

6

Governo della ricerca e innovazione

La promozione della ricerca è uno dei principi fondanti del Sistema Sanitario Regionale. In questo capitolo vengono illustrate le azioni promosse per favorire la partecipazione attiva ad attività di ricerca e innovazione, come inizio di un percorso che conduca ad una piena responsabilità da parte del sistema sanitario pubblico nel campo del governo della ricerca.

Di seguito sono individuati gli ambiti di riferimento.

- Attività dell'infrastruttura per la ricerca e l'innovazione
- Sviluppo di un ambiente culturale favorevole
- Garanzie di trasparenza







Governo della ricerca e innovazione

E' ormai ampiamente riconosciuto che la ricerca costituisce condizione essenziale per lo sviluppo e il miglioramento della qualità dei servizi sanitari, e di conseguenza per il miglioramento della salute dei cittadini. Essa infatti permette di produrre nuove conoscenze e competenze trasferibili all'assistenza, e contribuisce a creare ambienti di cura all'avanguardia, attraendo i migliori medici, consentendo anche l'apprendimento dei giovani e la formazione continua dei professionisti. E' evidente, tuttavia, che il valore e i benefici della ricerca dipendono essenzialmente da come essa viene eseguita; risultati provenienti da studi non rigorosi, o condotti nel mancato rispetto delle norme, non sono infatti affidabili e quindi non porteranno benefici al paziente né alla comunità scientifica. A tale proposito, la letteratura sottolinea che, nonostante il suo ruolo cruciale, non sempre la ricerca viene condotta secondo i principi di buona qualità (Good Clinical Practice). Accanto a gravi episodi di malpratica o frode effettivamente rari (es. fabbricazione, falsificazione e plagio dei risultati), si registrano più frequentemente violazioni minori dell'integrità della ricerca, quali errori metodologici nel progetto, mancata adesione al protocollo una volta avviato lo studio e non pubblicazione dei risultati dopo la conclusione. Prevenire queste violazioni è molto importante poiché tutela i partecipanti allo studio, migliora la fiducia dell'opinione pubblica nei confronti della ricerca, e riduce lo spreco di risorse umane ed economiche [Poustie 2006, the Medical Journal of Australia; Bloom 2008, NSW Public Health Bulletin; Chalmers 2009, the Lancet]. A tale scopo, si raccomanda di guidare il processo di realizzazione di ricerca tramite strumenti e procedure che ne assicurino l'integrità, la trasparenza e la legalità.

La considerevole attenzione per l'argomento è testimoniata dalla presenza di 49 linee guida redatte in 19 Paesi europei, piuttosto eterogenee, volte a promuovere l'integrità della ricerca - lavori descritti in una revisione appena pubblicata sulla prestigiosa rivista The Lancet [Godecharle 2013]. Accanto a queste iniziative volte a fornire raccomandazioni a livello nazionale, si registra anche il tentativo di uniformare i comportamenti e le normative a livello globale: nel 2010, esperti di 51 nazioni hanno unito le forze per produrre un documento condiviso, la Dichiarazione di Singapore, che indica principi e responsabilità in materia [<http://www.singaporestatement.org>]. Il documento fonda sul concetto che a prescindere dalle differenze disciplinari e nazionali, esistono principi e responsabilità professionali fondamentali per la integrità della ricerca ovunque questa sia intrapresa. La Dichiarazione indica 14 tipologie di responsabilità [grafico 1] attribuite ai ricercatori, agli enti di ricerca, ma anche alle riviste e alle organizzazioni professionali. Al ricercatore, ad esempio, è richiesto di conoscere e aderire ai regolamenti, adottare metodi di ricerca appropriati, diffondere i risultati, e dichiarare i conflitti di interesse; è però responsabilità degli enti di ricerca istituire procedure per creare e sostenere un ambiente culturale che incoraggi l'integrità attraverso l'educazione, l'istituzione di regole chiare e l'adozione di criteri ragionevoli per l'avanzamento professionale.

Tentativi a livello internazionale sono stati fatti anche per combattere il *publication bias*, cioè la tendenza di autori ed editori di dare la precedenza alla pubblicazione di studi con risultati positivi, trascurando o non considerando adeguatamente quelli con risultati non conclusivi o negativi. Tale pratica è dannosa per la comunità scientifica, in quanto generalmente, la pratica medica non progredisce sulla base di un solo studio ma grazie all'insieme di evidenze provenienti da molteplici progetti. Per far fronte a questa criticità, nel 2004 la International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) ha emesso una dichiarazione richiedendo la registrazione di tutti gli studi clinici in un database prima dell'arruolamento del primo paziente [DeAngelis 2004, JAMA]. La tracciabilità degli studi in atto è intesa anche come riconoscimento ai soggetti che danno volontariamente il loro apporto al progresso scientifico, assicurando loro che il loro contributo sarà determinante. Il registro deve soddisfare svariati criteri: deve essere gratuitamente accessibile al pubblico e gestito da una organizzazione no-profit, deve avere un meccanismo a garanzia della validità dei dati immessi e richiedere un set minimo di informazioni. Il database attualmente più utilizzato a livello internazionale è *clinicaltrials.gov*, finanziato dalla National Library of Medicine americana.

Relativamente alla situazione nazionale, si sottolinea con soddisfazione che l'Italia è l'unico Paese dove le linee guida *Good Clinical Practice della International Conference on Harmonization (ICH)*, il riferimento guida per la buona conduzione della ricerca in tutto il mondo, sono state recepite nella normativa vigente (Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003) e sono pertanto da considerarsi vincolanti.



La Regione Emilia-Romagna, consapevole di queste problematiche, da anni richiede alle Aziende del SSR di promuovere lo sviluppo e il consolidamento della infrastruttura aziendale per la governance della ricerca, cioè quella vasta gamma di regolamenti, principi e standard di buona pratica creati per ottenere, e costantemente migliorare, la qualità della ricerca sanitaria. Questo orientamento si esprime nella delineazione delle 5 Azioni prioritarie presenti nella D.G.R. 1066 del 29 luglio 2009 ("La Ricerca come attività istituzionale del SSR. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende Sanitarie, in attuazione del Piano Sociale e Sanitario 2008-2010"). In particolare, un primo passo verso la trasparenza è stato fatto con l'avvio dell'Anagrafe Regionale della Ricerca, volta a produrre una visione di insieme dei progetti in atto nelle Aziende sanitarie della RER. Pur non trattandosi di un registro vero e proprio secondo i requisiti dell'ICMJE, non contenendo informazioni dettagliate relative ai protocolli, l'iniziativa garantisce comunque la tracciabilità della ricerca e la produzione di report puntuali sui progetti in corso. La suddetta Delibera inoltre sottolinea la necessità che le Aziende contemplino nel loro regolamento misure chiare per prevenire i conflitti di interesse.

Al passo con l'orientamento internazionale, nazionale e regionale, l'Azienda Ospedaliero- Universitaria di Parma è impegnata da anni nella promozione di un contesto favorevole a ricerca con elevati livelli di qualità, quindi utile per i pazienti e conveniente per il Sistema Sanitario. A tale proposito, nel 2012 sono stati realizzati ulteriori progressi, i cui aspetti salienti e relativi risultati sono descritti di seguito.



Grafico 1 Dichiarazione di Singapore sulla integrità nella ricerca

Dichiarazione di Singapore sulla integrità nella ricerca

Preambolo. Il valore e i benefici della ricerca dipendono in modo vitale dalla integrità della ricerca stessa. Se da un lato possono esistere, ed esistono, differenze disciplinari e nazionali nel modo in cui la ricerca è amministrata e condotta, dall'altro esistono principi e responsabilità professionali che sono fondamentali per la integrità della ricerca ovunque questa sia intrapresa.

PRINCIPI

- Onestà** in ogni aspetto della ricerca.
- Responsabilità** nella conduzione della ricerca.
- Cortesia** professionale ed equità nel lavorare con altri.
- Buona gestione** della ricerca nell'interesse di terzi.

RESPONSABILITÀ

- 1) **Integrità:** i ricercatori dovrebbero ritenersi responsabili della attendibilità delle loro ricerche.
- 2) **Adesione a regolamenti:** i ricercatori dovrebbero conoscere le norme e regolamenti relativi alla ricerca, e aderirvi.
- 3) **Metodi di ricerca:** i ricercatori dovrebbero adottare metodi di ricerca appropriati, basare le loro conclusioni sulla analisi critica dei dati, e comunicare in modo completo e obiettivo i risultati ottenuti e la loro interpretazione.
- 4) **Documentazione delle ricerche:** i ricercatori dovrebbero mantenere una documentazione chiara e accurata di tutte le loro ricerche, in modo tale da consentire ad altri di verificare e replicare il loro lavoro.
- 5) **Risultati delle ricerche:** i ricercatori dovrebbero condividere apertamente e rapidamente con i colleghi i dati e risultati ottenuti, non appena abbiano avuto l'opportunità di stabilire la priorità e la proprietà intellettuale delle loro scoperte.
- 6) **Paternità delle pubblicazioni:** i ricercatori dovrebbero assumersi la responsabilità per il loro contributo a ciascuna pubblicazione, rapporto, richiesta di fondi, e ogni altra comunicazione delle loro ricerche. Le liste degli autori dovrebbero includere tutti e solo coloro che rispecchiano i criteri di autore appropriati.
- 7) **Ringraziamenti nelle pubblicazioni:** i ricercatori dovrebbero indicare, nelle pubblicazioni, i nomi e il ruolo svolto da coloro che hanno contribuito in modo significativo alla ricerca ma che non rispecchiano i criteri di autore, compresi redattori professionali, finanziatori, sponsor e altri.
- 8) **Peer-review:** i ricercatori dovrebbero dare giudizi equi, rapidi e rigorosi quando sono chiamati a valutare il lavoro altrui, e dovrebbero rispettarne la riservatezza.
- 10) **Comunicazioni pubbliche:** quando partecipano a dibattiti pubblici sulla applicazione e importanza di nuove scoperte, i ricercatori dovrebbero limitare i commenti professionali agli ambiti in cui sono riconosciuti come esperti, e dovrebbero tracciare una chiara distinzione fra commenti professionali e opinioni basate su punti di vista personali.
- 11) **Segnalare le condotte irresponsabili:** i ricercatori dovrebbero comunicare alle autorità competenti ogni sospetto caso di disonestà nella ricerca, inclusi la falsificazione e la manipolazione impropria dei dati, il plagio e altre pratiche irresponsabili che minano la attendibilità della ricerca quali incuria, impropria inclusione o esclusione di autori, omissione di dati contraddittori, o l'uso di metodi analitici ingannevoli.
- 12) **Reazione a condotte irresponsabili:** tanto gli enti di ricerca che le riviste scientifiche, le organizzazioni professionali e le agenzie coinvolte nella ricerca dovrebbero istituire procedure per accogliere accuse di frode e di altre pratiche irresponsabili nella ricerca, e per proteggere coloro che in buona fede denunciano tali comportamenti. Qualora siano accertate frodi o altre pratiche irresponsabili, si dovrebbero prendere rapidamente provvedimenti adeguati, inclusa la correzione dei risultati già pubblicati.
- 13) **Ambienti della ricerca:** gli enti di ricerca dovrebbero creare e sostenere un ambiente culturale che incoraggi l'integrità attraverso l'educazione, l'istituzione di regole chiare, e l'adozione di criteri ragionevoli per l'avanzamento professionale, favorendo al contempo ambienti lavorativi che proteggano l'integrità della ricerca.
- 14) **Considerazione per la società:** i ricercatori e gli enti di ricerca dovrebbero riconoscere di avere un dovere etico di soppesare i benefici e i costi per la società inerenti nel loro lavoro.

La dichiarazione di Singapore sulla integrità proveniente dal 2ND World Conference ON Research Integrity, 21-24 Luglio 2012, a Singapore (<http://www.singaporestatement.org>)



6.1 Attività dell'infrastruttura per la ricerca e l'innovazione

Al fine di rendere l'azienda una sede di ricerca sempre più competitiva, all'avanguardia ed efficiente, sono state messe in atto una serie di attività e strumenti a garanzia della qualità, traendo ispirazione dalle esperienze di altre realtà, anche internazionali. Le attività principali, alcune di rilevanza strategica, sono descritte nelle schede obiettivo alla fine del paragrafo.

