

Protocollo

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO REAL LIFE SULL'USO DELLA CPAP/NIV NEL TRATTAMENTO DELLA POLMONITE

VERSIONE 01 del 15.12.12

TITOLO	Studio osservazionale prospettico "real-life" sull'uso della CPAP/NIV nel trattamento della polmonite.
INDICAZIONE	Pazienti consecutivi ospedalizzati con polmonite e trattati con ventilazione meccanica non invasiva (CPAP=continuous positive airway pressure o NIV=non invasive ventilation).
DISEGNO DELLO STUDIO	Multicentrico, osservazionale, prospettico.
CENTRO PROMOTRE	UO Medicina d'Urgenza, Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
CENTRI PARTECIPANTI	U.O. di Broncopneumologia, Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; U.O. Medicina d'Urgenza Ospedale Ca' Foncello, Treviso; UO Medicina d'Urgenza, Ospedale Policlinico Umberto I, Roma; U.O. Medicina d'Urgenza Ospedale Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; U.O. Broncopneumologia, Ospedale San Gerardo, Monza; UO
OBIETTIVO	L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'utilizzo "real life" della CPAP/NIV nel trattamento della polmonite in pazienti ospedalizzati, in termini di: indicazioni, modalità di applicazione, durata e outcome clinici durante l'ospedalizzazione.
CRITERI DI SELEZIONE	Criteria di inclusione dei soggetti (tutte le seguenti caratteristiche):
INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none">• ambo sessi di qualsiasi ceppo etnico;• età ≥ 18 anni;• diagnosi di polmonite acquisita in comunità o acquisita in ospedale;• trattamento con CPAP o NIV impostato dal medico curante secondo le procedure operative standard;• consenso informato ottenuto dal paziente oppure dal parente più stretto in caso di incapacità del paziente a fornirlo.
ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none">• nessuno

<p>PROCEDURE DELLO STUDIO:</p>	<p>Dopo aver ottenuto il consenso informato, verranno arruolati i pazienti con polmonite trattati con CPAP o NIV.</p> <p>Questi pazienti proseguiranno il trattamento secondo procedure operative standard.</p> <p>Verranno raccolti i seguenti dati:</p> <ul style="list-style-type: none"> -dati anagrafici -anamnesi patologica remota e prossima -parametri vitali, indagini di laboratorio e radiologiche -eziologia della polmonite -terapia antibiotica eseguita -tipologia del trattamento con CPAP/NIV: modalità, valori di pressione, interfaccia utilizzata, tempo di utilizzo, eventi avversi -valori emogasanalitici prima dell'inizio della CPAP/NIV e durante il trattamento -outcome intraospedaliero <p>Durante lo studio non sarà eseguita nessuna procedura e indagine aggiuntiva rispetto a quanto previsto dalle procedure operative standard scelte dal clinico</p>
<p>CONSIDERAZIONI STATISTICHE</p>	<p>La raccolta dati avverrà attraverso delle schede di raccolte dati cartacee e successivamente i dati saranno inseriti in un database SPSS versione 18.0 per Mac. Dopo la pulizia dei dati, sarà condotta un'analisi osservazionale e statistica. I dati continui non parametrici saranno rappresentati come mediane e range interquartili, quelli parametrici come medie (\pmdeviazione standard); le variabili categoriche come numeri (%). Il confronto tra gruppi sarà eseguito per valori continui con il test della mediana o con il t student test dove appropriato e per le variabili categoriche sarà eseguito il test X quadro (o Fisher dove appropriato).</p>

TABELLA 1. SCHEMA DELLE PROCEDURE DELLO STUDIO

	T0 Pre-inizio CPAP/NIV	T1 entro 6 ore dall'inizio CPAP/NIV	T2 giorno 1	T3 giorno 2	T4 /7 giorno 3/6 (*)	Prima dello stop CPAP/NIV
dati anagrafici	X					
anamnesi patologica remota e prossima	X					
esami ematici	X					
RX torace e/o ecografia torace	X					
parametri vitali (1)	X	X	X	X	X	X
EGA	X	X	X	opzionale	opzionale	X
modalità CPAP/NIV	X	X	X	X	X	X
Tempo di CPAP/NIV		X	X	X	X	X
eventi avversi		X	X	X	X	X
outcome						X
Eziologia della polmonite						X
terapia antibiotica empirica	X					

(*) osservazione giornaliera fino alla sospensione della CPAP/NIV; se il trattamento proseguirà oltre 6 giorni, la raccolta dati giornaliera terminerà alla sesta giornata; prima della sospensione della CPAP/NIV vanno raccolti i dati indicati.

