

**STUDIO DI PREVALENZA, PROSPETTICO, MULTICENTRICO,
INTERNAZIONALE, DELLA DURATA DI 24 ore**

**Terzo studio esteso di prevalenza delle infezioni in Terapia Intensiva
(EPIC III)**

PROTOCOLLO DI STUDIO

Traduzione versione 1.0, 20/06/2017

1. Informazioni generali

1.1 Organizzatore

Comitato direttivo

Derek Angus (USA)
Marc Bonten (Netherlands)
Bin Du (China)
Simon Finfer (Australia)
Marin Kollef (USA)
Flavia Machado (Brazil)
John Marshall (Canada)
Ignacio Martin-Loeches (Ireland)
Yasser Sakr (Germany)
Mervyn Singer (UK)
Jean-Francois Timsit (France)
Jean-Louis Vincent (Belgium, Chair)

Centro Coordinatore

Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université libre de Bruxelles, Belgium (**Prof. Jean Louis Vincent**)

Gestione dei dati

Hassane Njimi
Department of Intensive Care, Erasme University Hospital,
Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

1.2 Riassunto del protocollo

Titolo dello studio	Terzo studio esteso di prevalenza delle infezioni in Terapia Intensiva (<i>EPIC III</i>)
Disegno	Studio prospettico, multicentrico, internazionale di prevalenza della durata di un giorno
Target della popolazione	Tutti i pazienti ricoverati o ammessi il giorno dello studio nel centro aderente allo studio
Intervento	Nessuno
Obiettivi dello studio/ quesiti	<ul style="list-style-type: none">- Come varia la prevalenza e il pattern della disfunzione d'organo globalmente?- Qual è l'impatto del pattern della resistenza dei microrganismi sull'outcome?- Com'è cambiato il pattern delle infezioni e della disfunzione d'organo nel tempo dall'EPIC I, EPIC II fino all'EPIC III?
Sottogruppi/ Analisi del sottogruppo	<ul style="list-style-type: none">- Pattern e variazioni nell'uso degli antibiotici- Comorbidity e relazioni con la prevalenza e l'outcome delle infezioni- Relazioni dell'ICU e degli aspetti organizzativi ospedalieri sulla prevalenza delle infezioni e dell'outcome.- Prevalenza e outcome di infezioni in specifici sottogruppi- Decisioni etiche sul fin di vita
Durata dello studio	<ul style="list-style-type: none">- 24 ore (e 60 giorni di follow-up intraospedaliero per l'outcome)
Periodo di follow-up	<ul style="list-style-type: none">- Durata dell'ospedalizzazione censito a 60 giorni
Date importanti	<ul style="list-style-type: none">- Deadline per la registrazione: 14 Settembre 2017- Giorno dello studio: dalle 8:00 del 13 Settembre 2017 alle ore 7:59 del 14 Settembre 2017- Termine del periodo di follow-up: 13 Novembre, 2017- Deadline per la registrazione dei dati: 15 Dicembre 2017

2. Razionale ed obiettivi dello studio

La sepsi, definita come un'infezione multiorgano, è un problema importante, rappresentando circa la decima causa di morte nei paesi industrializzati, e la principale causa di morte nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU). Recentemente parecchi studi hanno fornito importanti dati epidemiologici nazionali ed internazionali sulla frequenza della sepsi, sui fattori ad essa associati e sui costi. (1-7) La maggior parte dei

grandi studi epidemiologici sulle infezioni e sulla sepsi sono stati condotti nell'America del Nord, Europa e Australia, con relativi pochi dati da parte dei Paesi emergenti.

Le due principali tecniche di misura usate in tutti questi studi sono: la prevalenza, ad esempio, la percentuale della popolazione che ha la sepsi in uno specifico momento; e l'incidenza, ad esempio, il numero di nuovi episodi di sepsi che cominciano durante uno specifico momento in una specifica popolazione. Le tecniche differenti, le differenti definizioni usate per la sepsi e le diverse popolazioni studiate possono rendere difficile il confronto dei risultati di uno studio. Ciò nonostante, i dati epidemiologici sull'incidenza della malattia, il tipo di pazienti affetti, i microrganismi causali e l'outcome sono cruciali al fine di aumentare e mantenere l'allerta sull'impatto delle infezioni e della sepsi, di aiutare lo sviluppo di politiche locali e internazionali per la diagnosi ed il trattamento, di facilitare un'adeguata ed appropriata allocazione di risorse, e per assistere nella progettazione di studi interventistici