Si è inoltre proseguito con l'attuazione delle 5 azioni prioritarie contenute nella D.G.R. n. 1066 del 29 luglio 2009, realizzando le seguenti attività principali:

Azione 1: nel 2012, è stato messo a frutto il lavoro di collaborazione e sintesi effettuato da tutti i Dipartimenti l'anno precedente, che ha portato alla realizzazione del Piano aziendale per le attività di ricerca. Nello spirito con cui lo strumento è stato concepito dalla RER ("...permettere di avviare una discussione sulle priorità e le caratteristiche delle diverse attività di ricerca e innovazione da svolgere a livello aziendale, permettendo al tempo stesso di far emergere le aree di maggiore competenza..."), l'analisi del documento ha infatti permesso di individuare le sei principali linee di ricerca della AOU (cfr. par. "Capacità di attrazione da parte della Azienda di risorse finanziarie"), a cui è stato dato rilievo nel sito internet aziendale. Tra esse, per numerosità di proposte, per la sua trasversalità praticamente a ogni specialità medica e chirurgica e per il potenziale impatto sulla salute di una vasta gamma di pazienti, la Medicina Personalizzata è stata selezionata quale linea di ricerca prioritaria. La concentrazione degli sforzi in questo ambito ha consentito di vedere finanziati dalla RER 2 Programmi Strategici di ricerca sulla Medicina personalizzata, per un importo di quasi 3 milioni di euro (cfr. sezione 6.1 Attività della infrastruttura per la Ricerca e l'Innovazione "Capacità di attrazione da parte della Azienda di risorse finanziarie").

Azione 2: nel 2012 è stato riattivato il database regionale dell'Anagrafe della Ricerca. La tracciabilità della ricerca in atto in Azienda è stata pertanto garantita con l'inserimento in tale applicativo di tutti i progetti avviati nel periodo 2010-2012 (cfr. sezione 6.3. Garanzie di trasparenza "Anagrafe della Ricerca").

Azione 3: il Board per la Ricerca e Innovazione, insediato in agosto 2011, ha espletato anche nel 2012 la sua importante funzione di vigilanza sulle attività di ricerca in corso e di supporto al Collegio di Direzione. Ha inoltre svolto un importante ruolo di consulenza per la realizzazione di strumenti e attività volti al miglioramento della qualità della ricerca.

Azione 4: sono stati prodotti e diffusi sui siti internet e intranet aziendali i report trimestrali delle pubblicazioni dei professionisti della AOU di Parma nell'anno 2012. E' stato inoltre realizzato il volume contenente la produzione scientifica e i progetti di ricerca per Dipartimento e Unità Operative, relativi al periodo 2009-2011, notevolmente arricchito di indicatori rispetto al volume precedente (cfr. sezione 6.3 Garanzie di trasparenza "Reportistica").

Azione 5: sono state realizzate cinque Procedure Operative Standard aziendali per la ricerca, documenti condivisi che regolamentano le diverse attività attinenti alla realizzazione dello studio, indicati dalle linee guida internazionale *Good Clinical Practice della ICH* come parte integrante di un sistema di qualità (cfr. scheda "Semplificare i processi e garantirne la correttezza").

Inoltre, in continuità con quanto svolto gli anni precedenti:

- sono stati privilegiati rapporti più diretti e collaborativi con i professionisti, anche tramite l'offerta di supporto biostatistico ed epidemiologico per la predisposizione di protocolli di studio metodologicamente rigorosi;
- è proseguita l'offerta di formazione in materia di ricerca, con l'attuazione di brevi corsi per favorire la partecipazione a bandi e diffondere la cultura dell'integrità, della trasparenza e della legalità;
- sono stati messi a disposizione dei ricercatori strumenti di supporto alla progettazione, scaricabili dal sito intranet della UO, comprendenti la guida per la realizzazione del diagramma di Gantt, per il calcolo dell'impact factor e per la creazione della electronic Case Report Form (eCRF).

Per svolgere tutte le attività con competenza e autorevolezza, i professionisti della UO Ricerca e Innovazione sono impegnati in un costante processo di formazione e aggiornamento. Nel 2012 in particolare, sono state approfondite le tecniche di disegno e analisi statistica delle sperimentazioni cliniche di fase precoce, la progettazione di progetti europei nell'ambito del Settimo Programma Quadro e gli aspetti connessi alla certificazione delle tecnologie. Inoltre, un collaboratore esperto di economia ha frequentato l'University Medical Center di Utrecht, dove ha avuto modo di approfondire la conoscenza dell'organizzazione di un ospedale universitario del Nord Europa, con particolare riferimento alle modalità



di reperire finanziamenti pubblici per incrementare l'attività di ricerca. Quanto appreso potrà essere utile presso la AOU in quanto, nonostante i contesti diversi, sono soprattutto l'attitudine positiva dell'organizzazione e la propensione a valorizzare la ricerca a contribuire maggiormente all'attrattività finanziaria.



UNIRE LE FORZE PER MIGLIORARE LA RICERCA

Esiste ormai una forte consapevolezza che solo attraverso la condivisione di strumentazioni di alta tecnologia e di personale altamente qualificato si possano sviluppare ricerche di buona qualità, che consentano di traslare tempestivamente nella pratica clinica le conoscenze acquisite attraverso gli studi sperimentali. Molte delle tecnologie d'avanguardia e delle competenze scientifiche necessarie sono già presenti nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, ma risultano disperse in vari laboratori e strutture periferici. Si è ravvisata quindi la necessità di uno sforzo congiunto tra Ospedale e Università, volto a dar corpo ad una sede unica per attuare ricerca di alta qualità e avere un immediato impatto sulla realtà locale. Tale approccio è in linea con gli orientamenti della Regione Emilia Romagna, il cui Programma di Ricerca Regione-Università finanzia da anni progetti integrati volti a una potenziare la collaborazione tra servizio sanitario e mondo accademico.

Risultati raggiunti

Nel 2012 è stato definito un progetto, in modo integrato e condiviso con l'Università, per la realizzazione di un'area strategica denominata Centro Comune di Ricerca (CCR), con competenze e tecnologie all'avanguardia per lo svolgimento di studi innovativi, di ricerca biomedica e clinica, prevalentemente nell'ambito della Medicina Personalizzata, linea di ricerca prioritaria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

Il CCR si articola in tre aree:

- RICERCA DI LABORATORIO, è una core facility centrale in cui sono concentrate alte tecnologie a supporto delle attività di ricerca, con laboratori biomedici certificati e personale qualificato, dove vengono garantiti il controllo di qualità e l'attività di audit delle prestazioni erogate a fini di ricerca, l'adeguata conservazione del materiale biologico, la tenuta della documentazione e delle informazioni individuali secondo le normative vigenti;
- RICERCA CLINICA, è un'area dedicata alla ricerca sui pazienti, che ha come scopo l'ottimale realizzazione di studi attraverso percorsi ad hoc per i soggetti in sperimentazione, con personale addestrato all'esecuzione dello studio, tempi congrui per l'informazione, e con una efficienza organizzativa ed una impostazione scientifica adeguate;
- FORMAZIONE PER LA RICERCA, spazi dedicati alla formazione sulla ricerca, per favorire la crescita professionale dei giovani medici e la loro capacità di applicare ai pazienti quanto appreso in ambito sperimentale.

Il CCR comprenderà anche la UO Ricerca e Innovazione, con personale qualificato (biostatistici, data manager, monitor, project manager) a supporto dei ricercatori e per la governante delle attività.

Interventi in fase di sviluppo o in corso

Il progetto, con relativa planimetria e piano dei costi, è stato sottoposto alla Fondazione Cariparma.

E' in via di definizione, in collaborazione con il Board per la Ricerca, il regolamento per l'utilizzo comune di spazi e risorse (umane e tecnologiche) anche con l'Università.

Nel 2013 sarà inoltre definito il percorso per garantire l'accoglienza, l'adeguata informazione e la tutela dei diritti dei soggetti candidati a partecipare alle sperimentazioni, e il tariffario per la remunerazione e piena copertura economica con fondi di ricerca delle attività svolte.

Criticità rilevate

Per la definizione del regolamento che garantisca il funzionamento del CCR, occorre stabilire regole comuni che siano rispondenti alle diverse norme vigenti in Ospedale e in Università.

Accanto al regolamento proprio del CCR occorrerà stabilire le modalità per l'ammissibilità dei progetti di ricerca sponsorizzati, anche al fine di prevenire le condizioni che possono generare conflitti di interesse.

Il CCR sarà a disposizione di tutti i ricercatori dell'AOUPR, dovranno pertanto essere individuate le responsabilità (gestione risorse, coordinamento, eccetera), al fine del corretto utilizzo e del pieno sfruttamento delle potenzialità.



SEMPLIFICARE I PROCESSI E GARANTIRNE LA CORRETTEZZA

La complessità dell'iter amministrativo di pianificazione e gestione di un progetto di ricerca, e il coinvolgimento di numerosi settori aziendali, con compiti specifici ma che non sempre dialogano in modo efficiente tra di loro, rappresentano importanti ostacoli all'esecuzione di ricerca nelle Aziende Sanitarie, causando ritardi nelle diverse fasi di attuazione di uno studio, generando confusione e talvolta demotivazione. Le Procedure Operative Standard (SOP), documenti condivisi contenenti istruzioni dettagliate per uniformare l'attuazione di una attività di ricerca specifica, costituiscono un passo fondamentale per l'ottimale gestione dei progetti di ricerca, permettendo da una parte di snellire gli aspetti burocratici e assicurare al tempo stesso la qualità in ogni momento del processo di realizzazione di uno studio; le SOP sono difatti considerate dalle linee guida internazionali, le Good Clinical Practices della ICH, come elemento indispensabile per assicurare la qualità della ricerca. La UO Ricerca e Innovazione per contribuire a garantire trasparenza e affidabilità dell'attività di ricerca intende realizzare SOP per la Ricerca, partendo dagli aspetti più spesso sollevati dai professionisti quali fonte di dubbi, confusione o ritardi per la realizzazione degli studi.

Risultati raggiunti

Nel 2012 sono state attuate 5 SOP per l'attività di ricerca:

- 1.AMM01 - Struttura, preparazione, approvazione e revisione delle SOP
- 2.AMM02A - Acquisizione delle risorse: quale iter seguire per ottenere l'autorizzazione all'acquisto o all'utilizzo di una tecnologia
- 3.AMM02B - Acquisizione delle risorse: arruolamento di personale addizionale necessario per la realizzazione dello studio
- 4.AMM03 - Divulgazione scientifica aziendale
- 5.AMM04B -Autorizzazione all'avvio dello studio

L'iter prevede la stesura della procedura a cura della UO Ricerca e Innovazione in collaborazione con i servizi aziendali interessati, l'approvazione del Board per la Ricerca e l'autorizzazione del Collegio di Direzione. Prima che la SOP entri in vigore, viene realizzato il relativo training per i Referenti dipartimentali della ricerca, i quali hanno il compito di favorire la diffusione e l'applicazione delle SOP nel Dipartimento.

Sebbene le questioni da affrontare con una SOP siano generalmente segnalate dai professionisti in base alle criticità da loro rilevate, si sottolinea che l'introduzione tempestiva della SOP AMM04_B è stata dettata da una richiesta effettuata dalla Regione Emilia-Romagna, in merito all'assunzione di modalità che garantiscano il rispetto delle buone pratiche di sperimentazione nell'ambito di studi con dispositivi medici con o senza marcatura CE.

Interventi in fase di sviluppo o in corso

Nel 2013 si proseguirà con la realizzazione di ulteriori SOP, e all'aggiornamento di quelle già in vigore, che deve avvenire almeno una volta all'anno come stabilito dal relativo regolamento. Saranno inoltre messi a disposizione di tutti i ricercatori moduli standardizzati, compilabili online, per la richiesta di personale, tecnologie, servizi, eccetera nell'ambito di progetti di ricerca finanziati.

Sarà inoltre opportuno verificare la coerenza tra le SOP aziendali della ricerca, le procedure definite dal Comitato Etico e quelle predisposte dai singoli reparti ad uso interno.

Criticità rilevate

La creazione delle SOP ha richiesto un notevole lavoro di concertazione, volto a comprendere, e conciliare, le esigenze e peculiarità di tutti i punti di vista, individuando regole di buon senso che permettessero di favorire la ricerca senza però violare le norme vigenti.

Data la dinamicità delle norme e dei contesti locali, le SOP attivate richiedono un continuo aggiornamento, e conseguentemente periodico training.

