
PROTOCOLLO DI STUDIO

L'uso della tomografia computerizzata cerebrale nella gestione del paziente con trauma cranico lieve in Pronto Soccorso

Versione 1.0, xx/xx/2024

Ranica (BG), Italia

SOMMARIO

1.	INTRODUZIONE	4
2.	OBIETTIVO DELLO STUDIO	4
3.	DISEGNO DELLO STUDIO	4
4.	CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO	5
4.1	CENTRI PARTECIPANTI	5
4.2	POPOLAZIONE IN STUDIO	5
5.	PIANO DI STUDIO E METODI	5
5.1	DURATA DELLO STUDIO	5
5.2	RACCOLTA DATI	6
5.3	ANALISI STATISTICHE	6
5.4	DEFINIZIONI DELLE VARIABILI ED ESITO	7
5.5	DIMENSIONE CAMPIONARIA	8
6.	EVENTI AVVERSI	11
7.	MONITORAGGIO DELLO STUDIO	11
8.	CONSIDERAZIONI ETICHE	11
8.1	RACCOLTA DATI ED ANALISI	11
8.2	SICUREZZA DEL DATABASE	12
8.3	CONSENSO INFORMATO	12
8.4	ASSICURAZIONE	12
8.5	COMITATO ETICO	12
8.6	PUBBLICAZIONE DEI DATI	12
9.	GARANZIA DI QUALITÀ	12
10.	ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO	13
10.1	COMITATI	13
11.	BIBLIOGRAFIA	14

SINOSI

CONTESTO E MOTIVAZIONI	Il trauma cranico lieve è una delle principali cause di accesso ai Pronto Soccorso (PS). La tomografia computerizzata cerebrale (TCC) rappresenta uno degli strumenti diagnostici più utilizzati per valutare la presenza di lesioni intracraniche. Tuttavia, nei Paesi occidentali, l'85-95% delle TCC effettuate in PS per trauma cranico lieve risulta negativa. È dunque ipotizzabile che un numero importante di TCC possa essere evitato da un uso più oculato di questo esame. D'altra parte, un ricorso eccessivo alla TCC espone i pazienti a radiazioni non necessarie, aumenta i costi sanitari e rallenta la gestione dei pazienti in PS. L'uso della TCC nel trauma cranico lieve varia significativamente tra differenti centri e operatori, ma gli estremi di tale variabilità non sono noti.
OBIETTIVI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Valutare la variabilità nell'uso della TCC nella gestione del trauma cranico lieve in PS italiani. 2. Validare i più comuni score per ottimizzare l'utilizzo alla TCC nel trauma cranico lieve. 3. Sviluppare un nuovo score per migliorare quelli esistenti.
DISEGNO	Osservazionale, multicentrico, prospettico ed adattativo, in cui la fattibilità dello studio per raggiungere gli obiettivi 2 e 3 verrà stabilita al raggiungimento dell'obiettivo 1.
CENTRI PARTECIPANTI	Almeno 25 PS italiani aderenti al gruppo Fenice.
POPOLAZIONE DI STUDIO	Pazienti adulti giunti in PS per trauma cranico lieve (Glasgow Coma Scale 13-15). Sono esclusi pazienti con perdita di coscienza associata al trauma superiore a 30 minuti e i pazienti con amnesia post-traumatica superiore alle 24 ore.
ARRUOLAMENTO	Ogni PS recluterà nello studio 100 pazienti con trauma cranico lieve giunti in PS entro 6 mesi dall'inizio dello studio. I pazienti saranno sottoposti a follow-up telefonico a 30 giorni dal trauma.
DURATA	18 mesi: 1 anno per la raccolta dati e 6 mesi per le analisi statistiche.
ANALISI STATISTICHE	<p>Obiettivo 1: la variabilità nel ricorso alla TCC fra i centri verrà valutata attraverso il test del chi-quadro. Eventuali differenze nelle casistiche dei centri partecipanti saranno indagate attraverso l'impiego di modelli multivariabili.</p> <p>Obiettivo 2: gli score verranno valutati sulla base della sensibilità rispetto alla positività dei pazienti alla TCC.</p> <p>Obiettivo 3: il nuovo score verrà sviluppato mediante un modello multivariabile sul numero di eventi clinicamente rilevanti a 30 giorni.</p>
DIMENSIONE CAMPIONARIA	Per verificare l'obiettivo 1, verranno arruolati 100 pazienti per ogni centro, per un totale di 2500 pazienti. E' prevista una rivalutazione della dimensione campionaria per gli obiettivi 2 e 3 al termine della prima fase dello studio sulla base dei dati raccolti.
CONSIDERAZIONI ETICHE	Questo studio sarà sottoposto ai comitati etici di ciascun centro.
CONSENSO INFORMATO	
SPONSORIZZAZIONE E COORDINAMENTO	Lo studio è sponsorizzato dall'IRFMN di Milano, un'organizzazione senza scopo di lucro. Il centro di coordinamento Fenice dell'IRFMN coordinerà lo studio.
FONDI	