Lo studio 'European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC)' (8) condotto il 19 Aprile 1992, includeva dati provenienti da 1417 ICUs in 17 Paesi Europei Occidentali e ha fornito importanti informazioni riguardanti la prevalenza delle infezioni e la situazione demografica di pazienti critici infetti. Quindici anni dopo il successo di quella collaborazione internazionale, fu condotto lo studio 'Extended Prevalence of Infection in the ICU' (EPICII), per fornire un'immagine aggiornata dell'estensione e del pattern di infezioni nelle ICUs nel mondo (9).

I dati demografici, le infezioni correlate e l'outcome furono raccolti da 14,414 pazienti presenti in una delle 1265 unità partecipanti da 75 Paesi il giorno dello studio. Ora, dopo 10 anni, noi stiamo conducendo l'EPICIII che si terrà il 13 Settembre 2017, in occasione della Giornata Mondiale della Sepsis, per aggiornare l'epidemiologia e l'outcome delle infezioni nei pazienti ricoverati nelle ICUs nel mondo. Questa importante iniziativa di collaborazione comporterà la formazione di un grande database, utile per affrontare una serie di questioni fondamentali.

3. Risultati dello studio

3.1 Outcome primario

Outcome primario: tutte le cause di morte alla dimissione dall'ospedale censita a 60 giorni.

3.2 Outcome secondari

Outcome secondari sono:

- mortalità in ICU
- giorni di ricovero in ICU e in ospedale

4. Descrizione dello studio

4.1 Disegno dello studio

Studio di prevalenza, multicentrico, internazionale, osservazionale, in 24 ore.

4.2 Popolazione studiata

Criteri di inclusione

Tutti i pazienti presenti o ammessi nella ICU partecipante il giorno dello studio.

Criteria di esclusione

Nessuno

5. Corso dello studio

5.1 Arruolamento dei pazienti

L'arruolamento dei pazienti sarà limitato dalle ore 8:00 del 13 Settembre alle ore 7:59 del 14 Settembre, ora locale.

5.2 Approvazione del comitato etico

Ove richiesto dalla legislazione o regolamento locale, il protocollo dello studio sarà sottoposto all'approvazione del comitato etico locale.

5.3 Interventi terapeutici

Lo studio è puramente osservazionale e senza interventi.

5.4 Collezione dei dati

La collezione dei dati include:

- All'ammissione: caratteristiche demografiche, comorbidità, sede di ammissione, diagnosi di ammissione primaria e secondaria.
- I dati del giorno dello studio, inclusi i parametri usati per calcolare l'APACHE II, SAPS II e SOFA score, e i dati correlati alle infezioni
- L'outcome alla dimissione in ICU e in ospedale (o a 60 giorni, qualunque evento avvenga per prima)

5.5 Fine del periodo di follow-up

Il 12 Novembre 2017 per i pazienti ammessi il 13 Settembre, e il 13 Novembre 2017 per i pazienti ammessi il 14 Settembre.

5.6 Scadenza della registrazione dei dati

15 Dicembre 2017

6. Raccolta dati

I dati possono essere raccolti su moduli prestampati (CRFs) dall'intensivista o da un delegato (un altro medico o coordinatore/infermiere competente) ma dovrebbero essere inclusi elettronicamente dagli investigatori (i centri con limitato accesso ad internet possono presentare i moduli cartacei completati al centro coordinatore per l'immissione dei dati, se richiesto alla registrazione). L'accesso al sistema di inserimento dei dati sarà protetto da uno username e password, che saranno forniti ai singoli investigatori durante il processo di registrazione. Tutti i trasferimenti dei dati elettronici tra i centri partecipanti e il centro di coordinamento saranno protetti con username e password. Ogni centro manterrà il file di trial incluso il protocollo, il log di

delegazione dell'investigatore locale, la documentazione dell'approvazione del comitato etico ecc. Una lista dei pazienti sarà usata in ogni centro partecipante per abbinare i codici identificativi nel database di singoli pazienti al fine di registrare l'outcome clinici e per fornire qualsiasi punto mancante.