Nonostante il processo di diffusione capillare delle SOP (pubblicazione dei documenti sulla intranet aziendale, giornate di training e lavoro di diffusione da parte dei Referenti Dipartimentali della Ricerca), l'adesione alle indicazioni non risulta immediata. Ciò costituisce un problema in quanto, una volta entrate in vigore, le SOP sono da intendersi vincolanti.



MONITORARE PER GARANTIRE LA QUALITÀ E RISOLVERE I PROBLEMI

L'esistenza di un buon protocollo e del parere favorevole del Comitato Etico non garantisce che, una volta avviato, lo studio venga attuato nel totale rispetto delle Linee Guida internazionali di *Good Clinical Practice* e della legislazione vigente in Italia. Possono infatti riscontrarsi inadempimenti, inesattezze o ritardi, dovuti per lo più alla non perfetta conoscenza delle complicate normative, alla sottovalutazione dei requisiti o alla mancanza di tempo e risorse. Ad esempio, possono esserci problemi nella sottoscrizione del consenso informato, nella tenuta della documentazione, nella segnalazione degli eventi avversi, eccetera. Sebbene si tratti generalmente di aspetti non sostanziali, sono tuttavia elementi importanti che concorrono alla qualità della ricerca e assicurano la tutela dei soggetti in studio, e che quindi non possono essere trascurati.

L'importanza di attuare attività di monitoraggio della qualità della ricerca è sottolineata in primo luogo dalle Linee Guida di *Good Clinical Practice della ICH*, con il duplice obiettivo di assicurare "la tutela dei diritti, della sicurezza e il benessere dei soggetti in studio,...e la credibilità dei dati".

Poiché generalmente le risorse disponibili nelle aziende sanitarie non consentono di monitorare ogni singolo progetto, le linee guida GCP indicano che l'estensione e la tipologia di monitoraggio deve essere determinata in base a considerazioni su aspetti quali l'obiettivo, la finalità, il disegno, la complessità, la dimensione campionaria e gli esiti attesi dallo studio.

Sulla base di queste considerazioni, nel 2012 l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma si è posta l'obiettivo di istituire un'attività sistematica di monitoraggio della ricerca in corso. Tale attività non è intesa quale sistema di controllo e sanzione, ma, al contrario, quale strategia di supporto e di miglioramento, che permetta di rilevare tempestivamente i problemi e intervenire per porvi rimedio. Oltre a garantire la qualità degli studi (aderenza al protocollo di studio, adeguata informazione dei pazienti, eccetera), il monitoraggio sistematico consentirà anche di rispondere adeguatamente alle eventuali ispezioni delle autorità regolatorie (FDA, EMA, Ministero della Salute, AIFA). Infine, il monitoraggio potrà avere ripercussioni positive anche sulla cultura della ricerca di qualità, favorendo la conoscenza delle normative vigenti, sensibilizzando i ricercatori sull'importanza di aderirvi, e responsabilizzandoli in tal senso.

Risultati raggiunti

Nel 2012 è stato realizzato il monitoraggio amministrativo di tutti i progetti finanziati con fondi pubblici, attraverso la richiesta ai responsabili scientifici di una relazione annuale sullo stato di attuazione del progetto, mediante l'uso di un format che raffronta risultati attesi e ottenuti. La relazione scientifica è stata accompagnata da un report prodotto dall'UO Ricerca e Innovazione sull'utilizzo dei fondi, sempre raffrontando il piano di finanziamento con quanto realmente speso. Tutte le relazioni sono state protocollate e trasmesse agli enti pubblici di finanziamento (Regioni, Ministeri).

Relativamente al monitoraggio scientifico, l'analisi delle esperienze della letteratura ha portato alla definizione, in collaborazione con il Board della Ricerca, delle procedure delle attività di monitoraggio da attuarsi presso la AOU, comprendenti le figure coinvolte, le tempistiche e le modalità, formalizzate in una SOP apposita che entrerà in vigore in marzo 2013. Le attività di monitoraggio saranno affidate a un monitor aziendale, figura appositamente formata allo scopo.

Il lavoro ha compreso anche la messa a punto della strategia di ottimizzazione del sistema, con la definizione dei criteri per l'assegnazione dell'estensione e della tipologia di monitoraggio come richiesto dalle linee guida GCP. A tal fine si è fatto riferimento a una scala sviluppata in Francia [Journot 2011, *Contemporary Clinical Trials*], che permette di valutare il livello di rischio che lo studio comporta per il paziente e di stabilire di conseguenza l'intensità di monitoraggio più appropriata per ridurre tali rischi.

E' stata inoltre sottoscritta una convenzione con la CRO Quintiles, che coadiuverà la AOU nelle fasi iniziali, fornendo per il primo anno di attuazione il supporto di un monitor esperto al monitor aziendale deputato alle visite in loco.

Interventi in fase di sviluppo o in corso

Si sta lavorando al fine di sistematizzare le procedure di monitoraggio amministrativo, per estenderle a tutte le tipologie di progetti (non solo finanziati con fondi pubblici) e alla verifica del rispetto dei protocolli non limitata all'utilizzo adeguato dei fondi ma anche relativamente allo stato di avanzamento, di concerto con il Comitato Etico.

Criticità rilevate

Occorrerà rodare il sistema e verificare i reali benefici della modalità scelta per monitorare all'interno dei reparti la qualità dei processi.

Per quanto concerne il monitoraggio amministrativo, manca un sistema automatizzato dedicato di rilevazione dei costi relativi alle attività di ricerca. Risulta quindi complesso, e oneroso in termini di tempo, monitorare in modo rigoroso l'utilizzo delle risorse assegnate alla ricerca.



AUMENTARE LA PARTECIPAZIONE A RICERCA TRAMITE LA VALORIZZAZIONE DELL'IMPEGNO

In linea con le indicazioni regionali, l'Azienda ritiene essenziale dare il giusto riconoscimento al lavoro dei professionisti, non solo relativamente alle attività assistenziali che forniscono, ma anche all'impegno dedicato alla ricerca. Generalmente, la performance dei ricercatori viene misurata tramite indici bibliometrici, dati importanti che però, come sottolinea la letteratura, possono portare a sottovalutare l'impegno dei professionisti nella ricerca, spesso non suggellato ufficialmente da una pubblicazione in riviste peer-reviewed. E' invece essenziale portare alla luce tutte quelle attività "sommese" ma non per questo meno rilevanti per il nostro ospedale, come ad esempio: il ruolo attivo nella pianificazione/svolgimento/pubblicazione di studi, la partecipazione a formazione/aggiornamento su tematiche concernenti la metodologia della ricerca, presentazioni a convegni, attività di divulgazione scientifica, ecc.

A tal fine, nel 2012 la UO Ricerca e Innovazione ha inviato tutti i medici, biologi e farmacisti dell'Azienda alla compilazione di un breve questionario online adattato dalla letteratura, volto a rilevare la partecipazione dei professionisti, nel 2011 e nel 2012, alle diverse attività di ricerca possibili. L'incremento del grado di partecipazione del Dipartimento è stato incluso tra gli obiettivi di budget 2012.

Risultati raggiunti

Il tasso di adesione complessivo è stato del 66% (452/736). Il dipartimento di Radiologia e Diagnostica per Immagine ha registrato il maggior tasso di adesione pari all'84%, mentre il Neuroscienze il minore pari a 38%. La percentuale di professionisti che ha partecipato ad attività di ricerca, comprendendo sia quella "sommese" sia le pubblicazioni scientifiche è stata del 48% nel 2011 e del 52% nel 2012. La quota che ha dichiarato di partecipare ad attività "sommese" è risultata pari al 31% per il 2011 e 35% per il 2012; di questi il 18% ha anche effettuato almeno una pubblicazione nel corso dell'anno. Pertanto, utilizzando come parametro di valutazione solo le pubblicazioni scientifiche, non si rileva una quota importante di professionisti che praticano attività di ricerca, pari a circa il 15% l'anno. Tra le attività rilevanti da segnalare la partecipazione alla stesura di linee guida scientifiche (circa 10% dei professionisti) e la redazione di contributi a libri in ambito medico/scientifico (circa il 12% dei professionisti). Tra i Dipartimenti, da segnalare quello di Radiologia e Diagnostica per Immagini, in quanto a fronte di una ridotta produzione scientifica (18% dei professionisti pubblicano almeno un lavoro l'anno) si registra una identica quota che partecipa ad altre attività di ricerca.

Interventi in fase di sviluppo o in corso

E' prevista la ripetizione dell'indagine alla fine del 2013 per rilevare l'attività di ricerca svolta nell'anno e confrontarla con gli anni precedenti. L'obiettivo concernente l'incremento della partecipazione a ricerca dei Dipartimenti rispetto all'anno precedente sarà incluso anche nel Budget 2013.

Criticità rilevate

Il tasso di risposta al questionario è stato inizialmente basso, rendendo necessari più solleciti, effettuati sia tramite i Referenti Dipartimentali della Ricerca, sia a livello individuale. Inoltre, l'utilizzo della posta elettronica per l'invio dei questionari, pur facilitando la trasmissione, ha portato all'esclusione di alcuni professionisti, in particolare dei non strutturati, che non dispongono di una mail aziendale o universitaria.



Integrazione tra i vari sottosistemi aziendali

La ricerca non è un'attività a se stante, svolta in laboratorio o nel proprio reparto, ma implica tutta una serie di azioni e procedimenti che coinvolgono, di volta in volta a seconda delle fasi, oltre ai ricercatori direttamente interessati alla realizzazione del progetto, diversi uffici e servizi amministrativi aziendali. Risulta pertanto necessaria l'integrazione tra tutti gli attori, che devono agire secondo piani di lavoro condivisi per assicurare un iter efficiente, senza intoppi, ridondanze, o irregolarità. E' in quest'ottica che la AOU ha avviato nel 2012 la realizzazione di Procedure Operative Standard (SOP) per la Ricerca, descritte sopra (cfr. scheda "SEMPLIFICARE I PROCESSI E GARANTIRNE LA CORRETTEZZA"). Esistono però molte procedure condivise con uffici e servizi che non sono esplicitate in SOP apposite, ma che sono tuttavia già attive e proficue.

In particolare, la UO Ricerca e Innovazione collabora a stretto contatto con il Servizio Bilancio aziendale, per tutti gli aspetti economici connessi alla realizzazione di progetti finanziati con fondi pubblici, da donazioni, elargizioni o lasciti, grazie alla presenza di una figura dedicata che svolge un importante ruolo di raccordo tra i due settori. Le attività comprendono la compilazione del bilancio consuntivo per i suddetti progetti, il continuo monitoraggio durante tutto l'esercizio e la valutazione della congruità delle richieste di acquisizioni di beni e servizi e personale con quanto stabilito nel piano dei costi, nonché la redazione di report periodici per informare i responsabili scientifici circa lo stato economico del loro studio e richiedere eventuali modifiche (richieste di rimodulazione o di proroghe). Infine, in sede di attivazione dei progetti, attraverso l'atto aziendale di avvio, viene verificata l'adesione a tutti gli adempimenti necessari (parere favorevole del Comitato Etico, registrazione nell'Anagrafe regionale della ricerca, eccetera), autorizzando così il Servizio Bilancio a procedere con le attività economiche.

E' inoltre costante e tempestivo lo scambio di informazioni con la Segreteria del Comitato Etico. In primo luogo ciò permette alla UO Ricerca e Innovazione, ormai da 4 anni, di soddisfare in modo esaustivo il debito informativo richiesto dalla RER con l'inserimento nell'Anagrafe Regionale della Ricerca di tutti gli studi approvati dal Comitato Etico, e di produrre conseguentemente report puntuali sull'attività di ricerca in corso nell'ospedale. Il continuo scambio di informazioni consente inoltre di ridurre i tempi di autorizzazione degli studi e di uniformare modalità e procedure.

Considerabile è anche l'attività svolta nell'ambito della Commissione Aziendale Tecnologie (CAT) e della Commissione Aziendale Dispositivi Medici (CADM), due organi aziendali preposti alla supervisione degli acquisti, a fini di ricerca e assistenziali. Professionisti della UO R&I partecipano attivamente agli incontri delle due Commissioni, e contribuiscono ad approfondire quesiti relativi all'acquisizione di tecnologie nell'ambito di studi clinici, o destinate alla pratica clinica ma senza sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo routinario. Tale approfondimento è effettuato sia tramite l'analisi critica della letteratura, sia interagendo con i servizi di volta in volta interessati per favorire la comprensione della finalità del progetto.