(**) Pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, SpO2, temperatura corporea

1. INFORMAZIONI DI BASE E RAZIONALE SCIENTIFICO

1.1 INFORMAZIONI DI BASE

La polmonite è tuttora la più importante malattia infettiva in termini di mortalità e morbosità e rappresenta una delle più comuni cause di ricovero per insufficienza respiratoria acuta. Il trattamento standard prevede la somministrazione di ossigeno, una tempestiva terapia antibiotica empirica e una precoce terapia di supporto. Tuttavia nonostante questi interventi, la mortalità resta elevata (5-10%, fino a superare il 30% nei casi ricoverati in terapia intensiva).

Per migliorare il trattamento dell'insufficienza respiratoria, in letteratura è stata dimostrata l'efficacia della Ventilazione Meccanica Non Invasiva (NIV=Non Invasive Ventilation) nel trattamento dell'edema polmonare acuto cardiogeno e nel trattamento della polmonite nei pazienti immunocompromessi, nei quali l'intubazione orotracheale è associata ad elevata mortalità prevalentemente secondaria al rischio di sviluppare infezioni associate alla ventilazione invasiva.¹⁻³ Un altro studio ha dimostrato l'efficacia della NIV in pazienti con polmonite e BPCO⁴. Tuttavia al momento in letteratura sono scarsi i dati relativi a studi randomizzati controllati inerenti al trattamento con pressione positiva non invasiva delle polmoniti. Uno studio ha dimostrato l'efficacia della Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) nel migliorare l'ossigenazione nei pazienti con polmonite con ipossiemia moderata⁵; un altro studio ha dimostrato l'efficacia della CPAP nel trattamento precoce della insufficienza respiratoria nei pazienti affetti da malattie ematologiche⁶.

Nonostante la mancanza di evidenze chiare, nella pratica clinica è una metodica utilizzata frequentemente per il trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta nei pazienti con polmonite. Lo scopo di questa metodica è di evitare l'intubazione, dato che il trattamento invasivo può determinare conseguenze negative, sia di tipo infettivo che di difficoltà di svezzamento oltre a un'elevato uso di risorse economiche

Inoltre, dato l'aumento della prevalenza di anziani nella popolazione ospedalizzata, l'aumento delle comorbidità e la diffusione sempre maggiore di nuovi farmaci e terapie immunosoppressive croniche, l'intubazione endotracheale è diventata sempre più un'opzione terapeutica riservata a pochi casi molto ben selezionati all'interno della popolazione di pazienti da noi osservata.

Per tale motivo questo studio si propone di studiare il reale utilizzo di questa metodica non invasiva, nonostante l' Evidence Base Medicine attualmente non ha fornito dati decisivi a suo supporto.

1.2 RAZIONALE

In corso di polmonite l'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP), mantenuta costante durante tutto l'atto respiratorio, più o meno associata ad una pressione di supporto, ha come razionale fisiopatologico il reclutamento alveolare di aree di parenchima atelettasico circostante l'infiltrato flogistico e la somministrazione di una ossigenoterapia ad alto flusso. Il risultato è un aumento della capacità funzionale residua (CFR), un miglioramento della compliance toracopolmonare, e, quindi, degli scambi gassosi. Il raggiungimento e il mantenimento di livelli di ossigeno nel sangue maggiori attraverso questa metodica rispetto a quelli garantiti dall'ossigenoterapia standard permette di accelerare la reversibilità dell'ipossia tissutale.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1 OBIETTIVO PRIMARIO