Il CFR includerà le seguenti sezioni:- il Form 1 deve essere completato una sola volta da ogni centro; i Forms 2-4 devono essere completati per ogni paziente

Form 1_ Demografia del Centro: Include i dati sulle caratteristiche locali dell'unità/ospedale e sull'organizzazione e gli aspetti generali della gestione del paziente.

Form 2_Reclutamento del paziente: contiene informazioni demografiche per ogni paziente

Form 3_ Variabili del giorno dello studio: questo modulo include le variabili usate per calcolare i punteggi APACHE II, SAPS II e SOFA score, e i dati relativi alle infezioni e trattamento.

Form 4- Follow-up: Questo modulo deve essere completato al momento della dimissione (o a 60 giorni, a seconda dell'evento che viene prima)

7 Gestione dei dati ed archiviazione

7.1 Controllo Dati

Il controllo dei dati coinvolgerà i seguenti livelli:

1. Tutti i partecipanti avranno informazioni dettagliate, incluse le definizioni di termini medici. Il centro di coordinamento fornirà una risposta rapida per qualsiasi domanda (si prega di consultare le informazioni riguardanti il contatto)
2. I controlli di plausibilità dei dati inizieranno al momento dell'immissione elettronica dei dati, fissando i limiti di validità per ogni variabile. Gli investigatori saranno interrogati in caso di outliers o per un numero eccessivo di valori mancanti.

7.2. Dati appropriati

I dati individuali provvisti da ogni ICU partecipante rimarranno proprietà dell'ICU che ha generato i dati. Tutti gli investigatori hanno il diritto di accedere ai loro propri dati in qualsiasi momento. I dati aggregati dello studio saranno di proprietà comune del comitato direttivo e delle ICU che li forniscono.

7.3 Utilizzo successivo dei dati

Il comitato direttivo, a nome degli investigatori, ha il diritto di utilizzare tutti i dati raccolti nella banca dati per fini scientifici. Gli investigatori saranno regolarmente informati sulle attività di studio in corso (vedi anche le regole di pubblicazione). Tutti i partecipanti hanno il diritto di accedere ai dati, raggruppati nella banca dati, ai fini di ricerca dopo il completamento del progetto di ricerca, e con l'approvazione del comitato direttivo.

7.4 Archiviazione

Una copia della banca dati elettronica sarà conservata nel centro di coordinamento e custodita per 15 anni consecutivi per un successivo utilizzo da parte del comitato direttivo e degli investigatori. Si consiglia di conservare una copia dei CFRs in ciascun centro per un futuro riferimento.

8 Regole della pubblicazione

Saranno presi in considerazione i seguenti elementi: il disegno dello studio, l'organizzazione dello studio, la raccolta dei dati, l'arruolamento dei pazienti, l'analisi dei dati e il contributo al manoscritto.

9 Sponsorizzazione

Non c'è alcuno sponsor.

10 Analisi statistica

L'analisi statistica sarà eseguita con SPSS per la versione windows 24.0 (Chicago, USA) e R software, versione 3.2.3 (progetto CRAN). Le variabili categoriche saranno descritte come numeri e proporzioni. Le variabili continue saranno descritte come media e deviazione standard o mediana e intervallo interquartile. Le differenze tra i gruppi di distribuzione delle variabili saranno valutate usando l'analisi di varianza (ANOVA), il test di Kruskal Wallis, il test di Student, il test di Mann_Whitney, il test di chi square o il test esatto di Fisher come appropriato. I modelli multivariati che utilizzano l'analisi multivariata (modello logistico binario e/o modello di regressione lineare) saranno eseguiti per valutare le associazioni indipendenti tra fattori prognostici e gli outcomes. Il livello di significatività sarà considerato pari a 5%.

11 Referenze

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-1310
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546-1554
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28:108-121
4. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR et al: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. Crit Care Med 2003; 31:2332-2338
5. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J et al: Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2003; 31:2316-2323
6. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30:580-588
7. Finfer S, Bellomo R, Lipman J et al: Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30:589-596
8. Vincent JL, Bihari D, Suter PM et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe - The results of the EPIC study. J A M A 1995; 274:639-644

9. Vincent JL, Rello J, Marshall JC, et al: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323-2329, 2009