



PROTOCOLLO DI STUDIO

Progetto Tsunami

Descrizione e previsione dell'impatto

dell'epidemia COVID-19 sui Pronto

Soccorso in Regione Lombardia

Studio osservazionale

Versione 1.0

Ranica, 31 luglio 2020

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	3
1.1 QUADRO GENERALE DI RIFERIMENTO E RAZIONALE DELLO STUDIO	3
1.2 IL GRUPPO FENICE.....	3
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	3
3. DISEGNO DELLO STUDIO.....	4
4. DATI UTILIZZATI, CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO.....	4
5. PIANO DELLO STUDIO E METODI	4
5.1 RACCOLTA DATI	4
5.2 MONITORAGGIO DELLO STUDIO.....	5
5.3 ANALISI STATISTICHE.....	5
5.4 DIMENSIONE CAMPIONARIA.....	6
6. CONSIDERAZIONI ETICHE.....	7
6.1 RACCOLTA DATI ED ANALISI	7
6.2 SICUREZZA DEL DATABASE	7
6.3 CONSENSO INFORMATO.....	7
7. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO	8

1. INTRODUZIONE

1.1 Quadro generale di riferimento e rationale dello studio

La pandemia di COVID-19 ha messo a dura prova i sistemi sanitari di quasi tutto il mondo. L'Italia rappresenta uno dei paesi maggiormente colpiti. In particolare, in Lombardia è emersa immediatamente la difficoltà di quei Pronto Soccorso (PS) che si sono trovati al centro o in prossimità dei focolai nel gestire i flussi ingenti di pazienti. In aggiunta all'incremento del volume di arrivi (*input*), l'epidemia ha impattato drammaticamente sulla capacità di dimissione o ricovero del PS (*output*), a causa della saturazione dei reparti di degenza e di terapia intensiva in tutta la Regione. Inoltre, i PS si sono trovati nella necessità di modificare o adattare innumerevoli elementi di gestione dei pazienti (*throughput*), ad esempio per garantire l'isolamento dei pazienti infetti. In sintesi, l'epidemia ha influenzato tutti gli elementi del modello concettuale che è classicamente usato per descrivere l'affollamento dei PS.

Le aree di Lodi, Cremona, Bergamo e Brescia sono state interessate dai primi focolai epidemici della Lombardia e di tutta Italia. Gli ospedali di riferimento di queste aree sono stati tra i primi ad essere investiti dallo "tsunami" COVID-19. Nonostante i due focolai siano partiti in momenti differenti, a distanza di circa una settimana l'uno dall'altro, gli operatori dei PS di Lodi e Bergamo hanno segnalato una certa somiglianza, al netto della differente dimensione degli ospedali e delle popolazioni di riferimento, nell'evoluzione della casistica e delle modalità di presentazione. Questa osservazione suggerisce la possibilità di riuscire, entro determinati limiti, a prevedere la situazione cui potrebbe andare incontro l'ospedale, il che consentirebbe di organizzare tempestivamente e adeguatamente la risposta assistenziale e gestionale. Risulta così di grande importanza analizzare in profondità quanto è accaduto nella fase florida dell'epidemia, in modo da poterne ricavare conoscenze utili alla gestione di una possibile ripresa.

Bisogna inoltre rilevare che, a distanza di qualche mese dal picco epidemico, ormai ampiamente superato, le criticità, soprattutto per i PS, persistono su numerosi piani: da quello strutturale e organizzativo a quello di allocazione e redistribuzione delle risorse, a quello della gestione del personale sanitario. Anche in questo caso è della massima importanza comprendere nei dettagli le dinamiche che stanno attraversando i PS, e il sistema dell'emergenza e urgenza in generale, per poter elaborare strategie volte al miglioramento della situazione.