1. INTRODUZIONE

Il trauma cranico minore rappresenta una delle cause più frequenti di accesso al pronto soccorso (PS) a livello globale ed è caratterizzato da un'incidenza in aumento. La tomografia computerizzata cerebrale (TCC) è essenziale per valutare la presenza e l'entità di lesioni cerebrali ed è comunemente utilizzata in PS per una diagnosi tempestiva. Aiuta a identificare danni strutturali come emorragie o edema, che potrebbero essere pericolosi per la vita se non trattati tempestivamente. Tuttavia, la TCC espone i pazienti a radiazioni elevate, aumenta i costi e rallenta il flusso dei pazienti in PS. Poiché si stima che la proporzione di pazienti con trauma cranico lieve che non presenta alcuna lesione cerebrale si aggiri tra l'85% e il 95%, è quindi essenziale esercitare il giudizio clinico nell'uso di questa tecnica diagnostica. Questi fattori generano una variabilità rilevante nell'uso della TCC nel trauma cranico lieve.

Diverse famiglie di criteri e linee guida sono state proposte per supportare le decisioni cliniche nella scelta sull'effettuare la TCC nel trauma cranico lieve, tra cui la Canadian CT Head Rule, i criteri Nexus II, i criteri New Orleans e le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence sul trauma cranico. Nonostante questi criteri siano stati validati in molteplici studi, sono principalmente sviluppati per identificare le TCC positive. Questo è un limite di questi approcci poiché, spesso, in caso di lesioni cerebrali molto marginali, il trauma cranico non dà esito ad alcuna conseguenza clinicamente rilevante e non necessita di interventi o trattamenti.

In questo contesto, il presente studio ambisce a rispondere a diverse domande di ricerca. Innanzitutto, verrà misurata la variabilità dell'uso della TCC nel panorama dei PS italiani. Identificare le discrepanze nell'uso di questo strumento diagnostico e i fattori che le determinano è essenziale per migliorare la qualità delle cure fornite ai pazienti con trauma cranico lieve. In secondo luogo, si fornirà una validazione dei principali criteri proposti in letteratura per supportare la decisione clinica sull'uso della TCC. Infine, questo studio ambisce a sviluppare un nuovo strumento decisionale che possa aiutare i medici di PS ad identificare i pazienti a rischio di eventi clinicamente rilevanti nel breve termine, in modo da facilitare un uso della TCC più mirato.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il progetto prevede tre obiettivi primari:

1. Analizzare l'eterogeneità dell'uso della TCC sui pazienti arrivati in PS per trauma cranico lieve;
2. Nei pazienti arrivati in PS con trauma cranico lieve sottoposti a TCC, valutare la performance della Canadian CT Head Rule (CANADIAN), dei criteri Nexus II (NEXUS), dei criteri New Orleans (NOC) e delle linee guida del National Institute for Health and Care Excellence sul trauma cranico (NICE) nell'identificare i pazienti con riscontro positivo alla TCC (così come definiti nel par. 5.4);
3. Sviluppare un nuovo score capace di identificare i pazienti andati incontro a eventi clinicamente rilevanti (vedi par. 5.4).

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio osservazionale di coorte, multicentrico e prospettico.

Si prevede un disegno adattativo, articolato in due fasi. La **Fase 1** è finalizzata a rispondere all'obiettivo 1 e a determinare la fattibilità degli obiettivi 2 e 3. Al termine della prima fase, i dati raccolti permetteranno di calcolare le dimensioni campionarie necessarie per raggiungere gli obiettivi 2 e 3 e a determinare se tali obiettivi sono i) valutabili

con il campione arruolato nella Fase 1, ii) valutabili con il proseguimento della raccolta dati, entro i limiti definiti nel paragrafo *Durata dello studio*, o iii) non valutabili nell'ambito del presente studio. La **Fase 2** dello studio prevede l'eventuale prosecuzione della raccolta dati e le analisi necessarie per l'obiettivo, o gli obiettivi, che saranno considerati valutabili. Qualora entrambi gli obiettivi 2 e 3 siano considerati non raggiungibili, lo studio si interromperà con la Fase 1.

4. CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO

4.1 Centri partecipanti

Tutti i PS italiani sono ritenuti eleggibili alla partecipazione. È attesa la partecipazione di 25 PS aderenti al gruppo Fenice. I centri non riceveranno alcun incentivo per la partecipazione allo studio.

4.2 Popolazione in studio

La popolazione di interesse per valutare l'eterogeneità nell'uso della TCC in PS (obiettivo 1) è quella di tutti i pazienti adulti arrivati in PS con trauma cranico lieve recente (occorso entro le 24 ore precedenti l'arrivo in PS) e valore di Glasgow Coma Scale (GCS) alla visita medica in PS superiore o uguale a 13.

Sono esclusi dallo studio pazienti:

- con perdita di coscienza associata al trauma superiore a 30 minuti;
- con amnesia post-traumatica superiore alle 24 ore;
- con trauma cranico penetrante (lesione cranica da corpo estraneo che sfonda il cranio e coinvolge invariabilmente la dura madre e il cervello [Titilola Alao, 2024]);
- con precedenti accessi in PS per lo stesso trauma;
- non in grado di fornire il proprio consenso alla partecipazione allo studio.

Le analisi per valutare gli score esistenti (obiettivo 2) e sviluppare il nuovo score (obiettivo 3) saranno effettuate sui pazienti che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione e che sono stati sottoposti a TCC in PS.

La definizione di diverse popolazioni di interesse per gli obiettivi determina quindi diversi criteri di eleggibilità per le due fasi dello studio. Nella **Fase 1**, finalizzata a valutare l'obiettivo 1 e la fattibilità degli obiettivi 2 e 3, saranno reclutati tutti i pazienti adulti arrivati in PS che soddisfano i criteri di eleggibilità sopra elencati. Nella eventuale prosecuzione dello studio alla **Fase 2**, finalizzata alla valutazione degli obiettivi 2 e 3, la possibile estensione della raccolta dati interesserà solamente i pazienti eleggibili sottoposti a TCC in PS.

5. PIANO DI STUDIO E METODI

5.1 Durata dello studio

La raccolta dati relativa alla Fase 1 del progetto avrà durata massima di sei mesi. I dati raccolti nella prima fase dello studio e, in particolare, i tassi di positività delle TCC effettuate e di eventi clinicamente rilevanti (par. 5.4), permetteranno di stimare con precisione quanti pazienti con trauma cranico lieve sottoposti a TCC sono necessari per verificare gli obiettivi 2 e 3. Qualora, per tali obiettivi, si rivelasse necessario reclutare un numero di pazienti superiore a quanti reclutati nella Fase 1, si valuterà il tempo necessario al completamento della raccolta dati sulla base della velocità di reclutamento osservata nella Fase 1. Il reclutamento aggiuntivo sarà considerato fattibile se realizzabile in sei mesi aggiuntivi. In caso contrario, il reclutamento aggiuntivo sarà considerato non sostenibile

nell'ambito di questo studio.

A partire dal termine della raccolta dati, che dunque si protrarrà per un tempo massimo di un anno, sono previsti sei mesi per l'analisi dei dati e la disseminazione dei risultati. Lo studio avrà quindi una durata massima di un anno e sei mesi.

5.2 Raccolta dati

I dati saranno raccolti mediante una scheda elettronica appositamente progettata per lo studio, sviluppata attraverso il software REDCap. Verranno raccolte informazioni sull'accesso in PS del paziente (data e ora, modalità di arrivo, codice di triage), dati clinico-anamnestici all'ammissione (età, sesso, comorbidità, terapie anticoagulanti/antiaggreganti, dinamica del trauma, alterazioni neurologiche, parametri vitali), l'esecuzione, il timing e l'esito di tutte le TCC eseguite in PS e l'esito della visita in PS (dimissione, ricovero, decesso). In particolare, verranno raccolti tutti i fattori necessari per ricostruire i criteri valutati nell'obiettivo 2 (CANADIAN, NEXUS, NOC e NICE). Inoltre, a 30 giorni dal trauma, dovrà essere completato un follow-up dell'esito del paziente (decesso, intervento neurochirurgico, altri accessi in PS o ricoveri legati al trauma). L'elenco completo delle variabili incluse nella scheda di raccolta dati è allegato al Protocollo.