L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'utilizzo "real life" della CPAP/NIV nel trattamento della polmonite in pazienti ospedalizzati, in termini di: indicazioni, modalità di applicazione, durata e outcome clinici durante l'ospedalizzazione.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

3.1 DISEGNO

Studio osservazionale prospettico multicentrico; centro promotore U.O. di Medicina d'Urgenza – Fondazione IRCCS Ca`Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano

3.2 DURATA DELLO STUDIO

Il tempo previsto per eseguire l'osservazione è di almeno tre mesi consecutivi, in un periodo compreso dal 01.01.13 al 31.12.13.

Ogni soggetto verrà seguito dall'arruolamento fino alla dimissione dall'ospedale.

Per ogni paziente lo studio verrà completato al momento della dimissione dall'ospedale.

4. POPOLAZIONE IN STUDIO E CRITERI DI SELEZIONE

4.1 POPOLAZIONE ESAMINATA

Verranno esaminati tutti i pazienti, afferenti alla Divisione di Pronto Soccorso oppure ricoverati presso la UO di Medicina d'Urgenza, con diagnosi di polmonite, che vengono trattati con CPAP/NIV nel periodo in studio.

4.2 CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

4.2.1 Criteri di inclusione dei soggetti

Potranno essere arruolati pazienti ospedalizzati che presentino tutte le seguenti caratteristiche:

- ambosessi di qualsiasi ceppo etnico;
- età maggiore di o uguale a 18 anni;
- diagnosi di polmonite acquisita in comunità o acquisita in ospedale
- trattamento con CPAP/NIV secondo le procedure operative standard
- consenso informato ottenuto dal paziente oppure dal parente più stretto in caso di incapacità del paziente a fornirlo.

4.2.2 Criteri di esclusione dei soggetti

- nessuno

5. SCHEMA E PROCEDURE DELLO STUDIO

Lo schema generale dello studio è riportato in Tabella I. Lo studio si articola in una visita basale, comprendente lo screening, seguita dalle valutazioni giornaliere abituali della pratica clinica, riportando i dati fino a un massimo di 6 giorni di valutazione dall'inizio del trattamento con CPAP/NIV.

Il paziente verrà poi osservato fino alla dimissione.

5.1 VALUTAZIONI CLINICHE

Le valutazioni cliniche sono quelle normalmente previste per l'adeguato trattamento dei soggetti con polmonite.

- informazioni demografiche (età, sesso, peso, altezza)
- anamnesi patologica remota (patologie pregresse)
- patologie concomitanti la polmonite e condizionanti l'insufficienza respiratoria acuta (scompenso cardiaco acuto, BPCO riacutizzata)
- misurazione dei parametri vitali: pressione arteriosa sistolica (PAS), pressione arteriosa diastolica (PAD), frequenza cardiaca (FC), frequenza respiratoria (FR), SpO2 e temperatura corporea (TA) ad ogni valutazione;

- registrazione della presenza di distress respiratorio ad ogni valutazione;
- esecuzione della scala di Kelly (vedi Appendice II) ad ogni valutazione
- presenza o assenza di: confusione mentale, diuresi inadeguata, necessità di vasopressori, necessità di resuscitazione volêmica

5.2 VALUTAZIONI DI LABORATORIO

Si utilizzeranno nello studio le normali valutazioni di laboratorio previste per l'adeguato trattamento dei soggetti con polmonite in accordo con le procedure operative standard e il percorso diagnostico terapeutico dell'Ospedale.