Infine, dal 2012 la UO R&I collabora fattivamente con l'Ufficio Legale dell'Azienda, segnalando gli studi in fase di sottomissione al Comitato Etico che necessitano di un'assicurazione ad hoc, o le situazioni in cui si ravvisano potenziali conflitti di interesse legati a vincoli sulla pubblicazione dei risultati della ricerca.

Capacità di attrazione da parte della Azienda di risorse finanziarie

E' ovvio che fare ricerca richiede risorse, economiche e umane. La situazione economica degli ultimi anni, con la riduzione di fondi pubblici, rende ancora più urgente l'attuazione di strategie volte a stimolare l'interesse di finanziatori esterni. Per fare ciò, occorre che i potenziali sponsor vedano nell'Azienda una sede di ricerca competitiva e affidabile, dove i progetti vengono effettuati in modo efficiente, con un'alta collaborazione multidisciplinare, tecnologie all'avanguardia e il know-how necessario, e nel pieno rispetto delle regole di buona pratica clinica.

In quest'ottica, l'esistenza di network di ricerca rappresenta un elemento centrale nella capacità di acquisire finanziamenti. La AOU ha avviato da qualche anno, con la definizione del Piano per le Attività di Ricerca 2010-2012, un processo che ha permesso l'individuazione di aree di ricerca prioritarie di interesse interdipartimentale, favorendo il rafforzamento delle collaborazioni e dello scambio tra i professionisti. Nel 2011, un considerevole lavoro di sintesi delle proposte contenute nei Piani della Ricerca dipartimentali aveva portato alla definizione di 15 linee di ricerca principali (cfr. il Bilancio di Missione 2011). Nel 2012, dopo ampia discussione nell'ambito del Board per la Ricerca, queste sono state accorpate nelle seguenti 6 linee di ricerca prioritarie:



- MEDICINA PERSONALIZZATA
- FRAGILITÀ E MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE
- STUDI SPERIMENTALI PRECLINICI
- SVILUPPO E VALIDAZIONE DI TECNICHE INNOVATIVE
- MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ ASSISTENZIALE
- SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON FARMACI

La descrizione di ciascuna linea di ricerca è consultabile sul sito internet aziendale [<http://www.ao.pr.it/ricerca/le-linee-di-ricerca-e-il-team/>].

Ogni linea di ricerca viene sviluppata da team che lavorano in sinergia, con competenze e background nel campo specifico, che si pongono l'obiettivo di rispondere a quesiti clinici rilevanti. Tra le linee di ricerca, l'analisi del Piano ha permesso di identificare la Medicina Personalizzata quale area prioritaria, per l'alto numero di proposte provenienti da praticamente tutti i Dipartimenti, per il carattere fortemente innovativo e per il potenziale impatto sulla salute di una vasta gamma di pazienti. Le speranze concrete offerte da una medicina che ha come bersaglio non solo la patologia ma soprattutto l'individuo, in base al singolo corredo genetico, apre la strada a enormi opportunità di cura e prevenzione per i pazienti e può anche risultare molto interessante per potenziali sponsor, pubblici o privati. La AOU di Parma è un competitore autorevole in questo campo, annoverando tra i suoi professionisti pionieri della medicina personalizzata, soprattutto in ambito infettivologico, oncologico e cardiovascolare. La concentrazione degli sforzi del team in tal senso ha già dato i suoi frutti; la RER infatti, nell'ambito del Programma di Ricerca Regione-Università, bando area 1 2011, ha messo a disposizione finanziamenti per sostenere non più progetti singoli, ma Programmi Strategici integrati (PS), cioè composti da diversi progetti (work packages) costruiti attorno a temi della ricerca biomedica e sanitaria, lasciando alle Aziende la selezione dei temi oggetto dei PS in base alle priorità locali e alla fattibilità. L'AOU di Parma ha potuto rispondere adeguatamente alla richiesta della RER, formulando due proposte di PS afferenti al filone della medicina personalizzata, in ambito cardiologico e infettivologico. Nel 2012 entrambi i PS sono stati finanziati, ottenendo complessivamente fondi pari a quasi 3 milioni di euro.

Infine, per aumentare le probabilità di ottenere fondi per la ricerca, pubblici e privati, l'Azienda si è impegnata anche nel 2012 nella diffusione capillare di bandi e opportunità di finanziamento (sia tramite le pagine internet e intranet, sia con incontri di presentazione ad hoc gestiti dalla UO Ricerca e Innovazione), e ha garantito una offerta formativa particolarmente mirata a rispondere ai requisiti di specifici bandi.

Una fonte di informazioni sulla capacità di attrazione di risorse finanziarie, in ambito di ricerca, è la consueta rilevazione annuale dei progetti attivati.

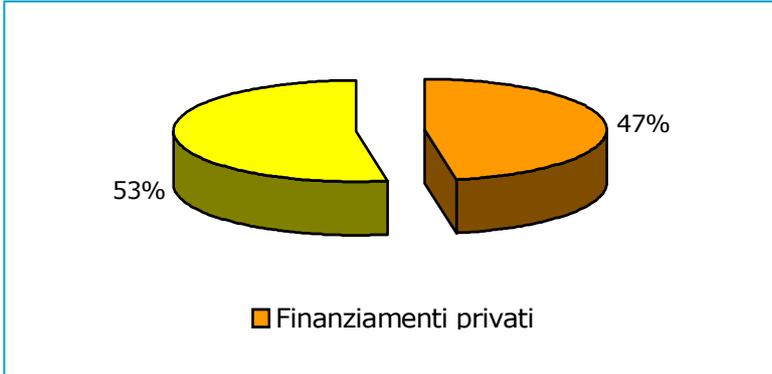
In base ai dati disponibili, complessivamente nel 2012 risultano avviati 138 progetti di ricerca, nel 30% dei quali l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma è responsabile del coordinamento. Rispetto all'anno precedente, si registra un lieve incremento del numero di progetti attivati (+6, pari a +5%) ma una contrazione nella quota di progetti di cui la AOU di Parma è centro coordinatore (cfr. il paragrafo "Attività di ricerca" nella sezione 2.4 *Ricerca e didattica*).

Dei 138 studi ne sono stati finanziati 82 (59%), 17 dei quali (21%) sono coordinati dai professionisti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

La quota di progetti finanziati con fondi privati (es. Aziende Farmaceutiche e Fondazioni) ha rappresentato il 47% del totale; la restante quota dei progetti avviati nel 2012 è stata remunerata, direttamente o indirettamente, mediante fondi pubblici (progetti con finanziamenti da parte di istituzioni/enti o senza finanziamenti dedicati).

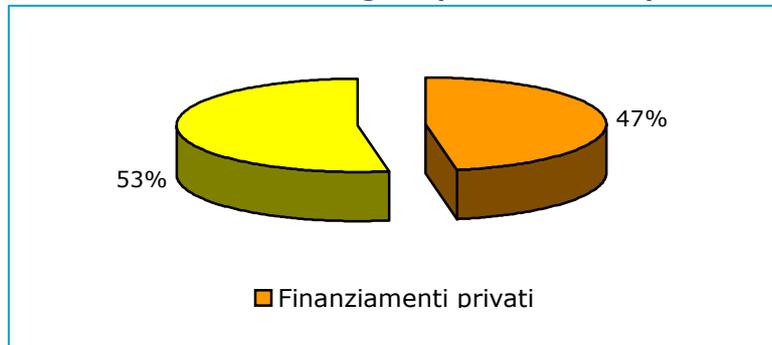


Grafico 2 Distribuzione dei progetti avviati per fonte di finanziamento, anno 2012



Considerando ora solamente i progetti che hanno ricevuto un finanziamento da uno sponsor (grafico 3), nel 2012 gli importi complessivamente finanziati sono pervenuti in prevalenza da finanziatori pubblici (per il 53%).

Grafico 3 Distribuzione degli importi finanziati per fonte di finanziamento, anno 2012

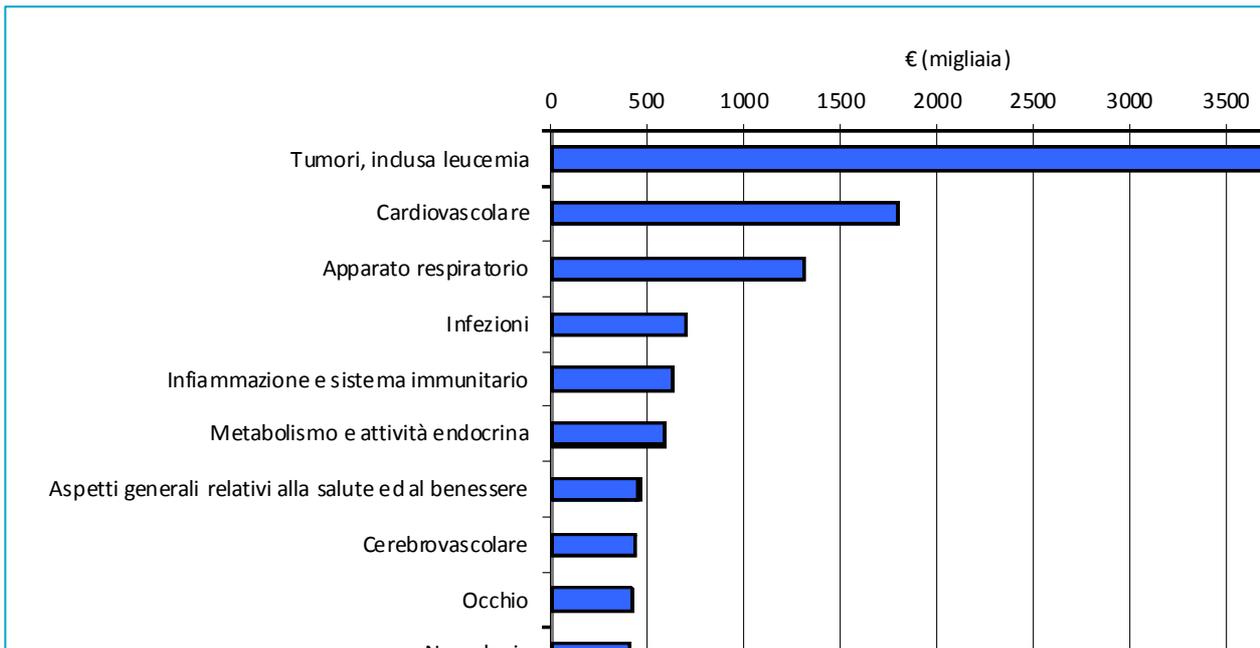


Al fine di identificare le aree di ricerca su cui si è maggiormente investito negli ultimi 3 anni, di seguito vengono presentati gli importi finanziati per area tematica del progetto e per Dipartimento del Principal Investigator.

Le aree tematiche (grafico 4) che hanno attirato più finanziamenti negli ultimi tre anni di rilevazione sono "Tumori, inclusa leucemia" (oltre 3.800.000€), "Cardiovascolare" (1.800.000€) e "Apparato Respiratorio" (1.300.000€). I Dipartimenti che hanno avuto una capacità maggiore di attrazione fondi (grafico 5) sono "Onco Ematologico Internistico" e "Cardio Nefro Polmonare".