5.3 Analisi statistiche

Le analisi statistiche verranno condotte dal Centro di Coordinamento Fenice. Le variabili categoriche verranno descritte con frequenze e proporzioni dei valori assunti, mentre media e deviazione standard o mediana e range interquartile saranno usate per descrivere le variabili continue. Sono previste analisi statistiche differenti per i tre obiettivi dello studio.

Obiettivo 1. L'eterogeneità dell'uso della TCC tra centri verrà valutata mediante il test chi-quadrato di Pearson. Qualora emergesse una notevole eterogeneità nel case-mix dei pazienti tra PS, tale analisi cruda sarà affiancata da un'analisi standardizzata. Nello specifico, si calcolerà lo *Standardized Event Ratio* (SER) per ciascun PS, ovvero il rapporto tra TCC effettuate in un centro e quelle attese sulla base delle caratteristiche dei pazienti arrivati in quel PS. Il numero di TCC attese verrà calcolato mediante un modello di regressione logistica, sviluppato su tutti i pazienti arruolati nello studio.

Obiettivo 2. Gli score verranno valutati primariamente sulla base della sensibilità rispetto alla positività dei pazienti alla TCC. Infatti, poiché tali score sono sviluppati con la finalità di identificare i pazienti per cui la TCC può non essere effettuata in sicurezza, è fondamentale che gli score identifichino come positivi tutti i pazienti che presentano una lesione alla TCC, ovvero che abbiano una sensibilità molto alta. Indicatori secondari di performance degli score saranno la specificità e la curva ROC rispetto alla positività della TCC, e sensibilità, specificità e curva ROC rispetto alla presenza di un esito clinicamente rilevante a 30 giorni. Sono previste analisi di sottogruppo volte a valutare la performance degli score sui pazienti che assumono terapie antiaggreganti e/o anticoagulanti o con disturbi della coagulazione.

Obiettivo 3. Lo sviluppo di un nuovo score per guidare l'utilizzo della TCC sarà basato su un modello di regressione logistica multivariabile. L'outcome di interesse sarà la manifestazione di eventi clinicamente rilevanti a 30 giorni dal trauma nei pazienti con TC positiva. Le variabili raccolte nello studio saranno considerate come candidati predittori e selezionati attraverso un modello *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO), il quale rappresenta uno degli approcci più robusti per identificare predittori rilevanti anche in contesti dove il numero di candidati

predittori è elevato rispetto alla dimensione campionaria (Robert Tibshirani, 1996). I coefficienti ottenuti dal modello verranno utilizzati per la costruzione di uno score composito per stimare la probabilità di sviluppare eventi clinicamente rilevanti a 30 giorni dal trauma cranico lieve.

5.4 Definizioni delle variabili di esito

Per quanto riguarda la positività alla TCC, si raccoglieranno tutti i fattori per permettere di ricostruire le definizioni adottate negli studi di riferimento per i criteri CANADIAN, NEXUS e NOC (Haydel et al., 2000; Mower et al., 2005; Stiell et al., 2001). Tali condizioni sono elencate in Tabella 1. In questo studio, verranno considerate come positive le TCC che soddisfino le condizioni definite nello studio per i criteri CANADIAN. Inoltre, i criteri NEXUS e NOC verranno secondariamente valutati rispetto alla positività della TCC come definita nello studio di riferimento. Poiché le linee guida NICE si rifanno esplicitamente ai criteri CANADIAN e non esplicitano una definizione di TCC positiva (National Institute for Health and Care Excellence, 2023), saranno secondariamente valutate rispetto alla positività della TCC come definita nel lavoro di riferimento per i criteri CANADIAN. Inoltre, le diverse condizioni per la definizione della positività della TCC adottate negli studi degli score verranno valutate rispetto allo sviluppo di eventi clinicamente rilevanti a 30 giorni dal trauma.

Tabella 1. Condizioni per definire la positività della TCC negli studi di riferimento per i criteri CANADIAN, NEXUS e NOC.

Criteria	Condizioni per CTT positiva
CANADIAN	<p>Qualsiasi lesione cerebrale eccetto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contusione solitaria di diametro <5mm • Sangue subaracnoideo localizzato di spessore <1mm • Ematoma subdurale a falce di spessore <4mm • Pneumocefalia isolata • Frattura cranica depresso chiusa che non attraversa il tavolato interno
NEXUS	<ul style="list-style-type: none"> • Effetto massa o appiattamento dei solchi • Segni di ernia • Compressione delle cisterne basali o spostamento della linea mediana • Ematoma epidurale o subdurale di ampiezza >1cm o causa di effetto massa • Contusioni cerebrali di diametro >1cm o multiple • Emorragia subaracnoidea estesa • Emorragia nella fossa posteriore • Emorragia intraventricolare • Emorragia bilaterale di qualsiasi tipo • Frattura cranica depresso o diastatica • Pneumocefalia • Edema cerebrale diffuso • Lesione assonale diffusa
NOC	<ul style="list-style-type: none"> • Ematoma subdurale, epidurale o parenchimale • Emorragia subaracnoidea • Contusione cerebrale • Frattura cranica depresso