Verranno raccolti i risultati dei seguenti dati di laboratorio precedenti all'inizio del trattamento con CPAP/NIV:

- Leucociti, Emoglobina, Ematocrito, Piastrine, PT INR, PTT, Azotemia, Creatinina, Bilirubina totale, Albumina, Na⁺ K⁺ Glucosio, AST, PCR, Procalcitonina, ProBNP
- Emogasanalisi arteriosa (EGA): pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, SaO₂, PaO₂/FiO₂, lattati. Quando disponibile, verrà riportato l'EGA effettuato prima dell'inizio di CPAP/NIV e dopo 6, 24 ore dall'inizio della ventilazione, e per ogni giorno fino a un massimo di 6 giorni di trattamento.
- Esami microbiologici secondo linee guida locali; verrà riportato l'esito di isolamenti positivi e allegato antibiogramma dove disponibile

Questi dati unitamente ai dati clinici sovra-esposti serviranno per calcolare gli score di gravità della polmonite (PSI, CURB65, SAPSII, Gravità sec. ATSA/IDSA 2007) ⁷⁻¹⁰ e la presenza di sepsi grave/shock settico ¹¹.

5.3 ESAMI STRUMENTALI

Verrà riportato l'esito della RX torace eseguita prima dell'inizio della CPAP/NIV e/o dell'ecografia toracica quando disponibile, con la descrizione della sede dell'addensamento polmonare, numero di addensamenti, la presenza o assenza di versamento pleurico

5.4 VALUTAZIONE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Verrà riportata la terapia antibiotica empirica scelta dal clinico per il trattamento della polmonite.

5.6 VALUTAZIONE MODALITÀ DI PRESSIONE POSITIVA NON INVASIVA

Verrà riportato il tipo di trattamento eseguito:

- CPAP oppure NIV (PEEP + PS)
- modello di flussimetro o ventilatore utilizzato
- tipo di interfaccia (maschera orofaciale, maschera total face, scafandro, maschera nasale)
- parametri iniziali di PEEP e/o PS, FiO₂
- tempo totale di trattamento (giornaliero in ore, totale in giorni)

5.7 VALUTAZIONE DELL'OUTCOME

Verranno valutati i seguenti dati:

- complicanze minori (intolleranza, comparsa di decubiti in sede di interfaccia)
- complicanze maggiori (aritmie sopraventricolari di nuova insorgenza, ischemia miocardica)
- interruzione del trattamento per miglioramento
- interruzione del trattamento per intolleranza
- interruzione del trattamento per inefficacia: raggiungimento criteri di intubazione orotracheale (arresto cardiocircolatorio, instabilità emodinamica, peggioramento del PaO₂/FiO₂, persistenza di distress, aumento della PaCO₂); intubazione orotracheale; decesso.

6. CONSIDERAZIONI STATISTICHE

La raccolta dati avverrà attraverso delle schede di raccolte dati cartacee e successivamente i dati saranno inseriti in un database SPSS versione 18.0 per Mac. Dopo la pulizia dei dati, sarà condotta un'analisi osservazionale e statistica. I dati continui non parametrici saranno rappresentati come mediane e range interquartili, quelli parametrici come medie (\pm deviazione standard); le variabili categoriche come numeri (%). Il confronto tra gruppi sarà eseguito per valori continui con il test della mediana o con il t student test dove appropriato e per le variabili categoriche sarà eseguito il test X quadro (o Fisher dove appropriato).

7. MONITORAGGIO DELLO STUDIO

Questo è uno studio spontaneo condotto in ambito di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza. Poiché per lo studio non vengono eseguiti né trattamenti farmacologici specifici né procedure specifiche, si ritiene che le normali procedure in atto siano garanzia sufficiente della corretta conduzione dello studio.

7.1 PIANO DI MONITORAGGIO PRESSO IL CENTRO

Il centro è già monitorato per le proprie attività, a garanzia di protezione dei diritti del soggetto e della corretta applicazione delle procedure operative. Poiché questo studio viene condotto secondo la normale pratica clinica, il piano di monitoraggio di questo studio rientra nel normale piano di monitoraggio del centro stesso secondo le procedure operative standard in atto.

Si sottolinea comunque che tutti i ricercatori partecipanti a questo studio hanno la responsabilità di garantire familiarità con le procedure diagnostiche e terapeutiche per i soggetti ricoverati con insufficienza respiratoria da polmonite, con entrambe le tecniche di ossigenazione previste, con le scale e le misure previste di protocollo.