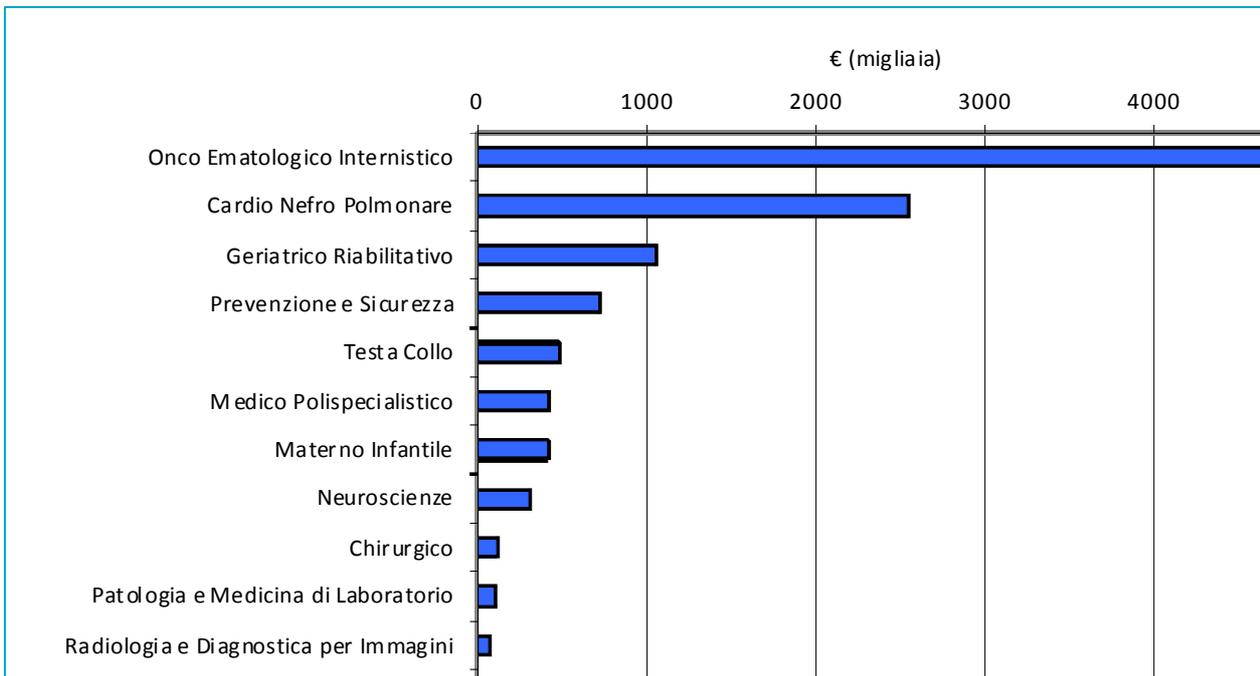
Grafico 4 Distribuzione degli importi finanziati per area tematica, anni 2010-2012



Nota: sono riportate le prime 10 Aree Tematiche

Fonte classificazione Aree tematiche: Health Research Classification System

Grafico 5 Distribuzione degli importi finanziati per Dipartimento del Principal Investigator, anni 2010-2012



Prospettiva di indubbio interesse è quella dell'utilizzo effettuato dei fondi ottenuti mediante l'attività di ricerca in termini di risorse umane. L'analisi che segue non tiene conto dei finanziamenti privati, in quanto l'acquisizione di collaboratori esterni con tali fondi avviene per lo più utilizzando congiuntamente il contributo di più progetti di ricerca. In merito alle risorse remunerate con fondi pubblici, nel triennio 2010-2012, sono stati finanziati in media ogni anno 80 collaboratori esterni (contrattisti e borsisti), che rappresentano circa il 6% dei laureati in organico.



Tabella 1 L'output della ricerca: collaboratori esterni remunerati con fondi di ricerca pubblici, anni 2010-2012

Anno di competenza					
2010		2011		2012	
Numero	Finanziamento	Numero	Finanziamento	Numero	Finanziamento
94	€ 847.670	77	€ 717.381	79	€ 519.907

Il dipartimento che ha acquisito un maggiore numero di collaboratori esterni è il Dipartimento Onco Ematologico Internistico con una media di circa 33 collaboratori/anno.

Utilizzo appropriato delle innovazioni

Sebbene probabilmente il concetto di ricerca venga prevalentemente associato ad attività sperimentali (come la ricerca di laboratorio), è indubbio che sia altrettanto importante studiare le modalità migliori per trasferire le evidenze nella pratica clinica anche in base al contesto locale (verificando strategie di implementazione, modelli organizzativi, eccetera). La RER pone da anni l'accento sull'importanza di garantire un utilizzo appropriato delle innovazioni. Tra le iniziative in tal senso spiccano l'istituzione dell'Osservatorio regionale per l'innovazione (ORI), organo con il ruolo di supporto alle Aziende nelle scelte relative al governo delle innovazioni sanitarie; il Programma PRI E-R (Programma Ricerca e innovazione Emilia-Romagna), volto all'esecuzione di progetti per migliorare l'introduzione e il monitoraggio delle nuove tecnologie (es. registri), con particolare attenzione alla collaborazione tra SSR e industria; il Programma di Ricerca Regione-Università, che accanto a progetti di ricerca innovativa finanzia dal 2007 studi di governo clinico.

Nel corso degli anni, la AOU di Parma ha collaborato attivamente alle summenzionate iniziative regionali. In particolare, nel 2012 si sottolineano i seguenti aspetti.

Osservatorio Regionale per le Innovazioni

Nel 2012 l'Azienda ha richiesto il supporto dell'ORI in particolare per ottenere approfondimenti in merito alle evidenze a sostegno della procedura di eradicazione dell'esofago di Barrett mediante trattamento endoscopico con generatore ad alta frequenza. La revisione della letteratura disponibile ha rilevato la mancanza di una valutazione rigorosa, pertanto si è concordato che la procedura debba essere offerta esclusivamente nell'ambito di uno studio clinico, previo consenso informato del paziente che deve sottolineare l'esistenza di risultati solo parziali circa gli effetti del trattamento. Se tale studio verrà attuato, l'ORI ha offerto la disponibilità a collaborare alla stesura del background del protocollo.

Programma PRI E-R

La AOU ha aderito alla maggior parte dei database clinici mantenuti dalla Regione fin dal loro avvio. In particolare, nel 2012 ha contribuito ai seguenti Registri, come confermato dalle relazioni inviate alla UO Ricerca e Innovazione a fine anno dai relativi referenti aziendali:

- Regionale delle Angioplastiche coronariche (REAL)
- Regionale di aritmologia interventistica (RERAI)
- Regionale degli Interventi di cardiocirurgia (RERIC)
- Registro dell'Implantologia Protesica Ortopedica (RIPO)
- Registro Regionale dei Traumi gravi (RRTG)
- Registro Regionale delle Gravi Cerebrolesioni (GRACER).

L'impegno dei professionisti ha riguardato sia l'alimentazione dei database, sia la partecipazione fattiva a incontri ad hoc delle relative reti regionali.

Programma di Ricerca Regione-Università

Dall'avvio del Programma nel 2007, la AOU ha visto finanziati numerosi studi rientranti nell'area 2 con un impatto sulla pratica clinica locale. Riportiamo dapprima un breve riassunto di due progetti practice-based particolarmente rilevanti, finanziati con il bando 2008-2009 e conclusi nel 2012, e a seguire i due progetti vincitori del Bando Area 2 2012.



PROGETTO INTEGRATO DI RAZIONALIZZAZIONE DELLE RISORSE CLINICHE E LABORATORISTICHE NEL GOVERNO CLINICO DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE B (HBV) IN EMILIA ROMAGNA

BACKGROUND

L'infezione da Epatite B è un problema sanitario urgente, in considerazione anche dell'aumento dei casi registrati negli ultimi anni in Italia, soprattutto dovuti a trasmissione sessuale e l'incremento delle infezioni da importazione. La gestione clinica dei pazienti con infezione da HBV è profondamente cambiata negli ultimi anni a seguito dell'avvento di nuovi farmaci anti-virali e allo sviluppo di tecniche diagnostiche molecolari sempre più sofisticate. Queste nuove acquisizioni hanno reso sempre più complessa la gestione delle problematiche cliniche relative alle infezioni da HBV, creando il rischio di un utilizzo inappropriato dei farmaci disponibili, con il conseguente sviluppo di resistenza ai farmaci da parte del virus. Si rende pertanto necessario ottimizzare la gestione clinica delle infezioni da HBV.

OBIETTIVI

Ottimizzare la gestione clinica delle infezioni da HBV attraverso la elaborazione e l'implementazione di protocolli clinici sviluppati a partire da linee guida correnti. Inoltre, intende acquisire informazioni relative ad efficacia e tollerabilità delle terapie disponibili a lungo termine, al di là della durata del presente studio, nella pratica clinica corrente.

METODI

Studio di implementazione, attuato mediante la realizzazione di un network integrato epatologico-infettivologico-internistico e secondo le seguenti fasi: 1) creazione di una banca dati informatica nella quale sono stati immessi in modo retrospettivo e prospettico i dati epidemiologico-virologico-clinici relativi a tutti i pazienti con infezione cronica da HBV seguiti in regione; 2) elaborazione, condivisione ed implementazione di raccomandazioni cliniche per la gestione dei pazienti con infezione cronica da HBV, sviluppate a partire da linee guida correnti; 3) valutazione dell'impatto del progetto attraverso il confronto di una serie di indicatori selezionati, nel periodo post-implementazione rispetto al periodo precedente l'implementazione del protocollo.

RISULTATI

Sono stati arruolati 2527 pazienti, distribuiti nei 33 centri partecipanti.

I dati retrospettivi necessari per inquadrare e descrivere la modalità di gestione delle epatiti croniche B in Regione Emilia Romagna sono stati raccolti a partire dal 1° gennaio 2009 fino al luglio 2010. L'analisi ha evidenziato discordanze tra la pratica clinica e le raccomandazioni delle linee guida regionali, riguardo le scelte terapeutiche (tipo di terapia, durata, tempistica di inizio) e l'utilizzo della biopsia epatica. Occorre tuttavia considerare che l'epatite cronica B è una patologia complessa con ampia variabilità inter-individuale nell'andamento dell'infiammazione epatica, per cui la valutazione delle scelte cliniche adottate nei vari Centri richiede la conoscenza della storia clinica completa del singolo paziente, che solo parzialmente può essere desunta dai dati raccolti nel database. Lo studio ha mostrato inoltre una bassa adesione dei centri al monitoraggio dei comportamenti clinici per definire la risposta al trattamento.

TRASFERIBILITA' DEI RISULTATI AL CONTESTO SANITARIO REGIONALE

Lo studio suggerisce che una strategia di razionalizzazione di comportamenti clinici basata sull'elaborazione di linee guida possa essere insufficiente in un contesto come quello emiliano in cui la gestione delle terapie anti-HBV compete a Centri clinici con livelli di esperienza estremamente eterogenei. E' necessario attuare ulteriori strategie di implementazione, come il forum informatico creato nel contesto del presente progetto con lo scopo di fornire la possibilità ai vari Centri prescrittori di farmaci anti-HBV di condividere e discutere decisioni cliniche complesse con i referenti dei Centri di maggiori dimensioni e quindi con maggiore esperienza nella gestione delle epatiti. Il progetto mostra infine come il monitoraggio dei comportamenti clinici, in particolare nel caso di studi in cui il numero dei Centri partecipanti sia elevato come nel nostro caso, difficilmente possa essere attuabile attraverso l'utilizzo di database complessi.



CLINICAL EFFECTIVENESS DELLA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET) IN CAMPO CARDIOVASCOLARE E NEUROLOGICO IN PAZIENTI CON PATOLOGIA AD ALTO RISCHIO EVOLUTIVO

BACKGROUND

L'utilizzo clinico della PET è in rapida espansione dati il maggior numero di tomografi, il progressivo upgrade tecnologico, la sintesi di nuovi radiofarmaci a target molecolare specifico, l'introduzione in Farmacopea di un panel di molecole radiomarcate via via più ampio.

Il settore di applicazione della PET a maggior impatto numerico e clinico è quello oncologico, pur crescendo in tempi recenti l'interesse per ambiti diversi come i disordini neurodegenerativi e la valutazione del rischio cardiovascolare nei quali è cruciale la caratterizzazione quantitativa di parametri biologici (rate di consumo glucidico, riserva di flusso coronarico) la cui misura mediante PET consente di modulare la terapia e monitorarne gli effetti nel tempo.

Numerosi studi di accuratezza suggeriscono l'utilità della PET in diversi contesti clinici, ma evidenze dirette dell'effetto sulla pratica clinica corrente in termini di outcome sono scarse.

OBIETTIVI

Valutare l'impatto clinico (outcome di processo e di esito) e gestionale (decision making) dell'introduzione della PET in specifici percorsi diagnostico-terapeutici gravati da ampia variabilità di comportamento nel settore cardiovascolare (pazienti diabetici con aterosclerosi sub-clinica) e neurodegenerativo (Mild Cognitive Impairment).

METODI

Nei due settori in studio (cardiologico e neurologico), i pazienti eleggibili sono stati assegnati casualmente (randomizzazione 1:1) alla gestione clinica basata sugli esiti della PET o alla gestione convenzionale (usual care).

RISULTATI

In ambito cardiovascolare, la strategia ha permesso di ottenere la identificazione precoce di compromissione severa non nota della riserva coronarica. In ambito neurologico, è stata effettuata la validazione della refertazione clinica tramite la correlazione con test neuropsicologici. E' stato inoltre istituito, nell'ambito dello studio, il laboratorio di imaging avanzato.

TRASFERIBILITA' DEI RISULTATI AL CONTESTO SANITARIO REGIONALE

Sono stati sviluppati protocolli standardizzati di acquisizione di immagini complesse in ambito cardiovascolare e neurologico e procedure di quantificazione e parametrizzazione della distribuzione dei radiofarmaci utilizzati, diffusibili ad altre strutture della RER.