1.2 Il gruppo Fenice

Fenice (Gruppo Italiano Per la Ricerca Clinica In Medicina d'Urgenza) è una rete di Pronto Soccorso e Medicine d'Urgenza italiani che ha lo scopo 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 disponibili, in questo particolare ambito assistenziale.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio ha tre obiettivi principali:

1. Descrivere quantitativamente l'impatto che l'epidemia di COVID-19 ha avuto sull'organizzazione e il funzionamento del sistema dell'emergenza-urgenza lombardo, in termini di *input* (chiamate al 118, accessi in PS e casistica osservata), *throughput* (tempi di attesa e di presa in carico dei pazienti in PS) e *output* (numero di ricoveri e dimissioni da PS);
2. Costruire modelli statistici in grado di prevedere il numero di pazienti afferenti ai PS durante l'epidemia e la loro destinazione una volta completata la presa in carico (dimissione, ricovero ordinario, ricovero in semintensiva, ricovero in terapia intensiva, decesso);

3. Valutare quantitativamente l'impatto che tutto ciò ha avuto sia sui pazienti COVID, sia sui pazienti non-COVID, in termini di possibilità di accesso alle cure ospedaliere, nonché di esito su indicatori di salute.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico.

4. DATI UTILIZZATI, CENTRI PARTECIPANTI E POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio utilizzerà tutti i dati disponibili nei vari database di Regione Lombardia e relativi alle attività di emergenza-urgenza: dalle chiamate al 118 agli accessi ai PS, dalla disponibilità di posti letto ospedalieri a quella dei letti di cure intermedie. Il periodo di riferimento sarà quello relativo allo sviluppo dell'epidemia COVID-19 in Lombardia (febbraio-aprile 2020). Tuttavia, per poter comprendere a fondo i vari fenomeni che l'hanno caratterizzato, si utilizzeranno i dati a partire da gennaio 2018 e fino a dicembre 2020, in modo da poter operare gli opportuni confronti.

Ai dati resi disponibili da Regione Lombardia, si aggiungerà un questionario sviluppato ad hoc per il progetto, con cui si registreranno tutte le misure organizzative e operative messe in atto localmente, sia a livello di PS che più in generale di ospedale. Il questionario verrà inviato a tutti i PS lombardi, che saranno invitati in tal modo a partecipare attivamente allo studio.

Infine, ai PS lombardi che partecipano al progetto di ricerca EC-COVID,¹ verrà chiesto di fornire i dati relativi ai pazienti COVID-19, confermati o sospetti, registrati per quel progetto. In particolare, si chiederà di trasmettere i soli dati attinenti alle caratteristiche demografiche e cliniche presenti all'arrivo in PS e all'atto della dimissione dallo stesso. Queste informazioni saranno estremamente preziose per caratterizzare la gravità, e dunque l'impegno richiesto, dei pazienti giunti in PS durante la fase epidemica, che non può essere colta dai dati amministrativi.

5. PIANO DELLO STUDIO E METODI

5.1 Raccolta dati

L'accesso ai database disponibili è già stato accordato da Regione Lombardia e verrà effettuato secondo le procedure poste da Regione Lombardia stessa, nel rispetto delle norme di tutela dei dati personali, così come previsto dalla legislazione di riferimento.

Il questionario sulle caratteristiche strutturali e organizzative degli ospedali e dei PS, e sulle misure eccezionali messe in atto per far fronte all'emergenza epidemica, verrà sviluppato elettronicamente e messo a disposizione dei centri partecipanti attraverso un link specifico. Il questionario, composto da più parti e riprodotto in allegato, non contiene alcun riferimento a dati personali.