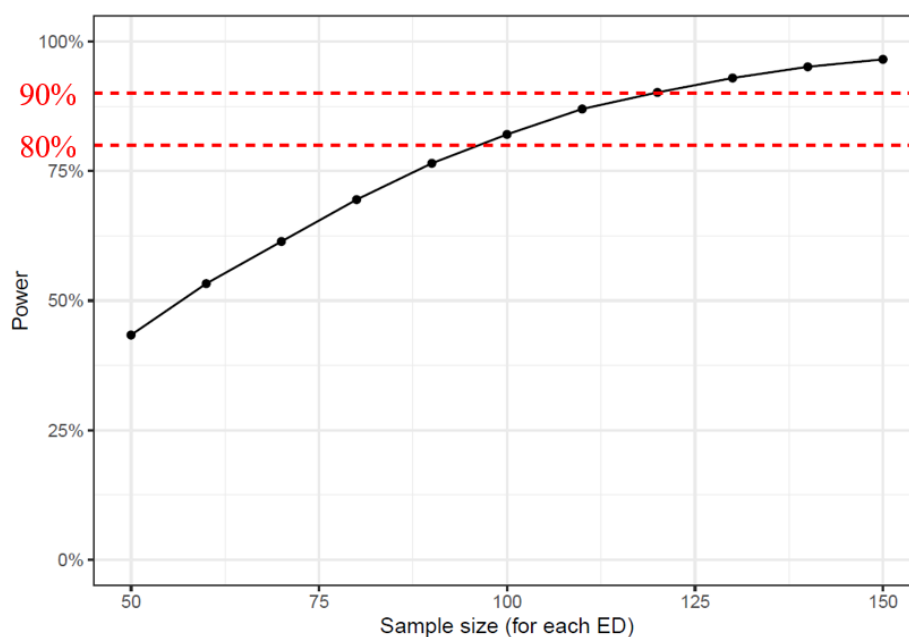
L'evento clinicamente rilevante a 30 giorni dal trauma sarà definito dall'occorrenza di uno o più dei seguenti eventi:

- decesso;
- nuovo ricovero ospedaliero legato al trauma;
- intervento neurochirurgico;
- insorgenza di deficit neurologico focale.

5.5 Dimensione campionaria

Considerata la natura adattativa dello studio in due fasi, la dimensione campionaria iniziale è stata calcolata primariamente con il fine di verificare l'obiettivo 1. In particolare, il calcolo della dimensione campionaria per analizzare la variabilità dell'uso della TCC si basa sul numero di centri partecipanti e sulla distribuzione della percentuale di TC effettuate fra centri. Assumendo la partecipazione di 25 PS e una distribuzione della proporzione di TC gaussiana con media del 50% e deviazione standard del 5% (ovvero, che il 95% delle percentuali di TC eseguite sia tra 40% e 60%), l'arruolamento di almeno 100 pazienti per ogni centro fornisce un potere superiore all'80% per identificare tale eterogeneità di comportamento come significativa (Figura 1). La dimensione campionaria stimata per l'obiettivo 1 è dunque di 2500 pazienti.

Figura 1. Potenza del test al variare della dimensione campionaria per centro, assumendo la partecipazione di 25 centri.



Al termine della Fase 1, i dati raccolti verranno utilizzati per calcolare il numero di pazienti sottoposti a TCC che è necessario arruolare nello studio per verificare gli obiettivi 2 e 3. In particolare:

- per l'Obiettivo 2, la dimensione campionaria sarà calcolata con il fine di ottenere un intervallo di confidenza della sensibilità, basato sull'approssimazione di Wald, avente semiampiezza inferiore o uguale a 5%, assumendo una sensibilità degli score del 90% e utilizzando la proporzione di TCC positive dei pazienti sottoposti a TCC arruolati nella Fase 1 (Buderer, 1996);
- per l'Obiettivo 3, la dimensione campionaria sarà calcolata per essere in grado di sviluppare un modello predittivo per eventi clinicamente rilevanti a 30 giorni che possa tener conto di 10 variabili indipendenti. Si seguirà la raccomandazione per cui un modello multivariabile per outcome binari può tener conto al più di una variabile per ogni 10 eventi osservati (Peduzzi et al., 1996) e si utilizzerà la proporzione di TCC positive seguite da eventi clinicamente rilevanti nei pazienti arruolati nella Fase 1 per calcolare la dimensione campionaria necessaria.