Lo studio ha portato anche alla costituzione di un team multidisciplinare (medici nucleari, fisici, TSRM, neurologi, psicologi) nonché all'acquisizione di competenze che risultano attrattive per strutture e pazienti extraRER.

APPROPRIATEZZA DI RICOVERO RIABILITATIVO IN REGIME DI DEGENZA NELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA: IMPATTO DI UN SISTEMA ALTERNATIVO DI CODIFICA SULL'INAPPROPRIATEZZA IN ECCESSO E SUI COSTI DELLA REGIONE.

BACKGROUND

In Italia, le attività di riabilitazione ospedaliera sono classificate mediante un sistema di codifica che considera la diagnosi della patologia che ha originato la disabilità ed il tempo intercorso dall'evento indice. Non sono considerati fattori in grado di determinare il reale fabbisogno di prestazioni clinico-riabilitative e il livello assistenziale necessario. Ciò non sempre garantisce un rimborso equo e proporzionato alle risorse effettivamente impiegate.



OBIETTIVI

Il progetto intende migliorare l'appropriatezza di erogazione dei servizi dei reparti di riabilitazione intensiva nella RER, attraverso l'introduzione di uno strumento condiviso per la valutazione della complessità clinica.

METODI

Studio osservazionale prospettico di validazione. Nella prima fase dello studio sarà attuato l'adattamento trans-culturale di una scala di classificazione internazionale. Contemporaneamente, un panel indipendente di esperti, confrontando criteri di ricovero adottati dai centri partecipanti con la letteratura, definirà, secondo la metodologia del Delphi Panel, un algoritmo clinico (gold standard) di appropriatezza di ricovero in medicina riabilitativa. La rilevazione dei dati necessari allo studio avverrà in doppio cieco, sia il medico che tratta il paziente, sia il rilevatore ignoreranno l'algoritmo. Il numero di ricoveri trattati in un anno nei reparti in studio, circa 3600, risulta adeguato per assicurare una potenza del 90% e un'alfa del 2%.

TRASFERIBILITA' DEI RISULTATI AL CONTESTO SANITARIO REGIONALE

Il progetto, pur ricoprendo un intervallo temporale relativamente breve, fornisce un modello scientificamente validato di riferimento, oggettivo ed uniforme, per la scelta del setting riabilitativo. I centri partecipanti sono una quota importante dei reparti che operano nella RER, rappresentativi della realtà variegata attualmente presente, e i pazienti in studio sono tutti quelli della pratica clinica, ciò dovrebbe garantire la generalizzabilità dei risultati. L'inclusione dei direttori/referenti delle UO partecipanti nella fase di definizione del questionario, da sottoporre al panel di esperti per la definizione dell'algoritmo, consente il coinvolgimento attivo delle parti in causa fin dall'ideazione, ciò dovrebbe favorirne successivamente il trasferimento nella pratica clinica corrente.

UNA STRATEGIA BASATA SULL'EVIDENZA PER RIDURRE IL TASSO DI PARTI CESAREI: STUDIO DI IMPLEMENTAZIONE

BACKGROUND

Nonostante la disponibilità di raccomandazioni basate su evidenze scientifiche (EBM), si registra ancora una considerevole variabilità della frequenza di parti con taglio cesareo (TC), sia tra diverse aree geografiche, sia tra centri differenti (ospedali, cliniche private). Nel 2011 in Emilia-Romagna il tasso di TC è stato del 29%, con Parma al 37% e Rimini al 20%. Dai dati di una meta-analisi la strategia di "Audit and Feedback", risulta tra le più efficaci nel ridurre i TC senza indicazione.

OBIETTIVI

Obiettivo primario

Valutare l'efficacia di una strategia di Audit and Feedback (A/F) per favorire l'implementazione di linee guida nazionali (LG), misurata in termini di riduzione dei parti cesarei (end point primario).

Obiettivi secondari:

1. identificare ostacoli e barriere all'implementazione delle LG
2. misurare l'adesione ad ogni raccomandazione della LG attraverso l'utilizzo di un set di indicatori

METODI

Studio quasi-sperimentale, in cui il trend di TC viene analizzato nel braccio attivo (con la strategia) e nel braccio di controllo (ospedali della RER senza strategia), prima e dopo l'implementazione di A/F. Si attende un decremento del tasso di TC pari al 20%, pertanto occorre monitorare 1350 parti con TC nel braccio attivo (sia prima sia durante la strategia). Il periodo totale di intervento sarà compreso tra 14-16 mesi.

TRASFERIBILITA' DEI RISULTATI AL CONTESTO SANITARIO REGIONALE

La definizione di Linee Guida può essere un utile strumento per medici e amministratori sanitari per migliorare la qualità dell'assistenza e razionalizzare l'utilizzo delle risorse. Purtroppo non è sufficiente la "semplice" pubblicazione/diffusione di documenti per modificare i comportamenti ma sono necessarie strategie che stimolano attivamente il medico a prendere in considerazione e ad adottare nella propria pratica le conoscenze scientifiche disponibili. Questo studio intende pertanto verificare l'applicabilità nel nostro contesto e l'impatto della strategia, in termini di riduzione dei tagli cesarei. Se i risultati saranno



positivi, la sua generalizzabilità ad altri contesti regionali/nazionali è assicurata dal carattere pragmatico dello studio, dalla presenza di tre ospedali "rappresentativi" e dalla tipologia di intervento, che richiede la raccolta di un set minimo di informazioni e la realizzazione di incontri periodici.

Lo studio produrrà inoltre informazioni importanti per la Regione, relative agli ostacoli e alle barriere incontrati dai professionisti nell'applicazione delle raccomandazioni.

6.2 Sviluppo di un ambiente culturale favorevole

Accessibilità alla informazione e documentazione scientifica

Per valorizzare e diffondere l'informazione scientifica, in quanto insostituibile strumento della formazione permanente e dell'aggiornamento professionale orientato al costante miglioramento dell'attività assistenziale offerta dalla nostra Azienda, è in essere un rapporto convenzionato con l'Università degli Studi di Parma, che consente ai professionisti aziendali l'accesso ai servizi e alle risorse della Biblioteca centrale della Facoltà di Medicina e Chirurgia a tutte le banche dati accademiche. Le risorse rese disponibili nella modalità online sono accessibili attraverso le postazioni di lavoro e presso quelle della Biblioteca. L'offerta è in costante potenziamento e nel 2012 comprende:

- accesso ai full text di circa 2500 riviste di valenza internazionale,
- collegamento a PubMed con link diretti ai full text disponibili,
- accesso alle banche dati Embase, Cinahl, Science Citation Index, Journal Citation Report (valutazione di periodici comprendente l'Impact Factor), Current Contents, Micromedex, Images MD (banca dati di immagini mediche), Cochrane Library, Clinical Evidence, PSYCHinfo, FSTA (scienza e tecnologia dell'alimentazione).

L'AOU di Parma, nell'ottica di condivisione e collaborazione con le altre aziende sanitarie e con l'obiettivo di rafforzare l'accessibilità all'informazione e documentazione scientifica, ha formalizzato la propria partecipazione al "Network per la documentazione in Sanità in Emilia Romagna" per costruire una programmazione condivisa di acquisizione, utilizzazione e valorizzazione della documentazione scientifica in sanità, ottimizzando l'utilizzo di risorse economiche. Nella programmazione delle acquisizioni del Network vi sono le seguenti risorse: UptoDate, Cochrane Library, Clinical Evidence, Pacchetto BMJ, Annals of Internal Medicine, Pacchetto AMA e Pacchetto riviste Elsevier.

Il Servizio Formazione e Aggiornamento dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma in collaborazione con la Biblioteca di Medicina e Chirurgia dell'Università di Parma ha pianificato nel 2012 un'indagine sulle opinioni dei professionisti sull'utilizzo delle risorse bibliografiche disponibili in formato elettronico (banche dati e periodici scientifici), che sarà effettuata nel 2013 attraverso un questionario informatizzato e rivolta a tutti i professionisti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria. Le risposte potranno fornire un contributo significativo all'aggiornamento e alla gestione delle Banche dati. Tale questionario infatti intende esplorare la conoscenza e soprattutto l'utilizzo da parte dei professionisti di banche dati specifiche per la propria professione, richiedendo anche suggerimenti e proposte di miglioramento.

Attività di formazione del personale

Un ospedale che intende favorire e promuovere la ricerca di qualità non può trascurare l'offerta formativa, calibrata a seconda delle esigenze, ma sempre volta a conferire le competenze e conoscenze indispensabili per effettuare studi metodologicamente rigorosi, eticamente corretti e condotti nel rispetto delle regole stabilite a livello internazionale. Presso l'AOU di Parma, la UO Ricerca e Innovazione ha proseguito anche nel 2012 il suo impegno nella formazione in materia di ricerca, concentrandosi quest'anno su iniziative con un taglio ancora più pratico e partendo dagli elementi di base sulla metodologia della ricerca che tutti i professionisti devono conoscere; inoltre, si è prestata molta attenzione al legame tra qualità della ricerca e opportunità di finanziamento disponibili, affinché quanto appreso durante i corsi potesse aumentare le probabilità di sottomissione di progetti a bandi e loro finanziamento.

In tale ottica, è stato realizzato il programma formativo "*Metodologia della Ricerca: una guida per cominciare*", una serie di minicorsi della durata di 3 ore con cadenza mensile, ognuno dedicato ad un aspetto chiave della ricerca: scrittura del protocollo, definizione del piano dei costi e del piano di analisi



statistica, sottomissione al Comitato Etico, monitoraggio dello studio, presentazione dei risultati e pubblicazione dell'articolo.

I corsi sono stati ideati quali moduli a se stanti, accreditati separatamente, per permettere ai professionisti di frequentare gli eventi in base all'interesse e alle loro necessità. I contenuti e le tempistiche sono stati determinati anche in base alla pubblicazione, nell'arco dell'anno, di opportunità di finanziamento pubbliche; in tal modo è stato possibile fornire ai proponenti di proposte ai singoli bandi supporto e indicazioni puntuali, applicabili immediatamente durante il loro lavoro di progettazione e sottomissione dello studio. La concretezza della formazione riferita ai reali problemi dei ricercatori è stata garantita anche dalla partecipazione in qualità di docenti di alcuni professionisti della UO Ricerca e Innovazione (biostatistici e data manager) accompagnati in due minicorsi da esperti esterni, rispettivamente della Segreteria del Comitato Etico di Parma e della CRO Quintiles (per il monitoraggio). Gli eventi avrebbero dovuto terminare in giugno, ma a causa delle numerosissime richieste, molti dei minicorsi sono stati ripetuti in una seconda edizione, posticipando la chiusura a novembre. Nel 2013 l'iniziativa verrà ripetuta, in parte modificata anche in base ai suggerimenti ricevuti dai corsisti.

Novità importante in ambito formativo della AOU è l'avvio del training sulle SOP per la Ricerca (cfr. la sezione 6.1 Attività dell'infrastruttura per la ricerca e l'innovazione), indirizzato dapprima ai Referenti Dipartimentali della Ricerca, incaricati di diffondere i contenuti delle SOP ai Dipartimenti, e successivamente a tutti i professionisti. Questi incontri consentono non solo di comunicare agli interessati le procedure vincolanti che occorre seguire nel nostro ospedale, ma anche di creare un ambiente culturale favorevole ed efficiente, facendo comprendere l'importanza strategica di questi strumenti e i vantaggi pratici che potranno offrire a chiunque sia coinvolto nella ricerca.

Il gradimento espresso dai partecipanti ai corsi del 2012 è stato molto elevato. Nella tabella seguente (tabella 2) si evince che i discenti dei minicorsi sono stati 242 e che i giudizi medi, formulati su una scala da 1 a 5, hanno ottenuto punteggi superiori a 4.

Tabella 2 Corso inerente la metodologia della ricerca tenuto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma nel 2012: numero di partecipanti e valori medi di gradimento

	Metodologia della Ricerca: una guida per cominciare
Totale partecipanti	242
Rilevanza argomenti	4,4
Qualità educativa	4,2
Efficacia dell'evento	4,3

La tabella 3 riassume l'attività formativa offerta in Azienda specificamente dalla Ricerca e Innovazione nel periodo 2009-2013. Appare evidente la riduzione delle opportunità, in linea con l'aumento delle difficoltà economiche che hanno caratterizzato l'ultimo periodo, con ripercussioni anche sui fondi devoluti all'attività di formazione sulla ricerca. Peraltro, presso la nostra Azienda Ospedaliero-Universitaria è stato attivato un "Laboratorio per i sistemi sanitari e l'organizzazione dei servizi per la salute" unico in Regione (cfr. il paragrafo dedicato nella sezione 3.6).