I ricercatori garantiscono inoltre di raccogliere, registrare e riportare i dati in maniera accurata. È possibile che vengano eseguite ispezioni sui dati. I ricercatori si impegnano a garantire l'accesso a tali dati da parte di revisori indipendenti o delle autorità sanitarie.

8. DOCUMENTI ORIGINALI E ACCESSO A TALI DOCUMENTI

Tutte le informazioni relative a questo studio saranno registrate nei documenti ospedalieri del soggetto. Tali documenti costituiscono i documenti originali dello studio. Le registrazioni eseguite in CRF dovranno corrispondere ai documenti originali. L'accesso ai documenti originali è regolato dalle procedure operative standard del centro sperimentatore.

Tuttavia, il responsabile della sperimentazione si impegna a conservare reperibili i documenti originali, e a permettere a verificatori esterni qualificati e a rappresentanti delle autorità sanitarie l'accesso a tali documenti in conformità con le leggi nazionali e le direttive dell'UE, per la verifica di qualità dello studio. La possibilità di questo accesso è segnalata nella scheda informativa per il soggetto ed è parte integrante del consenso informato allo studio.

9. CONTROLLO DI QUALITÀ

Il centro sperimentatore, in qualità di centro accreditato, è già sottoposto a verifiche periodiche di qualità. Di conseguenza, il monitoraggio della gestione dello studio, dell'accurata documentazione delle procedure e delle modalità di ottenimento e registrazione dei dati sono già coperte dalle normali procedure in atto presso il centro secondo le proprie procedure operative standard.

Il responsabile dello studio si impegna tuttavia a consentire l'accesso al sito e ai documenti originali per ispezioni da parte di verificatori qualificati nel caso di monitoraggi indipendenti richiesti dal Comitato di coordinamento o dalle autorità regolatorie.

10. ASPETTI ETICI E DI PROTEZIONE DEL SOGGETTO

10.1 DICHIARAZIONE DI HELSINKI

Ciascun ricercatore si impegna a garantire che questo studio è condotto in conformità con la corrente revisione della Dichiarazione di Helsinki (vedi Appendice IX) e con la Buona Pratica Clinica

(ICH-GCP; documento CPMP/ICH/135/95). Poiché questo studio non costituisce studio interventzionale, non sono applicabili i termini del D. Lgs. 211/2003.

10.2 COMITATO DI ETICA

Questo protocollo, ed in particolare il modulo di informazione per il paziente, il modulo di consenso informato scritto e le relative procedure, sarà sottoposto alla valutazione da parte del Comitato di Etica competente. Nessuna procedura relativa allo studio potrà essere messa in atto prima di avere ricevuto parere positivo da parte del Comitato di Etica competente.

Analogamente, qualsiasi emendamento a questo protocollo dovrà essere notificato (se esclusivamente amministrativo) o trasmesso per valutazione allo stesso Comitato di Etica. Nel caso di emendamenti non puramente amministrativi, il contenuto dell'emendamento non potrà essere messo in atto prima di avere ricevuto parere positivo da parte del Comitato di Etica competente.

10.3 PROCEDURA DI CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato sarà in linea di principio ottenuto direttamente dal soggetto potenzialmente reclutabile per lo studio. Il consenso sarà sempre in forma scritta. Nel caso non fosse possibile ottenere il consenso dal soggetto per incapacità, si chiederà il consenso al parente più prossimo presente (decisore sostitutivo), salvo richiedere successivamente il consenso al soggetto nel caso recuperasse la capacità di consentire personalmente (consenso differito). Queste procedure saranno adeguatamente registrate sui documenti ospedalieri del soggetto; nel caso di consenso di decisore sostitutivo specificando il motivo per il ricorso a tale procedura.