Nel caso in cui, per verificare tali obiettivi, si rivelasse necessario reclutare un numero di pazienti superiore a quanti reclutati nella Fase 1, si valuterà il tempo necessario al completamento della raccolta dati sulla base della velocità di reclutamento osservata nella Fase 1. Il reclutamento aggiuntivo sarà considerato fattibile se realizzabile in sei mesi aggiuntivi. In caso contrario, il reclutamento aggiuntivo sarà considerato non sostenibile nell'ambito di questo studio. Si fa notare che si calcoleranno due dimensioni campionarie distinte per rispondere agli obiettivi 2 e 3 e, di conseguenza, la fattibilità verrà valutata separatamente per i due obiettivi. Inoltre, considerata la natura degli obiettivi e il fatto che l'outcome di interesse per l'obiettivo 3 (proporzione di eventi clinicamente rilevanti) è necessariamente più raro di quello relativo all'obiettivo 2 (proporzione di TCC positive), la dimensione campionaria per verificare l'obiettivo 3 sarà superiore a quella per l'obiettivo 2. Dunque, la fattibilità dell'obiettivo 3 è necessariamente subordinata alla fattibilità dell'obiettivo 2. In sintesi, gli scenari possibili al termine della Fase 1 sono sei e sono riassunti in Tabella 1.

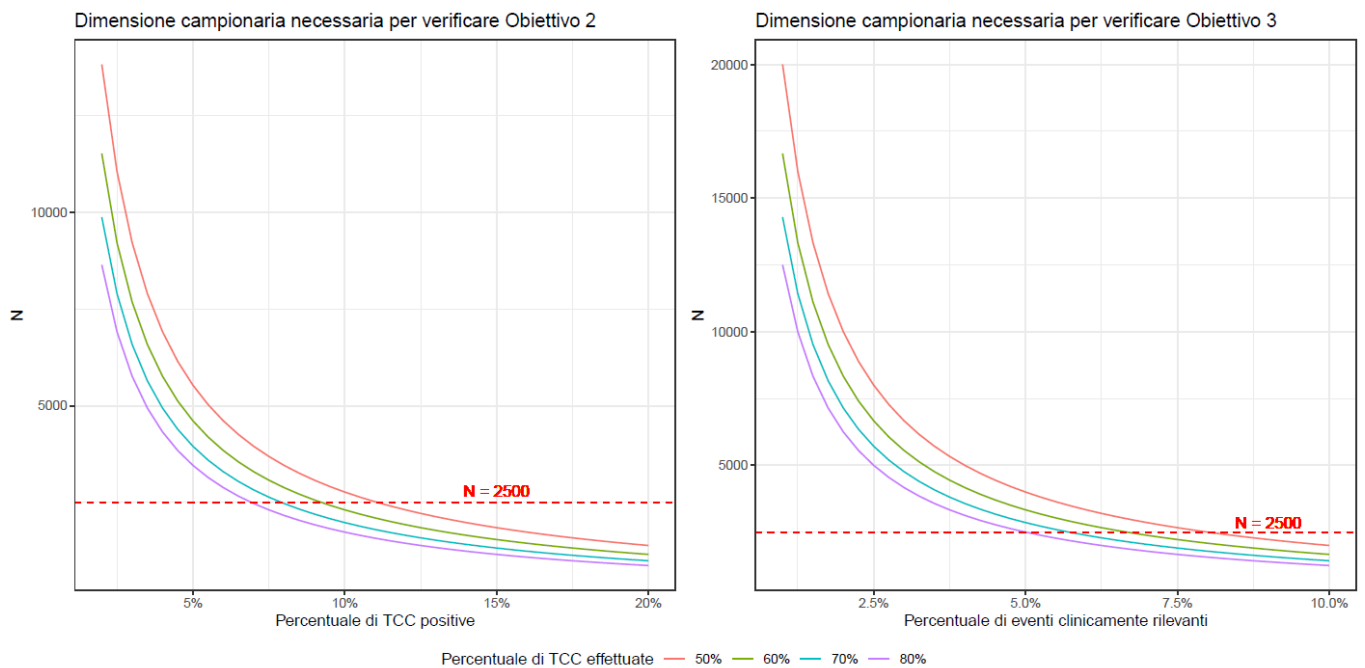
Tabella 1. Possibili scenari risultanti dalla valutazione della fattibilità della seconda fase dello studio.