Per quanto riguarda i dati dei pazienti giunti ai PS lombardi, non verrà sviluppata una scheda dedicata, ma verrà chiesto ai centri che hanno aderito al progetto EC-COVID di trasmettere parte delle informazioni già registrate in quel contesto. Il progetto EC-COVID prevede una fase osservazionale retrospettiva e una sperimentale. Per questo studio di chiederà di tramettere solo alcuni dei dati raccolti per la fase osservazionale. In particolare, e in accordo con il principio della minimizzazione dei dati sancito dal Regolamento generale sulla protezione dei dati 2016/679 (GDPR),

¹ "EC-COVID: Early CPAP in COVID patients with respiratory failure. Randomized-in-cohort nested study" (RCT NCT04326075 e NCT04323878 - ClinicalTrials.gov) è uno studio i cui obiettivi principali sono: monitorare e descrivere il volume di pazienti COVID-19 in carico ai PS italiani; valutare l'impatto prognostico di caratteristiche cliniche e sociodemografiche, fattori di rischio e patologie preesistenti; sviluppare un modello predittivo che fornisca una stima della prognosi sulla base di molteplici fattori rilevanti. Lo studio osservazionale prevede una raccolta dati relativa ai pazienti COVID-19 che non necessitano di cure immediate in terapia intensiva.

verranno richiesti unicamente i dati che servono a caratterizzare la gravità dei pazienti all'ingresso in PS, così come riportato in allegato. La possibilità di tenere conto, in alcune analisi, della gravità dei pazienti giunti in PS è infatti della massima importanza per poter valutare correttamente l'impatto che la diversa intensità dell'epidemia e le diverse contromisure messe in atto a livello locale hanno avuto sull'esito dei pazienti. Il controllo della qualità di questi dati è garantito dalle procedure messe in atto per il progetto EC-COVID, che peraltro è anch'esso coordinato dal Centro di Coordinamento Fenice.

5.2 Monitoraggio dello studio

I dati saranno monitorati centralmente dal Centro di Coordinamento Fenice, secondo le proprie procedure operative. I PS che non risponderanno al questionario strutturale e organizzativo verranno sollecitati in modo da garantire la massima partecipazione possibile. Ogni dubbio relativo ai dati ricevuti, siano essi amministrativi o raccolti ad hoc, sarà discusso e risolto con i centri, ove possibile.

5.3 Analisi statistiche

Per ogni PS lombardo, il volume di attività verrà descritto prima, durante e dopo l'epidemia COVID-19, in termini di:

- *Input*: numero di accessi per giorno e ora, modalità di presentazione in PS, codice di triage e sintomo di presentazione, distribuzione di età e sesso;
- *Throughput*: tempo di attesa e processazione, numero di pazienti in attesa e in carico al PS;
- *Output*: allontanamenti volontari prima della presa in carico, ricoveri in reparto ordinario, semintensivo o di terapia intensiva, dimissioni con invio a domicilio, trasferimento presso altre strutture.

L'attività del 118 verrà descritta in termini di numero e tipologia di chiamate e di missioni per giorno e ora, e intervallo di tempo trascorso tra chiamata e arrivo sul luogo. Verranno analizzate le attività di filtro, valutazione clinica e trasporto dei pazienti verso l'ospedale, che sono state messe in atto dalla centrale operativa del 118 e dagli equipaggi di soccorso, in funzione della tipologia e numerosità delle chiamate pervenute, dei tempi medi di sbarellamento nei diversi Pronto Soccorso (PS), del loro livello di affollamento, della pertinenza territoriale delle chiamate, dell'ora e giorno delle chiamate, nonché di altri parametri eventualmente disponibili.

Per quanto riguarda la modellistica, verranno sviluppati modelli specifici per rappresentare gli arrivi in PS e le dimissioni da PS (intesi come ricoveri, trasferimenti e invii al domicilio). Successivamente questi modelli verranno combinati utilizzando un modello globale.

1 – Processo degli arrivi. Modello di Poisson (o Binomiale negativo) con componente auto-regressiva nella media per modellare il numero totale di arrivi in PS (con varie covariate temporali), con trend lineare e quadratico e con *spline* per valutare gli effetti di politiche di intervento sul sistema. Una prima estensione considererà i coefficienti del modello di Poisson come dinamici nel tempo seguendo la letteratura di riferimento [1]. Alternativa più complessa nel caso il modello di Poisson (anche a coefficienti variabili) non fosse sufficientemente flessibile da catturare la dinamica del processo degli arrivi sono i modelli per serie storiche a valori interi (INAR) [2].

