud		Data: 27/03/2018
Dott.ssa Elena Garbero		Data: 27/03/2018
Dott.ssa Gaia Vitiello		Data: 27/03/2018
Dott.ssa Marianna Rossi		Data: 27/03/2018

INDICE

Background e razionale	6
Il gruppo GiViTi	7
Obiettivi dello studio	7
Disegno dello studio	8
Centri partecipanti	9
Popolazione in studio	9
Criteri di inclusione	9
Criteri di esclusione	9
Follow-up	9
Definizione di conclusione dello studio	9
Gestione dei dati	9
Raccolta dei dati	9
Gestione e conservazione dei dati	11
Analisi microbiologiche degli isolati	12
Analisi statistica dei dati	12
Analisi dei dati qualitativi	13
Considerazioni riguardo alla dimensione del campione	14
Gestione della sicurezza	14
Aspetti amministrativi	14
Finanziamenti dello studio	14
Considerazioni etiche	15
Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati	15
Conflitto di interessi	17
Responsabilità e politiche di pubblicazione	17
Ruolo del promotore e degli sperimentatori	17
Proprietà dei dati	18
Politiche di pubblicazione	18
Bibliografia	18

Background e rationale

Le *Enterobacteriaceae* sono tra le cause più comuni di infezioni associate a pratiche sanitarie [1]. L'emergere di enterobatteri (per lo più *Klebsiella pneumoniae* - Kp) resistenti ai carbapenemi (CRE) è diventato un grave problema sanitario in tutto il mondo. I microrganismi CRE, infatti, sono difficili da trattare e causano infezioni ad elevata morbilità e mortalità. Queste infezioni vanno inoltre ad aumentare i costi associati all'assistenza sanitaria. Questo onere è particolarmente elevato nelle unità di terapia intensiva (TI), in questi reparti il tasso di infezioni associate a pratiche sanitarie è particolarmente elevato. L'Italia, in particolare, è uno dei paesi in cui i CRE sono diventati endemici, con tassi di Kp resistenti ai carbapenemi (CRKp) superiori al 30% tra gli isolati di Kp [2]. L'impatto clinico ed epidemiologico dei CRE nelle TI italiane è confermato dai dati della rete GiViTI (Gruppo italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva), un network di oltre 250 terapie intensive localizzate in tutto il territorio italiano e straniero [3].

Solitamente i CRE mostrano un profilo di sensibilità verso pochissimi antibiotici, come la colistina e la tigeciclina, e l'uso esteso di queste molecole porterà nel tempo alla selezione di ceppi resistenti anche a queste molecole. Nel contempo, pochissimi nuovi farmaci con attività contro i CRE sono attesi nel prossimo futuro e, una volta in uso, non saranno immuni a fenomeni di antibiotico-resistenza. In questo scenario, tutte le possibili strategie devono essere messe in atto per cercare di controllare la diffusione di CRE, basate sulla prevenzione della diffusione da paziente a paziente e su programmi di *stewardship* antibiotica. Questi ultimi, in particolare, rappresentano percorsi in grado di fornire un contributo importante in termini di appropriatezza della terapia antibiotica per curare meglio i pazienti, ridurre gli effetti collaterali, le resistenze batteriche e contenere i costi. A tal fine, è fondamentale arrivare ad una migliore comprensione dei meccanismi e delle vie di diffusione dei CRE in TI, e della complessa interazione dei vari fattori coinvolti.

I dati della rete GiViTI suggeriscono, infatti, che le diverse TI hanno capacità differenti di controllare la diffusione di CRE. Ciò può essere dovuto a diverse variabili, tra cui caratteristiche del paziente, pratica clinica, fattori organizzativi e strutturali, nonché a caratteristiche proprie dei ceppi CRE circolanti in unità di TI. Una migliore comprensione della complessa interazione tra questi fattori è

fondamentale per migliorare le strategie per il controllo della selezione e diffusione di CRE in queste strutture.