Scenario	Valutazione obiettivo 2	Valutazione obiettivo 3	Fattibilità della Fase 2
1	Fattibile con dimensione campionaria raggiunta nella Fase 1	Fattibile con dimensione campionaria raggiunta nella Fase 1	Obiettivi 2 e 3 fattibili senza prolungamento della raccolta dati
2	Fattibile con dimensione campionaria raggiunta nella Fase 1	Fattibile con dimensione campionaria maggiore della Fase 1	Obiettivo 2 fattibile senza prolungamento della raccolta dati e obiettivo 3 fattibile con prolungamento della raccolta dati
3	Fattibile con dimensione campionaria raggiunta nella Fase 1	Infattibile	Obiettivo 2 fattibile senza prolungamento della raccolta dati e obiettivo 3 non fattibile

4	Fattibile con dimensione campionaria maggiore della Fase 1	Fattibile con dimensione campionaria maggiore della Fase 1	Obiettivi 2 e 3 fattibili con prolungamento della raccolta dati
5	Fattibile con dimensione campionaria maggiore della Fase 1	Infattibile	Obiettivo 2 fattibile con prolungamento della raccolta dati e obiettivo 3 non fattibile
6	Infattibile	Infattibile	Fase 2 non fattibile

Si fa notare che, sebbene la letteratura non fornisca stime sufficientemente attendibili per a) la proporzione dei pazienti eleggibili allo studio sottoposti a TCC, b) la proporzione di TCC positive e c) la proporzione di eventi clinicamente rilevanti a 30 giorni, le quali sono necessarie al calcolo della dimensione campionaria per gli obiettivi 2 e 3, la dimensione campionaria calcolata per verificare l'obiettivo 1 risulta sufficiente a verificare gli obiettivi 2 e 3 in un range esteso di queste tre proporzioni. Figura 3 mostra la dimensione campionaria per verificare l'obiettivo 2 al variare della proporzione di TCC positive nei pazienti eleggibili (grafico a sinistra) e la dimensione campionaria per verificare l'obiettivo 3 al variare della proporzione di eventi clinicamente rilevanti (grafico a destra).

Figura 3. Dimensione campionaria necessaria per gli obiettivi 2 e 3 al variare della percentuale di TCC effettuate, della percentuale di TCC positive e della percentuale di eventi clinicamente rilevanti.



In particolare, i 2,500 pazienti che saranno arruolati per verificare l'obiettivo 1 saranno sufficienti a verificare l'obiettivo 2 con una proporzione di TCC positive superiore a 11.5% se la quota di TCC effettuate sarà del 50% e con una proporzione di TCC positive superiore a 7% se la quota di TCC effettuate sarà dell'80%. Per quanto riguarda l'obiettivo 3, i 2,500 pazienti arruolati nella Fase 1 saranno sufficienti se la percentuale di eventi rilevanti sarà superiore a 8% con una quota di TCC effettuate del 50% e se la percentuale di eventi rilevanti sarà superiore a 5% con una quota di TCC effettuate dell'80%. È dunque verosimile che i dati raccolti nella prima fase possano già essere sufficienti a verificare tutti e tre gli obiettivi dello studio.

6. EVENTI AVVERSI

Poiché si tratta di uno studio osservazionale, i partecipanti saranno trattati secondo la pratica clinica di routine. Pertanto, non è prevista la raccolta di dati specifici sugli eventi avversi.

7. MONITORAGGIO DELLO STUDIO

Il centro di coordinamento supervisionerà la raccolta dei dati a livello centrale per garantire la massima qualità dei dati.

8. CONSIDERAZIONI ETICHE

8.1 Raccolta dati ed analisi

Non saranno forniti incentivi ai centri per la partecipazione, ma sarà fatto in modo che tutti i pazienti eleggibili siano reclutati, considerando che non vi sono rischi per il paziente correlati alla partecipazione al progetto.

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 ed europee per l'utilizzo dei dati del paziente.

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 utilizzarli.

8.2 Sicurezza del database

Il database in cui verranno raccolti i dati è costruito appositamente per questa tipologia di studi, assicurando così un alto livello di protezione dei dati sensibili in esso contenuti.

L'inserimento dei dati dei pazienti avviene tramite autenticazione da parte dei clinici, in possesso di apposite chiavi di accesso. La trasmissione dei dati, precedentemente criptati, dalle reti aziendali di ogni singolo centro ai server dell'Istituto Mario Negri, che li conserverà e li utilizzerà per le analisi statistiche, viene effettuata tramite protocollo sicuro https.