2 – Processo di dimissione. Modelli multinomiali che permetteranno di prevedere l'evoluzione temporale dei conteggi per ciascuna delle diverse possibilità (incompatibili ed esaustive) di uscita dal PS, ovvero: allontanamenti volontari prima della presa in carico, ricoveri in reparto o terapia intensiva, dimissioni con invio a domicilio, trasferimento presso altre strutture. Alternativa più complessa nel caso di scarsa validità: modelli per compositional

data, latent allocation models (generalizzazione di modelli di tipo Dirichlet).

3 – Processo integrato. Il modello di Poisson e il modello multinomiale (o loro generalizzazioni) verranno successivamente fra loro integrati attraverso l'utilizzo dei dati di *throughput* che permetteranno la definizione di un modello globale che tenga in debita considerazione i tempi di attesa e la gestione delle code [3, 4]. Questo modello globale verrà completato con i dati delle chiamate al servizio 118 e delle missioni effettuate e stimato utilizzando algoritmi del tipo Approximate Bayesian Computation [5-8]. Gli algoritmi ABC sono di tipo likelihood-free e consentono di calibrare modelli complessi senza la necessità che la verosimiglianza sia analiticamente disponibile. Questo permette una grande flessibilità nella fase di definizione del modello, così da renderlo particolarmente adatto dal punto di vista previsivo. L'approccio bayesiano che verrà adottato consente di: accomodare variabilità non osservata a causa di ritardi ed errori nella comunicazione dei dati; incorporare le informazioni preliminari raccolte dalle opinioni degli esperti; fornire previsioni attendibili anche in circostanze in cui vi sono solo pochi dati disponibili, come per esempio nella fase emergenziale iniziale; aggiornare le previsioni su base giornaliera, via via che nuovi dati diventano disponibili, seguendo una strategia di apprendimento adattativo; quantificare l'incertezza per tutte le previsioni fornite; includere una funzione di utilità da massimizzare, utilizzando un approccio volto a supportare decisioni di tipo organizzativo.

Per quanto riguarda l'impatto che l'epidemia ha avuto sulla salute dei pazienti COVID e non-COVID, verranno studiati i dati di mortalità della popolazione, provincia per provincia, mettendoli in relazione, attraverso opportuni modelli multivariabili (lineari e logistici) con le diverse rappresentazioni matematiche dei fenomeni osservati a livello locale, così come ottenuti dalle analisi appena descritte. Verrà prestata particolare attenzione alla prognosi in funzione delle principali variabili demografiche (età e sesso) e del tipo di patologia nel caso di pazienti non-COVID.

Al di là dei modelli descritti, 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.

5.4 Dimensione campionaria

Per fornire una descrizione completa dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sui PS lombardi, verranno utilizzati i dati di tutti i PS della regione. Si tratta di ospedali localizzati in aree molto diverse del territorio, a cui afferiscono bacini d'utenza con dimensioni e caratteristiche eterogenee e che sono stati interessati dall'epidemia con modalità e tempistiche molto differenti. Prendendo in considerazione i rapporti ufficiali della regione Lombardia sui pazienti infetti da COVID-19 che sono stati ospedalizzati, ci aspettiamo di avere una numerosità complessiva di oltre 20,000 pazienti COVID-19, a cui vanno aggiunti i pazienti afferenti a PS ma non ospedalizzati, nonché gli accessi dei pazienti non infetti da COVID-19. Una simile numerosità non pone problemi di limitazione della potenza statistica per i modelli matematici che si intende applicare.