Il consenso è costituito da tre momenti:

- l'informazione sulle procedure connesse allo studio, utilizzando il documento di informazione approvato dal Comitato di Etica competente. Tale informazione andrà rilasciata in forma scritta (trattenendo una copia firmata dal paziente/decisore sostitutivo per l'archivio) e in forma orale da parte dello sperimentatore o un delegato qualificato;
- la discussione sull'informazione data per chiarire qualsiasi ulteriore richiesta di informazione da parte del soggetto/decisore sostitutivo. Pur rendendosi conto della ristrettezza temporale associata alla necessità di iniziare quanto prima le procedure di trattamento dell'insufficienza respiratoria, ciascuno sperimentatore si impegna a fornire adeguate risposte ai dubbi che dovessero venire espressi;
- la firma del modulo di consenso da parte del soggetto/decisore sostitutivo, che dovrà essere archiviata con i documenti dello studio. Data e ora della firma del consenso, e identificazione di chi ha emesso il consenso (soggetto o decisore sostitutivo) andranno registrate sui documenti ospedalieri.

Si ricorda che il consenso da parte del decisore sostitutivo va inteso come un modo di cercare di comprendere quale sarebbe stata la decisione del soggetto nel caso avesse potuto decidere direttamente, e non una decisione autonoma e indipendente del soggetto sostitutivo stesso. Inoltre, nel caso il soggetto mantenesse una, se pur limitata, capacità di consentire, andrà richiesto anche il suo assenso, che andrà pure registrato nei documenti ospedalieri.

Il modulo di informazione dovrà specificare che questo studio, sebbene condotto con tecniche normalmente in uso e senza nessuna modifica alla normale prassi utilizzata nella patologia in esame, implica comunque ricerca e potrebbe implicare disagi ma anche benefici per il soggetto.

Si dovrà indicare chiaramente che la partecipazione allo studio è del tutto volontaria e il rifiuto di partecipare non influenzerà in nessun modo la qualità delle cure offerte. Si dovrà anche sottolineare che il soggetto è libero di abbandonare lo studio in ogni momento senza doversi giustificare (p.es., alla richiesta del consenso differito a seguito di consenso da parte del decisore sostitutivo) senza che ciò pregiudichi la qualità delle cure offerte.

Si ricorderà infine che lo studio è stato approvato dal Comitato di Etica competente.

10.4 CONFIDENZIALITÀ DELL'INFORMAZIONE

Le informazioni relative ai pazienti saranno gestite con la normale clausola di confidenzialità che si applica a tutti i dati conferiti in corso di ricovero ospedaliero. I dati saranno registrati su un databa-

se elettronico, nel quale tuttavia l'identificazione dei soggetti sarà effettuata esclusivamente attraverso il codice di arruolamento. Il centro sperimentatore manterrà un archivio della corrispondenza tra i codici di arruolamento e l'identificazione dei soggetti attraverso il numero di cartella clinica. L'informazione relativa all'identità del soggetto non sarà resa disponibile a nessuno al di fuori del centro sperimentatore.

È possibile che vengano ispezionati i dati relativi allo studio da parte di personale di monitoraggio appositamente identificato dal Comitato di Coordinamento o da rappresentanti delle autorità sanitarie, nei limiti consentiti dalle leggi. Anche questo personale è tenuto a mantenere confidenziale l'informazione dell'identità del soggetto, tuttavia il soggetto, firmando il consenso informato, acconsente che possano essere eseguiti, se necessario, tali accessi ai dati personali.

I risultati dello studio verranno anche resi pubblicamente disponibili, tuttavia in forma accorpata e in maniera del tutto anonima.

11. GESTIONE E ARCHIVIAZIONE DEI DATI

11.1 GESTIONE DEI DATI

Lo sperimentatore o suoi delegati appositamente indicati saranno responsabili per trasferire nella CRF i dati originali, che saranno invece registrati nei documenti ospedalieri. La CRF elettronica sarà predisposta con la supervisione dello statistico dello studio.

Dei documenti sorgente fanno anche parte i documenti relativi al consenso informato, nonché l'approvazione da parte del Comitato di Etica competente del protocollo e di eventuali emendamenti. Questi documenti non saranno archiviati nei documenti ospedalieri, ma costituiranno un apposito archivio dello studio che, insieme con il registro di corrispondenza tra numero di arruolamento e identità del paziente, sarà conservato dal ricercatore responsabile.