Il gruppo GiViTi

Il GiViTi (Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva) è una rete di Terapie Intensive italiane e straniere che ha iniziato la sua attività nel 1991. Lo scopo del gruppo è quello di promuovere e realizzare progetti di ricerca indipendenti, orientati alla valutazione e al miglioramento della qualità dell'assistenza e ad un più razionale uso delle risorse. Il GiViTi coinvolge attualmente 477 Terapie Intensive italiane e straniere.

Dal 2002 è a regime il cosiddetto progetto Margherita-PROSAFE sulla valutazione continua della performance delle TI. Tutte le informazioni, registrate su un apposito software, sono corredate dalla rispettiva definizione, in modo da garantire la massima confrontabilità fra le diverse TI. Viene, inoltre, effettuata in tempo reale la revisione automatica della qualità delle informazioni raccolte. Infine, grazie ad una struttura modulare, il software permette di integrare facilmente la raccolta dati di base (il "core" della margherita) con raccolte dati specifiche per progetti di ricerca particolari (i "petali" della margherita). In tal modo il software diventa uno strumento che promuove sia l'efficienza, sia la qualità del lavoro di ricerca del reparto.

Obiettivi dello studio

Lo studio si propone di migliorare la conoscenza dell'andamento e delle caratteristiche epidemiologiche delle colonizzazioni e delle infezioni da CRE. In particolare, gli obiettivi di questa ricerca sono:

- 1) Descrivere l'epidemiologia molecolare dei CRE e le relative vie di diffusione in 30 TI italiane rappresentative. Identificare e quantificare, attraverso un modello statistico multivariato, il ruolo dei principali fattori nella selezione e trasmissione di ceppi CRE, comprese le caratteristiche biologiche dei ceppi.
- 2) Identificare, attraverso uno studio *ad hoc* di osservazione qualitativa sul campo, quali pratiche individuali, e il modo in cui vengono applicate, differenziano le 5 migliori e 5 peggiori TI in termini di controllo della diffusione di CRE.

- 3) Disegnare un Decalogo su cosa evitare e cosa migliorare per controllare la diffusione di CRE, e diffondere il documento tra le 477 TI GiViTI, considerando la fattibilità.

Disegno dello studio

Studio osservazionale, prospettico, multicentrico, no-profit condotto in 30 Terapie Intensive (TI) italiane afferenti alla rete GiViTI che già utilizzano il software Margherita-PROSAFE per la raccolta di dati clinici.

Lo studio si articolerà in due fasi:

- la prima fase dello studio, che coinvolgerà tutte le TI partecipanti al progetto, prevede di raccogliere i dati clinici, epidemiologici e microbiologici di tutti i pazienti ricoverati.
- La seconda fase dello studio riguarda invece la valutazione qualitativa della capacità di controllo della diffusione di CRE. In seguito ad un'analisi preliminare sulla diffusione di specifici cloni di CRE nei primi 9 mesi di raccolta dati, le 30 TI saranno valutate attentamente in base alla loro capacità di controllare la trasmissione di CRE da paziente a paziente. Le 5 TI con le migliori prestazioni e le 5 con le peggiori saranno reclutate per questa seconda fase.

Lo studio avrà una durata complessiva di 36 mesi, con inizio previsto dopo approvazione da parte del Comitato Etico competente. L'arruolamento dei pazienti avrà una durata massima di 15 mesi. Per informazioni più dettagliate si veda la Figura 1.

Figura 1. GANTT chart

Anno	1												2												3														
	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36		
Kick-off meeting	█	█																																					
Armonizzazione del protocollo di studio																																							
Implementazione delle schede elettroniche di raccolta dei dati (eCRF)				D1																																			
Identificazione delle 30 TI (fase 1)				D2																																			
Approvazione CE dei centri coinvolti																																							
Sorveglianza delle colonizzazioni/infezioni																																							
Raccolta di isolati CRE nelle 30 TI																																							
Genotipizzazione degli isolati CRE																		D3																					
Test fenotipici (MIC) degli isolati CRE																																							
Identificazione delle 10 TI (fase 2)																																							
Audit nelle 10 TI selezionate (fase 2)																																							
Analisi tematica dei dati qualitativi (fase 2)																																							
Analisi statistica (fase 1)																																							
Divulgazione dei risultati/raccomandazioni																																							
Report scientifico finale																																							
Preparazione delle pubblicazioni scientifiche																																							