Per poter sviluppare un modello predittivo che colga pattern caratteristici dell'avvio dell'epidemia, lo studio necessita di dati che descrivano l'attività del PS pre-epidemia. Allo stesso modo, per comprendere appieno l'effetto che tutto quanto descritto ha avuto e continua ad avere sull'assetto organizzativo dei PS, è necessario analizzare la situazione che si è venuta a determinare dopo la fase epidemica. In aggiunta ai dati del 2020, verranno quindi raccolti i dati relativi almeno al 2018 e 2019, e al 2020. Questo permetterà di confrontare l'impatto dell'epidemia COVID con altri fenomeni stagionali, come ad esempio il picco influenzale.

6. CONSIDERAZIONI ETICHE

6.1 Raccolta dati ed analisi

Non saranno forniti incentivi per la partecipazione, ma sarà fatto in modo che tutti i pazienti eleggibili siano reclutati, considerando che, vista la natura osservazionale dello studio, non ci sono rischi per il paziente correlati alla partecipazione al progetto.

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

6.2 Sicurezza del database

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

- Crittografia completa con protocollo https;
- Tutti i dati personali che permettono l'identificazione del paziente saranno raccolti localmente in forma criptata. Il database centrale non conterrà questo tipo di informazioni;
- Backup giornaliero;
- Utilizzo di server dedicati;
- Tracciato storico dei login/logout degli utenti;
- Tracciato storico di creazione/aggiornamento/cancellazione dei pazienti.

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.

6.3 Consenso informato

Si sottolinea che lo studio si classifica come clinico non interventistico (osservazionale): non implica quindi alcun cambiamento nel trattamento clinico abituale. Ai pazienti non deve essere applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per quanto riguarda l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici.

Inoltre, in questo caso specifico, trattandosi di dati retrospettivi, recuperare il consenso dei pazienti già dimessi dall'ospedale risulterebbe particolarmente gravoso e spesso impraticabile.

Per questo motivo si fa riferimento al "Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101". In particolare, si richiama l'attenzione all'autorizzazione n. 9/2016, circa le prescrizioni che concernono il trattamento di dati personali per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica. Nel caso specifico,

il trattamento è necessario per la conduzione di studi effettuati con dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca ovvero ricavati da campioni biologici prelevati in precedenza per finalità di tutela della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca.

Tra i motivi per i quali il Garante autorizza al trattamento dei dati senza il consenso dell'interessato troviamo quelli

[...] di impossibilità organizzativa riconducibili alla circostanza che la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati; ciò avuto riguardo, in particolare, ai criteri di inclusione previsti dallo studio, alle modalità di arruolamento, alla numerosità statistica del campione prescelto, nonché al periodo di tempo trascorso dal momento in cui i dati riferiti agli interessati sono stati originariamente raccolti (ad esempio, nei casi in cui lo studio riguarda interessati con patologie ad elevata incidenza di mortalità o in fase terminale della malattia o in età avanzata e in gravi condizioni di salute).

Considerando tali prescrizioni, si può affermare che il Garante autorizzi al trattamento dei dati utili per questo studio pur senza richiedere il consenso dell'interessato.

7. ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO

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

Responsabile del progetto

Dott. **Guido Bertolini**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
Ranica (BG)

Comitato Scientifico

Dott.ssa **Francesca Cortellaro**

Direttore Dip. Emergenza e Urgenza
Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano

Dott. **Stefano Paglia**

Direttore Pronto soccorso
Ospedale Maggiore, Lodi

Dott.ssa **Antonietta Mira**

Dip. Scienza e Alta Tecnologia
Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Dott.ssa **Liliane Chatenoud**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica
Istituto Mario Negri, Milano

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)

Prof. **Giorgio Costantino**

Direttore U. O. Complessa Emergenza e Urgenza
Fond. IRCCS ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Dott. **Roberto Cosentini**

Direttore Centro Eas
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Dott. **Maurizio Migliori**

Dir. Medico-organizzativa
Azienda Regionale Emergenza Urgenza, Milano