I dati così trasmessi vengono poi decriptati dall'Istituto Mario Negri per poterli analizzare. I dati identificativi dei pazienti sono sottoposti a una doppia criptatura, la cui chiave viene generata localmente ed è in possesso unicamente del centro clinico. In tal modo, presso l'Istituto Mario Negri non è possibile accedere ai dati identificativi, che mantengono lo status di pseudonimizzazione.

8.3 Consenso informato

Poiché lo studio non implica alcun cambiamento diretto della pratica clinica, i pazienti o i loro rappresentanti legali saranno chiamati a dare il proprio consenso sia all'utilizzo, ai fini esclusivi di ricerca scientifica e in forma pseudonimizzata, dei dati raccolti sia ad essere ricontattati telefonicamente a 30 giorni dal trauma nel caso di TCC positiva per rilevazione dell'outcome clinico. Si rispetteranno tutte le prescrizioni circa la comunicazione, la diffusione e la sicurezza indicate dal Garante per il trattamento di dati sensibili.

8.4 Assicurazione

Considerando il disegno dello studio e l'approccio osservazionale, per questo studio non è richiesta alcuna copertura assicurativa specifica.

8.5 Comitato etico

Questo protocollo di studio sarà sottoposto a tutti i comitati etici dei centri partecipanti, in conformità alla legislazione nazionale sugli studi osservazionali.

8.6 Pubblicazione dei dati

Le pubblicazioni saranno decise dal Comitato scientifico. Gli autori da segnalare in prima pagina saranno selezionati in base ai loro contributi specifici al progetto. I risultati della ricerca saranno pubblicati indipendentemente dai risultati.

9. GARANZIA DI QUALITÀ

I dati saranno esaminati a livello centrale dal centro di coordinamento per individuare eventuali incongruenze. In particolare, verranno presi in considerazione due tipi di problemi: l'incoerenza o l'implausibilità in sé e l'incoerenza o l'implausibilità rispetto ad altre variabili. Verranno inviate delle richieste agli PS partecipanti, chiedendo di risolvere tutti i dubbi sollevati.

10. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio verrà coordinato centralmente dal Centro di Coordinamento Fenice presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Villa Camozzi – 24020 Ranica (Bergamo). I responsabili dello studio e il comitato scientifico avranno la responsabilità scientifica e operativa.

10.1 Comitati

Responsabile del progetto

Dott. **Guido Bertolini**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Ranica (BG)

Comitato scientifico

Responsabile delle analisi statistiche

Dott. **Giovanni Nattino**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Ranica (BG)

Project manager

Dott.ssa **Giulia Irene Ghilardi**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Ranica (BG)

11. BIBLIOGRAFIA

- Buderer, N. M. F. (1996). Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity. *Academic Emergency Medicine*, 3(9), 895–900. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x>
- Haydel, M. J., Preston, C. A., Mills, T. J., Luber, S., Blaudeau, E., & DeBlieux, P. M. C. (2000). Indications for Computed Tomography in Patients with Minor Head Injury. *New England Journal of Medicine*, 343(2), 100–105. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007133430204>
- Hsia, R. Y., Markowitz, A. J., Lin, F., Guo, J., Madhok, D. Y., & Manley, G. T. (2018). Ten-year trends in traumatic brain injury: A retrospective cohort study of California emergency department and hospital revisits and readmissions. *BMJ Open*, 8(12), e022297. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022297>
- Mower, W. R., Hoffman, J. R., Herbert, M., Wolfson, A. B., Pollack, C. V. J., Zucker, M. I., & Investigators, for the N. I. (2005). Developing a Decision Instrument to Guide Computed Tomographic Imaging of Blunt Head Injury Patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 59(4), 954. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000187813.79047.42>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2023). *Head injury: Assessment and early management—NICE guideline (NG232)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng232>
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 49(12), 1373–1379.
- Robert Tibshirani. (1996). Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58(1), 267–288. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>
- Stiell, I. G., Wells, G. A., Vandemheen, K., Clement, C., Lesiuk, H., Laupacis, A., McKnight, R. D., Verbeek, R., Brison, R., Cass, D., Eisenhauer, M. A., Greenberg, G. H., & Worthington, J. (2001). The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *The Lancet*, 357(9266), 1391–1396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04561-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04561-X)
- Alao T., Munakomi S., Waseem M. Penetrating Head Trauma. 2024 Jan 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29083824.