Tappe Principali

D1 – Implementazione del Case Report Forms (eCRF): mese 4

D2 - Selezione delle 30 TI partecipanti al progetto: mese 4

D3 - Risultati parziali dei test fenotipici\genotipici dei CRE isolati da qualsiasi colonizzazione/infezione avvenuta nei mesi precedenti nelle 30 TI selezionate: mese 16

D4 - Selezione delle 10 TI partecipanti alla fase 2 del progetto: mese 19

D5 - Risultati finali dei test fenotipici\genotipici dei CRE isolati da qualsiasi colonizzazione/infezione avvenuta durante l'intero periodo di sorveglianza nelle 30 TI selezionate: mese 24

D6 - Report finale: mese 36

Centri partecipanti

Lo studio è rivolto alle 158 TI aderenti alla rete GiViTI che hanno manifestato interesse in merito al problema sempre più diffuso delle infezioni. Le 30 TI dello studio saranno selezionate a partire da queste 158 in base alle pratiche adottate in reparto rispetto al programma di sorveglianza attiva delle colonizzazioni. In particolare, per lo studio MUSE verranno reclutate le sole TI che, secondo pratica clinica, effettuano regolarmente colture di sorveglianza per i CRE.

Popolazione in studio

Criteri di inclusione

L'inclusione nello studio è prevista per tutti i pazienti ammessi in Terapia Intensiva.

Criteri di esclusione

Mancato consenso

Follow-up

Non è previsto follow-up dei pazienti.

Definizione di conclusione dello studio

Tutti i pazienti inclusi nello studio verranno seguiti per tutta la degenza in TI.

L'arruolamento dei pazienti nello studio avrà una durata massima di 15 mesi.

Gestione dei dati

Raccolta dei dati

Fase 1 dello studio:

Per la raccolta dati dello studio verrà utilizzato il software Margherita-PROSAFE, attualmente in uso in circa 250 reparti di TI in 7 paesi. Questo software è costituito da un Core, la cui compilazione è obbligatoria per tutti i centri che lo utilizzano, e da una serie di possibili espansioni denominati Petali, la cui installazione è facoltativa. Nel Core del programma Margherita-PROSAFE vengono raccolti i principali dati clinico-anamnestici all'ammissione (età, sesso, provenienza, tipologia, comorbidità, gravità, motivo di ammissione e diagnosi di ingresso), durante la degenza (procedure e presidi e loro durata, patologie e insufficienze d'organo insorte) e alla dimissione (in TI e in ospedale). Per lo studio MUSE, oltre alla compilazione del Core, si prevede la raccolta dei dati in due specifici Petali. Uno di questi, "Petalo Sorveglianza Infezioni" (Allegato 6), è dedicato alla sorveglianza delle infezioni in TI e vengono raccolti dati relativi alla sede dell'infezione, alla sua origine per le infezioni presenti all'ammissione (extraospedaliera, acquisita in una corsia dell'ospedale o acquisita in altra TI), alla gravità massima raggiunta (infezione senza sepsi, sepsi, shock settico). Inoltre, vengono raccolti dati sull'eziologia microbiologica del primo episodio infettivo (microrganismo, data dell'insorgenza, sedi, gravità massima raggiunta), insorto all'ammissione o in degenza. Il secondo Petalo, denominato "Petalo CRE", include le informazioni in merito a tutte le infezioni da CRE successive alla prima (microrganismo, data dell'insorgenza, sedi, gravità massima raggiunta) e la data di insorgenza relativa alla prima colonizzazione da CRE (tamponi rettali). Per ogni antibiotico somministrato al paziente, si raccoglieranno dati relativi alla tipologia della terapia (empirica/mirata), al principio attivo, alla data di inizio e fine terapia, al dosaggio e alla via di somministrazione.

Il controllo della qualità dei dati raccolti è effettuato dapprima in tempo reale durante la compilazione dei dati del Petalo, grazie a molteplici controlli di validità e congruenza dei dati inseriti ed in seguito tramite l'invio di query personalizzate ai centri, mirate a chiarire gli eventuali ulteriori problemi riscontrati in fase di analisi dei dati.