Collaborazioni con altre Aziende della Regione Emilia-Romagna

Nei tre anni di osservazione 2010-2012 le pubblicazioni in estenso (articoli) prodotte dai professionisti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma sono state 852; tra queste emergono circa 207 elaborati (circa 1 su 4) in collaborazione con altre aziende della Regione Emilia-Romagna.

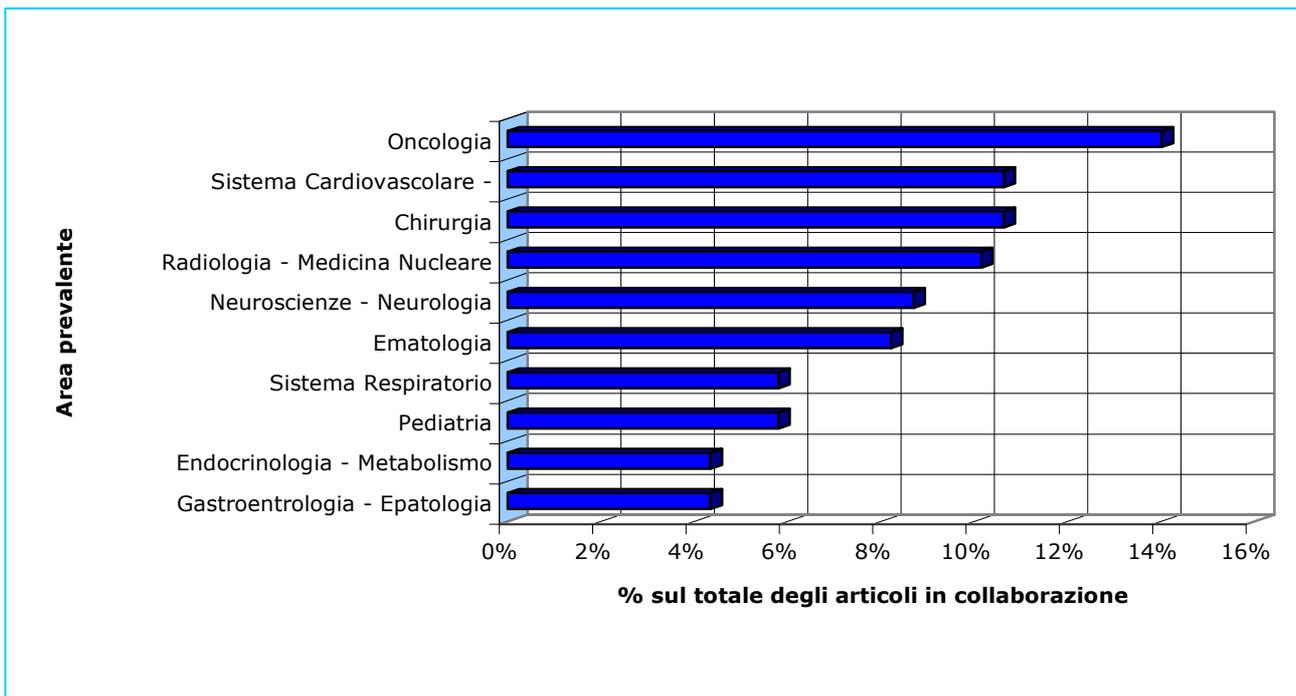
Come mostrato nella tabella seguente (tabella 4) la maggiore collaborazione è con le aziende della provincia di Bologna 13%, della provincia di Reggio Emilia 9% e Modena 8%, le altre provincie sono al di sotto del 5%.

Tabella 4 Articoli in collaborazione con altre aziende della Regione Emilia-Romagna

	Numero articoli in collaborazione	% sul totale degli articoli dell'AOU di Parma
	2010-2012	
Bologna	114	13.38%
Reggio Emilia	73	8.57%
Modena	69	8.10%
Ferrara	38	4.46%
Piacenza	18	2.11%
Forlì	17	2.00%
Ravenna	15	1.76%
Rimini	12	1.41%
Cesena	9	1.06%

Le tre aree tematiche prevalenti (grafico 7) dei 207 articoli con cui l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma collabora con altre Aziende della Regione Emilia Romagna sono Oncologia (14%), Cardiologia (11%), Chirurgia (11%) e Radiologia (10%).

Grafico 7 Aree tematiche prevalenti degli articoli in collaborazione con altre aziende della Regione Emilia-Romagna



Fonte di classificazione Aree tematiche : ISI Web of Knowledge



Nel triennio 2010-2012 le collaborazioni con altre Aziende regionali, in progetti finanziati con fondi pubblici o senza finanziamento, riguardano 95 studi (23% del totale).

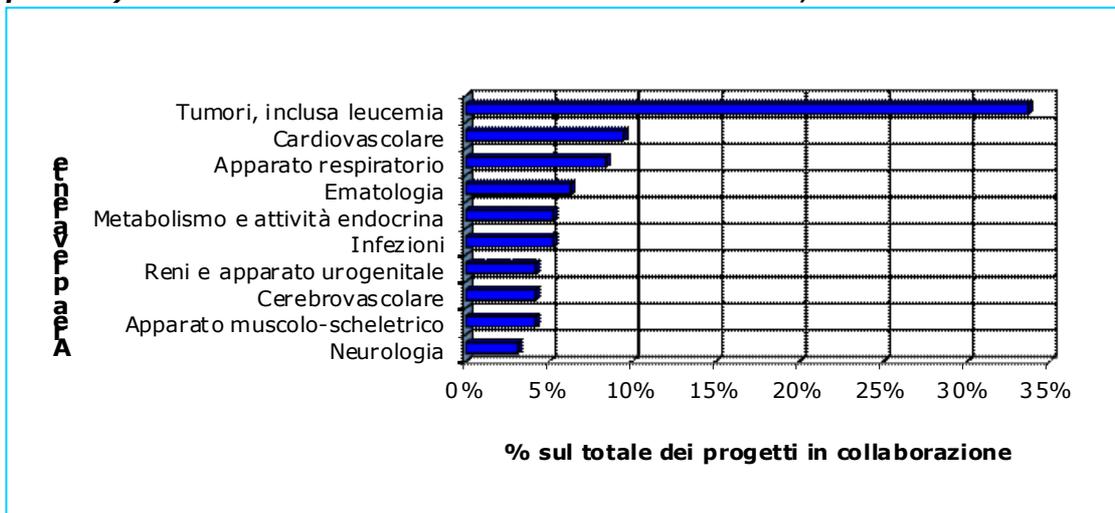
Similmente a ciò che avviene per le pubblicazioni, si conferma una solida partnership con le altre tre Aziende Ospedaliere regionali più limitrofe. Primeggiano le collaborazioni con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena (49 progetti, pari al 12%), seguono quelle con le Aziende di Bologna e Reggio Emilia (44 progetti in collaborazione con entrambe).

Tabella 5 Collaborazioni in progetti avviati nel triennio 2010-2012 (senza finanziamento o finanziati mediante fondi pubblici) con altre Aziende sanitarie della Regione Emilia Romagna

	Numero progetti in collaborazione	% sul totale dei progetti dell'AOU di Parma
AOU di Modena	49	12%
AOU di Bologna	44	11%
AO di Reggio Emilia	44	11%
AUSL di Piacenza	35	9%
AOU di Ferrara	32	8%
AUSL di Ravenna	29	7%
AUSL di Modena	23	6%
AUSL di Rimini	21	5%
AUSL di Bologna	21	5%
IRCCS IRST Meldola	18	4%
AUSL di Forlì	15	4%
AUSL di Cesena	14	3%
AUSL di Reggio Emilia	12	3%
AUSL di Parma	12	3%
AUSL di Imola	5	1%
AUSL di Ferrara	4	1%
IRCCS I.O.R.	2	0%

Le aree tematiche prevalenti dei progetti (grafico 8) sono in parte sovrapponibili a quelle registrate per le pubblicazioni, sebbene la classificazione delle aree impiegata nella fonte dei dati non sia la medesima (rispettivamente ISI Web of Knowledge per le pubblicazioni, Health Research Classification System per i progetti). I progetti in collaborazione con altre Aziende della Regione riguardano principalmente i "Tumori, inclusa leucemia" (34%); a seguire l'area "Cardiovascolare", con il 9%.

Grafico 8 Aree tematiche prevalenti dei progetti (senza finanziamento o finanziati con fondi pubblici) in collaborazione con Aziende sanitarie della RER, anni 2010-2012



Nota: sono riportate le prime 10 Aree Tematiche. Fonte classificazione Aree tematiche: Health Research Classification System

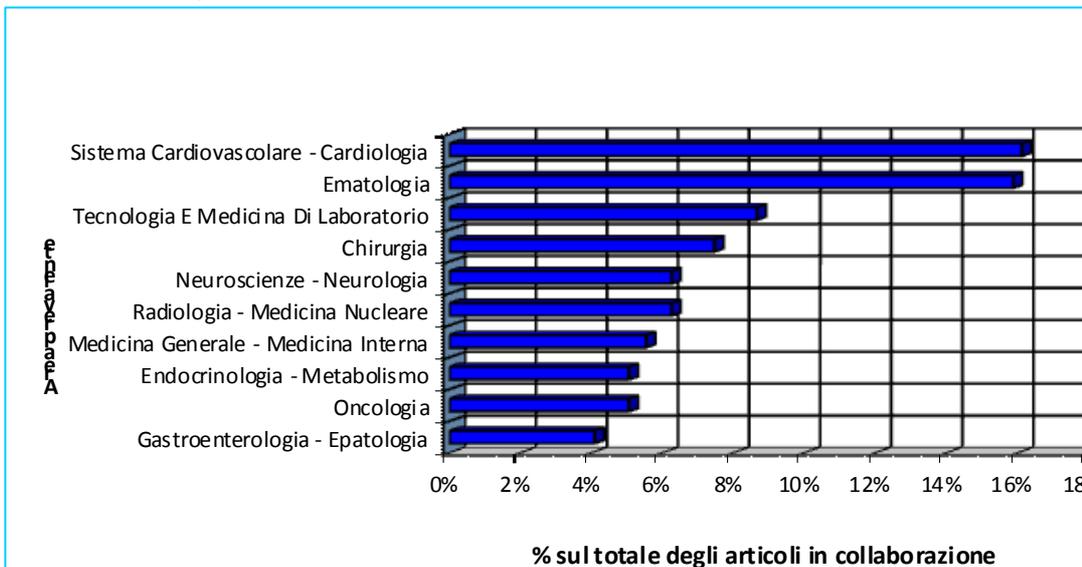


Sviluppo di progetti di ricerca e innovazione in rete con altre istituzioni e strutture sanitarie (nazionali e straniere)

Nell'ultimo triennio le collaborazioni tra enti ed istituti di ricerca internazionali e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma nella stesura di pubblicazioni in estenso sono state proficue con circa 548 articoli. I centri internazionali in cui si è interagito maggiormente sono gli Stati Uniti (10% delle pubblicazioni) e l'Inghilterra (7%); per maggiori dettagli si rinvia al capitolo 2 sezione 2.4 del presente volume.

Di questi, le aree prevalenti risultano essere la Cardiologia e l'Ematologia, entrambe con il 16% 10% (grafico 9).

Grafico 9 Aree tematiche prevalenti degli articoli che presentano almeno una collaborazione internazionale, anni 2010-2012



Fonte di classificazione Aree tematiche : ISI Web of Knowledge

Anche relativamente ai progetti di ricerca, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma ha instaurato, nell'ultimo triennio, network professionali nazionali e internazionali per la realizzazione di studi (rispettivamente 106 e 25 studi). Nelle tabelle 6 e 7 sono riportate le Province (per le collaborazioni nazionali) e le nazioni (per quelle internazionali) con le quali ha maggiormente collaborato. A livello nazionale Milano e Roma, giocano un ruolo predominante in tale partnership (rispettivamente 69 e 64 studi in collaborazione); per ciò che riguarda i network internazionali si rileva come gran parte delle partnership coinvolgano paesi dell'Europa Occidentale.