11.2 MANTENIMENTO DEGLI ARCHIVI

Gli archivi specifici dello studio saranno conservati presso il centro sperimentatore per la durata prevista per l'archiviazione dei documenti ospedalieri. Vanno anche archiviate per la stessa durata le copie – stampate, datate e firmate, oppure in adeguato formato elettronico – dei dati raccolti per soggetto e utilizzati per l'analisi dei dati. Verrà archiviato anche il database, una volta consolidato, sottoposto a revisione di coerenza interna e congelato nella versione da sottoporre ad analisi statistica, nonché il master del rapporto conclusivo con i suoi allegati.

11.3 PROCEDURE DI REVISIONE

I responsabili delle eventuali procedure di revisione – indicati specificamente dal Comitato di Coordinamento dello studio o nominati dalle autorità sanitarie – possono eseguire procedure di revisione presso il centro sperimentatore. Di tali attività di revisione dovrà essere rilasciata una documentazione da parte dei revisori. Tale documentazione entra a fare parte dell'archivio specifico dello studio.

11.4 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO

Modifiche di natura esclusivamente amministrativa saranno notificate al Comitato di Etica competente. Qualsiasi altra modifica dovrà essere previamente approvata dal Comitato di Etica competente prima di diventare esecutiva. Gli emendamenti e le relative approvazioni vanno archiviati nell'archivio specifico dello studio.

Nessuna modifica a questo protocollo può essere attuata senza il relativo emendamento approvato, a meno che sia indispensabile per garantire salute e benessere dello specifico soggetto al quale viene applicata. Tale evento costituisce violazione del protocollo e va adeguatamente registrato in CRF e nei documenti ospedalieri.

12. PUBBLICAZIONE DEI DATI

In conformità con la Dichiarazione di Helsinki (vedi Appendice II), i dati ottenuti da questo studio saranno pubblicati o comunque resi pubblicamente disponibili. L'elenco degli autori sarà concordato nell'ambito del Comitato di coordinamento. In linea di principio, solo personale che abbia avuto

parte attiva nella preparazione e nell'esecuzione di questo studio comparirà nell'elenco degli autori.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Critical Care Medicine* 2000;28:3185-90.
2. Principi T, Catani F, Gabbanelli V, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Medicine* 2004;30:147-50.
3. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-7.
4. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of non invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(5): 1585-91
5. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S. et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 138(1): 114-20
6. Squadrone V, Massala M, Bruno B et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010; 36 (10):1666-74
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM e al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):243-50.
8. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58 (5): 377–82.
9. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F . A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27–72
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327

12.

APPENDICI

APPENDICE I - SCALA DI KELLY

BJ Kelly and MA Matthay. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients. Influence on need for continued mechanical ventilation. Chest, 1993: Vol 104, 1818-1824

Grado 1	Sveglio, esegue tre comandi complessi consecutivi
Grado 2	Sveglio, esegue comandi semplici
Grado 3	Soporoso, ma risvegliabile ed esegue comandi semplici
Grado 4	Stuporoso, esegue solo ordini semplici in modo intermittente e dopo vigoroso stimolo
Grado 5	in coma, funzioni cerebrali intatte
Grado 6	In coma, funzioni cerebrali compromesse

APPENDICE II- Dichiarazione di Helsinki

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI

Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)

55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)

59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.

- 1 Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
- 2 It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
- 3 The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
- 4 Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
- 5 In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
- 6 The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
- 7 In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.
- 8 Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
- 9 Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

- 10 It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
- 11 Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
- 12 Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
- 13 The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
- 14 The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.
- 15 Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.
- 16 Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
- 17 Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
- 18 Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
- 19 Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of posi-

tive and beneficial results.

- 20 Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
- 21 Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
- 22 Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.
- 23 In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
- 24 For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
- 25 When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
- 26 For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
- 27 When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
- 28 Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
- 29 Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

- 31 The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
- 32 The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
 - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
 - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.
- 33 At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.

- 34 The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
- 35 In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.