Contemporaneamente verranno raccolti e conservati tutti i ceppi CRE isolati a partire da colonizzazioni o infezioni (da siti singoli o multipli). Gli isolati saranno trasferiti al laboratorio centrale, presso l'Unità Operativa di Microbiologia e Virologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria



di Careggi (FI), dove saranno successivamente caratterizzati per la suscettibilità agli agenti antimicrobici mediante test MIC e sottoposti ad analisi di sequenziamento dell'intero genoma (WGS) per estrarre informazioni su: clonalità/filogenesi; determinanti di resistenza agli antibiotici (resistoma); determinanti della virulenza (viruloma); contenuto di plasmidi (plasmidoma). Questi dati verranno associati, in fase di analisi, ai dati di ogni paziente raccolti in CRF.

Fase 2 dello studio (analisi qualitativa):

Ciascuna delle 10 TI selezionate per questa fase sarà sottoposta a controllo da parte di un intensivista e di un infermiere, formati per eseguire osservazioni dirette sul campo ed interviste semi-strutturate. La rete GiViTI possiede già comprovata esperienza nella ricerca qualitativa. Le 12 coppie intensivista-infermiere, formate durante il precedente progetto Phenice [4], riguardante la prevenzione e il trattamento delle infezioni, saranno coinvolte e riformate ad eseguire l'osservazione diretta sul campo e l'intervista semi-strutturata. In ogni TI, l'osservazione sul campo, incentrata sulle pratiche di controllo delle infezioni, coprirà almeno 4 diversi turni, utilizzando una *checklist* e prendendo ampie note sul campo. La *checklist* includerà: struttura della TI; accesso ai visitatori; organizzazione del lavoro di infermieri e medici; igiene delle mani e dell'ambiente; gestione dei pazienti colonizzati/infetti da MDR; diagnosi dell'infezione; profilassi antibiotica; terapia antibiotica empirica/mirata.

Gestione e conservazione dei dati

La raccolta dei dati clinici verrà coordinata centralmente dal Centro di Coordinamento del GiViTI presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Villa Camozzi -24020 Ranica (Bergamo). Il centro di coordinamento GiViTI raccoglierà in forma anonima le informazioni cliniche registrate nel software Margherita-PROSAFE. Tutte le informazioni raccolte saranno protette da procedure rigorose che vietino la diffusione di dati ad altri soggetti non espressamente autorizzati. Tutti i dati saranno analizzati presso il centro di coordinamento GiViTI.

La raccolta, la conservazione ed analisi degli isolati verrà invece coordinata centralmente presso l'Unità Operativa di Microbiologia e Virologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi (FI).

Gli isolati di CRE verranno trasferiti presso questa unità a cadenza trimestrale, dove verranno re-identificati e conservati permanentemente all'interno della biobanca.

Analisi microbiologiche degli isolati

L'identificazione batterica sarà effettuata utilizzando la tecnologia MALDI-TOF. La sensibilità antimicrobica sarà determinata mediante MIC test utilizzando la microdiluizione in brodo come metodologia di riferimento. L'analisi genetica WGS verrà realizzata utilizzando la tecnologia di sequenziamento paired-end di Illumina e le piattaforme NextSeq. I dati di sequenziamento saranno analizzati per il controllo di qualità, l'assemblaggio del genoma e la caratterizzazione genotipica. La conferma delle specie sarà verificata in silico sulla base di geni cromosomici specie specifici. L'annotazione del genoma sarà ottenuta mediante il software RAST. Le informazioni su resistoma e viruloma saranno estratte confrontandole con database pubblici di geni di resistenza agli antibiotici (ResFinder, REDDB) e con il Bacterial Isolate Genome Sequence Database, rispettivamente. Per il profilo del viruloma verrà anche implementato l'uso di un database personalizzato. Il profilo del plasmidoma verrà analizzato utilizzando gli strumenti disponibili presso il Centro di Epidemiologia Genomica. La correlazione e filogenesi clonale sarà dedotta usando lo schema Multilocus sequence typing (MLST) in modo tale da eseguire un clustering iniziale dei gruppi clonali maggiori. Differenze più fini saranno poi studiate all'interno di ciascun gruppo clonale identificando polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), e tra gruppi clonali eseguendo un'analisi di confronto del genoma.

L'analisi genotipica fornirà un quadro dettagliato sull'epidemiologia molecolare dei CRE, consentendo di mappare con precisione la diffusione dei germi e di identificare de novo i ceppi CRE isolati in ciascuna TI.

Analisi statistica dei dati

Le analisi statistiche verranno condotte dal laboratorio di epidemiologia clinica presso l'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Ranica.

L'analisi principale si focalizzerà sul primo evento di colonizzazione/infezione insorto durante la permanenza in TI a causa di un clone CRE già presente all'interno del reparto. La proporzione verrà



utilizzata come statistica descrittiva per le variabili categoriche e ordinali, la mediana e l'intervallo inter-quartili per le variabili ordinali e continue, la media e deviazione standard per le variabili continue. Gli intervalli di confidenza al 95% verranno calcolati per ogni stima di interesse. Per esprimere la frequenza dell'infezione verranno calcolate l'incidenza cumulativa (o rischio nel tempo) con il metodo di Kaplan-Meier e il tasso di incidenza (forza di morbilità). Le curve di incidenza cumulativa verranno confrontate con il log-rank test mentre l'intervallo di confidenza del tasso di incidenza verrà calcolato utilizzando la distribuzione di Poisson.

Inoltre, le stime di Hazard Ratios (HR) saranno ottenute mediante l'applicazione del modello a rischi proporzionali di Cox esteso (ad effetti misti). Se e quando appropriato, saranno presi in considerazione modelli di rischio competitivi. Il tempo di osservazione per ogni paziente inizierà all'ammissione in TI e terminerà alla dimissione, morte o al verificarsi dell'evento. Fattori come il verificarsi di procedure cliniche o trattamenti antibiotici nel corso del periodo di osservazione saranno considerati nel modello come variabili tempo-dipendenti.

Qualora i pazienti con infezioni multiple raggiungessero una numerosità sufficiente, si svilupperanno modelli *ad hoc* (Modelli di Cox per eventi ripetuti) per identificare i fattori legati a tale tipologia di eventi.

Se i dati raccolti forniranno un potere statistico sufficiente, si valuteranno eventuali predittori di mortalità dei pazienti, inclusi i cloni microbici.

Analisi dei dati qualitativi

Per quanto riguarda i dati derivanti dall'osservazione qualitativa, sarà adottato il metodo di analisi tematica [5]. In seguito alla revisione dei dati (ad esempio la trascrizione dell'intervista), il team di ricerca ricaverà dai dati i temi relativi a ciascuna area di interesse, in modo da consentire ai ricercatori non coinvolti sul campo di eseguire le analisi. Per ciascun tema sarà sviluppato uno schema di codifica condiviso, che sarà liberamente applicato ai dati sia dalla coppia intensivista-infermiere, che esegue le visite in loco, sia da un ricercatore indipendente. La classificazione finale di ogni singolo tema, raggiunta per consenso, sarà confrontata tra i due gruppi di TI per identificare i principali fattori che le differenziano.



Considerazioni riguardo alla dimensione del campione

Sulla base dei dati GiViTI preliminari, considerando la partecipazione di circa 30 TI, ci aspettiamo di includere nello studio circa 10.000 pazienti, con un'incidenza cumulativa di infezione da CRE di circa il 3% all'anno e considerando un rapporto infezione/colonizzazione di circa 1:2, si stima di poter raccogliere circa 600-800 ceppi nel corso dei 15 mesi di arruolamento.

Tale numerosità permetterà di identificare come statisticamente significativi (ad un livello alfa pari a 0.05 per un test a due code, e un potere intorno all'80%), degli HR di circa 1,5-2, per esposizioni con una prevalenza di circa 20-30% nella popolazione di riferimento.

Gestione della sicurezza

Nello studio non vengono somministrati farmaci. Rispetto alla normale pratica clinica non sono previsti eventi avversi aggiuntivi direttamente legati allo studio.

Aspetti amministrativi

Finanziamenti dello studio

Questo studio è stato concepito indipendentemente da ogni organizzazione commerciale e sarà coordinato, gestito e analizzato in forma indipendente. I costi necessari per le attività di ricerca graveranno su fondi ministeriali dedicati, di cui è titolare il del promotore dello studio.

Nello specifico, il presente progetto, presentato nell'ambito del "Bando Ricerca Finalizzata 2016 (fondi 2014-2015)" con codice RF-2016-02364584, dal titolo "MUSE: *understanding the Mechanisms Underlying the Selection and spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units. A multicenter clinical-epidemiological study coupled with molecular characterization*", per la tipologia progettuale Theory-enhancing, è stato ammesso a finanziamento per un importo totale pari a € 450.000,00 (Allegati 2 - 5). Tali fondi saranno disponibili presso AOUC per la gestione del progetto e per l'attività di ricerca svolta dal promotore e dagli sperimentatori.



Per maggiori dettagli sull'utilizzo del budget ammesso a finanziamento dal Ministero della Salute per tale progetto si rimanda all'Allegato 3 (pag. 22-24).

Considerazioni etiche

Gli sperimentatori assicurano che lo studio sarà condotto in piena conformità a quanto stabilito alla normativa internazionale [Dir. EU 2001/20/EC] e al suo recepimento nazionale [DM 15 Luglio 1997; D.Lvo 211/2003; D.Lvo 200/2007] in merito alla sperimentazione clinica ed ai principi della Dichiarazione di Helsinki allo scopo di assicurare la massima protezione dei soggetti coinvolti. Gli sperimentatori principali s'impegnano affinché lo studio sia condotto in conformità a quanto scritto in questo protocollo e alle Good Clinical Practice (GCP). Il promotore dello studio s'impegna alla tutela dei dati personali sensibili, clinici e non, dei soggetti coinvolti nello studio secondo quanto stabilito in materia dalla normativa nazionale [DL. 196/2003].

Il promotore fornirà al Comitato Etico di riferimento ed alle Autorità Competenti (Direttore Generale AOU Careggi) il protocollo di studio ed ogni altro documento correlato allo studio. L'approvazione del Comitato Etico e dell'Autorità competente dovrà essere ottenuta prima dell'inizio di qualunque procedura correlata allo studio e dovrà essere documentata tramite comunicazione ufficiale allo sperimentatore. Qualora nel corso dello studio, si rendessero necessarie variazioni al protocollo di studio, il promotore presenterà al Comitato Etico di riferimento adeguata richiesta di emendamento al protocollo, la cui approvazione seguirà le procedure stabilite dal regolamento dello stesso Comitato Etico.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

I pazienti o i loro rappresentanti legali verranno informati sulle finalità e le modalità con cui verrà condotto lo studio. È stato all'uopo messa a punto un'informativa, sottomessa anch'essa all'approvazione ai competenti Comitati Etici, che spiega il rationale e gli obiettivi dello studio.



L'informativa dovrà essere consegnata al paziente e sarà compito del medico chiarire tutti i suoi eventuali dubbi.

MUSE è uno studio osservazionale, pertanto, i pazienti reclutati nello studio non subiranno nessun trattamento diverso rispetto a quello impiegato nella normale pratica clinica. È richiesto l'ottenimento del consenso del paziente per la partecipazione allo studio.

Consenso al trattamento dei dati personali:

In ottemperanza alle disposizioni di legge in materia di trattamento dei dati personali (decreto legislativo 196/03), i pazienti verranno informati circa le modalità di trattamento dei dati raccolti nel corso dello studio, nonché l'identità del titolare del trattamento stesso. Verrà loro chiesto il consenso scritto ad utilizzare i suddetti dati secondo quanto previsto dalla legge.

In particolare, al momento più opportuno nel corso della degenza in Terapia Intensiva e comunque il prima possibile, i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno informati del fatto che, con il loro consenso, i loro dati verranno inseriti in una ricerca scientifica sulla valutazione degli isolati da CRE. Tutti i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno quindi invitati a firmare un modulo di consenso per utilizzare i loro dati, una volta resi anonimi. Nel caso in cui il paziente non abbia mai raggiunto, durante la permanenza in Terapia Intensiva, una lucidità tale da poter dare un consenso realmente informato e non abbia un rappresentante legalmente riconosciuto, verrà applicata l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (Registro dei provvedimenti n. 531 del 15 dicembre 2016). In tale provvedimento, visto l'art. 110, comma 1 del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali, il garante

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

Secondo quanto previsto dall'Autorizzazione n. 8/2016 del 15 dicembre 2016, i dati e i campioni biologici di persone che non possono fornire il proprio consenso per incapacità, possono essere

trattati per finalità di ricerca scientifica che non comportino un beneficio diretto per i medesimi interessati qualora ricorrano contemporaneamente le seguenti condizioni:

- a) la ricerca è finalizzata al miglioramento della salute di altre persone appartenenti allo stesso gruppo d'età o che soffrono della stessa patologia o che si trovano nelle stesse condizioni e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del competente comitato etico a livello territoriale;
- b) una ricerca di analoga finalità non può essere realizzata mediante il trattamento di dati riferiti a persone che possono prestare il proprio consenso;
- c) il consenso al trattamento è acquisito da chi esercita legalmente la potestà, ovvero da un prossimo congiunto, da un familiare, da un convivente o, in loro assenza, dal responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato;
- d) la ricerca non comporta rischi significativi per la dignità, i diritti e le libertà fondamentali degli interessati.

Lo studio osservazionale MUSE prevede il verificarsi di queste condizioni.

Conflitto di interessi

Gli sperimentatori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Ruolo del promotore e degli sperimentatori

Prof. Gian Maria Rossolini Dott.ssa. Patrizia Pecile	Disegno dello studio, raccolta degli isolati batterici e successiva caratterizzazione fenotipica e genotipica
Dott. Vincenzo Di Pilato	Analisi bioinformatica dei dati di genotipizzazione
Dott. Bertolini Guido	Disegno dello studio, progettazione e coordinamento di raccolta dati ed analisi statistiche
Dott. Stefano Finazzi Dott.ssa. Liliane Chatenoud	Pianificazione del protocollo di analisi statistica e sviluppo di strumenti statistici ad hoc per l'analisi dei dati
Dott.ssa. Elena Garbero Dott.ssa. Gaia Vitiello	Coordinamento e gestione della raccolta dati



Dott.ssa Marianna Rossi	Valutazione e standardizzazione della raccolta dei dati relativi alle strategie terapeutiche empiriche e mirate
-------------------------	---

Proprietà dei dati

La proprietà dei dati relativi alla valutazione centralizzata del fenotipo e genotipo dei ceppi di CRE appartiene al promotore dello studio.

Ogni centro partecipante sarà proprietario dei dati generati dallo studio presso la propria struttura.

Il Centro di Coordinamento GiViTI riceverà i dati opportunamente anonimizzati e non potrà diffondere i dati dei singoli centri senza l'autorizzazione scritta del centro stesso.

Politiche di pubblicazione

I dati dello studio saranno resi disponibili attraverso convegni, produzione di report personalizzati per le 30 ICU arruolate nello studio e pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed, nel rispetto e nella salvaguardia dell'anonimato dei pazienti arruolati.

Bibliografia

[1] European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.

[2] Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S; Network EuSCAPE-Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. Euro Surveill. 2014 Oct 23;19(42). pii: 20939.

[3] GiViTI. Rapporto progetto prosafe - petalo infezioni - anno 2015. Ranica (BG) - Italy 2016.



[4] Mortari L. Decidere in Terapia Intensiva. Una ricerca fenomenologica. Volume 1 - Il campo di Firenze. 2014, Verona: QuiEdit editore. ISBN: 9788864642819

[5] Guest GS, MacQueen KM, Namey EE. Applied thematic analysis. Los Angeles, US: SAGE Publications, 2012.