Tabella 6 Collaborazioni in progetti avviati nel triennio 2010-2012 (senza finanziamento o finanziati mediante fondi pubblici) con altri centri di ricerca nazionali

	Numero progetti in collaborazione	% sul totale dei progetti dell'AOU di Parma
Milano	69	17%
Roma	64	16%
Torino	53	13%
Napoli	50	12%
Genova	50	12%
Bari	44	11%
Ancona	44	11%
Brescia	43	11%
Firenze	40	10%
Pavia	38	9%

Nota: sono riportate le prime 10 Province più frequenti



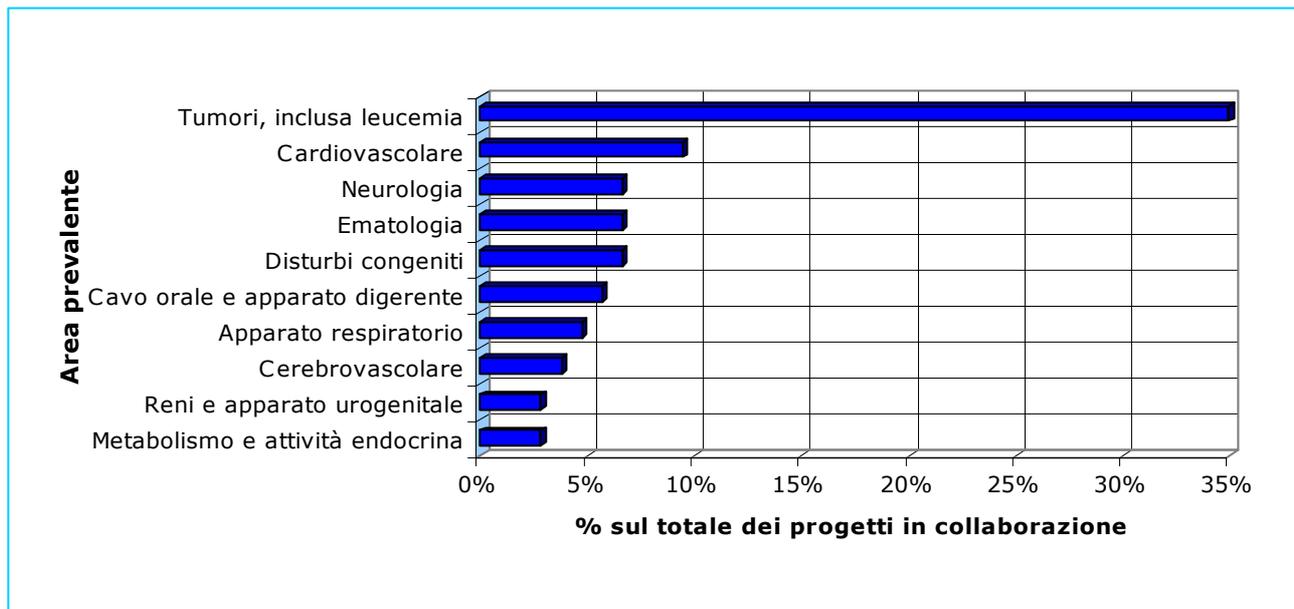
Tabella 7 Collaborazioni in progetti avviati nel triennio 2010-2012 (spontanei o finanziati con fondi pubblici) con altri centri di ricerca internazionali

	Numero progetti in collaborazione	% sul totale dei progetti dell'AOU di Parma
Regno Unito	12	3%
Spagna	11	3%
Germania	11	3%
Francia	11	3%
Paesi Bassi	9	2%
Austria	9	2%
Svezia	8	2%
Danimarca	7	2%
Belgio	7	2%
Svizzera	6	1%

Nota: sono riportate le prime 10 Nazioni più frequenti

Analogamente a quanto avvenuto in precedenza, nel seguito si riportano le aree tematiche prevalenti delle collaborazioni in progetti di ricerca nazionali e internazionali (grafici 10 e 11).

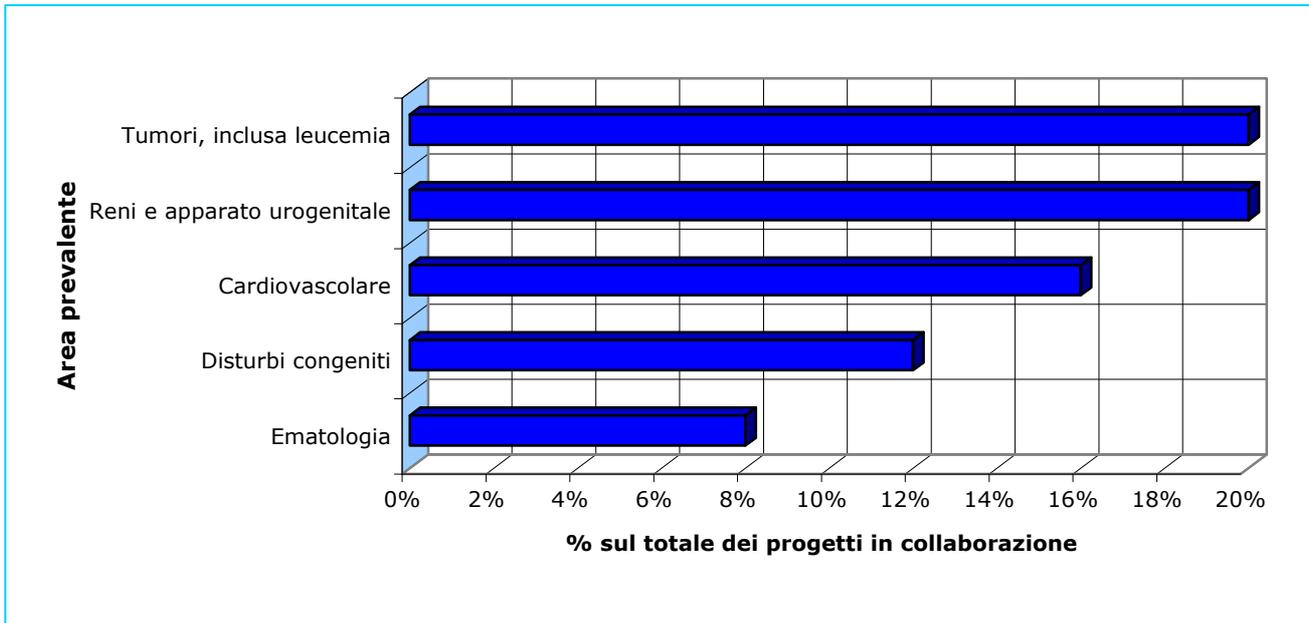
Grafico 10 Aree tematiche prevalenti dei progetti che presentano una collaborazione con altri centri di ricerca nazionali, anni 2010-2012



Fonte classificazione Aree tematiche: Health Research Classification System - Nota: sono riportate le prime 10 Aree Tematiche



Grafico 11 Aree tematiche prevalenti dei progetti che presentano una collaborazione con altri centri di ricerca nazionali, anni 2010-2012



Fonte classificazione Aree tematiche: Health Research Classification System - Nota: sono riportate le prime 5 Aree Tematiche

E' necessario sottolineare, con particolare soddisfazione, le collaborazioni instaurate con centri di ricerca europei, nell'ambito dei progetti finanziati con il VII Programma Quadro, il principale strumento finanziario della Unione Europea che è in procinto di concludersi (gli ultimi bandi saranno pubblicati entro il 2013). L'elevata competitività e la rigidità dei processi di valutazione rendono l'ottenimento di finanziamenti comunitari un'impresa particolarmente lodevole. Oltre all'importante contributo economico a beneficio dell'Azienda, la partecipazione a progetti europei consente di costruire e rafforzare network multiprofessionali internazionali, garantendo lo scambio e la condivisione di conoscenze e competenze tra i team, e quindi aumentando il prestigio e l'autorevolezza dei centri partecipanti.

Di seguito presentiamo l'aggiornamento delle attività del progetto HEPACUTE, avviato nel 2010, e scopo e obiettivi del progetto Frailomic, approvato nel 2012 e le cui attività avranno inizio nel 2013.

HEPACUTE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è una patologia estremamente diffusa, che tende a cronicizzare in una elevatissima percentuale di casi, variabili dal 55 all'80% a seconda delle modalità con cui viene contratta, e che si può associare a gravi complicanze, come la cirrosi e l'epatocarcinoma. Una volta cronicizzata, le terapie sono efficaci solo nel 45-50% dei casi, mentre se trattata durante la fase acuta, l'infezione viene debellata nel 90-95% dei pazienti. Risulta pertanto fondamentale diagnosticare, e quindi trattare, la malattia precocemente, identificando allo stesso tempo quei pazienti che risolveranno spontaneamente l'infezione, evitando loro una terapia costosa e gravata da importanti effetti collaterali. Purtroppo un'ampia percentuale di soggetti con infezione da HCV è asintomatica nella fase acuta, e non riceve una diagnosi tempestiva.

Alla luce di queste considerazioni è stato ideato il progetto HepaCute (Host and viral factors in acute hepatitis C), finanziato nell'ambito del Settimo Programma Quadro 2010, coordinato dall'Università di Monaco, al quale collabora la UO Malattie Infettive ed Epatologia della AOU di Parma, con il ruolo specifico di coordinare gli studi di immunologia cellulare. Il progetto si pone l'obiettivo di incrementare il tasso di identificazione di casi di epatite C in fase acuta, studiare i fattori che influenzano il controllo e la persistenza del virus ponendo quindi le basi concettuali per lo sviluppo di nuove terapie anti-virali, individuare biomarker di risoluzione spontanea dell'infezione e migliorare la gestione clinica dei pazienti con epatite C in fase acuta.

Nel corso del primo anno del progetto sono state messe a punto nel laboratorio dell'UO di Malattie Infettive ed Epatologia le metodiche molecolari necessarie per valutare su campioni biologici di pazienti che sviluppano infezioni croniche, caratterizzati dalla presenza di bassi numeri di linfociti virus-specifici, l'espressione di specifici geni e microRNA regolatori correlati alla deficitaria risposta immunitaria



proteggente tipica di tali pazienti. Nel corso del secondo anno sono stati identificati mediante tali approcci sperimentali differenze significative nell'espressione di specifiche vie intracellulari di regolazione delle funzioni linfocitarie in pazienti con infezione acuta e differente evoluzione della stessa, verso la guarigione o verso la cronicizzazione. Sono attualmente in corso ulteriori valutazioni per identificare i bersagli molecolari più idonei per manipolazioni selettive volte alla correzione dei difetti immunologici tipici dei pazienti in cui l'infezione persiste cronicamente e da utilizzare a scopo diagnostico per una predizione precoce dell'evoluzione dell'epatite.

Progetto HepaCute: collaborazioni con Aziende/istituti dell'Unione Europea

Participant No.	Participant Name	Participant Short Name	Country
1	Ludwig-Maximilians University – Munich	LMU-Munich	Germany
2	Inserm-Transfert	IT	France
3	Medizinische Hochschule Hannover	MH-Hannover	Germany
4	UniversitaetsKlinikum Freiburg	UKL-FR	Germany
5	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	AZOSPA	Italy
6	Fundacion para la Investigacion Medica Aplicada	FIMA	Spain
7	Université de Genève	UNIGE	Switzerland
8	The University of Birmingham	UoB	United Kingdom
9	Imperial College of Science, Technology and Medicine	Imperial	United Kingdom
10	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	Inserm	France
11	Mosaiques Diagnostics GmbH SME	MOS	Germany
12	Holding Company For Biological Products and Vaccines	VACSERA	Egypt
13	National Liver Institute, Menoufiya University	NLI	Egypt
14	National Research Center	NRC	Egypt
15	Hospices Cantonaux CHUV Lausanne	L-CHUV	Switzerland
16	Universitaet zu Koeln – UniversitaetsKlinikum	UK-KL	Germany
17	Institut Pasteur Du Maroc	IPM	Morocco

FRAILOMIC

L'aumento previsto per i prossimi decenni del numero di persone anziane sarà accompagnato da un rilevante numero di individui affetti da disabilità. La disabilità è di solito preceduta da una condizione denominata "fragilità" che comprende cambiamenti associati con invecchiamento, stile di vita e malattie croniche. Per predisporre efficaci interventi di politica sanitaria è di estrema importanza prevenire la disabilità, in quanto è improbabile un recupero da tale condizione. Studi recenti sottolineano la opportunità di implementare la attuale definizione clinica di fragilità (in termini di previsione del rischio, validità diagnostica e significato prognostico), individuando innovative valutazioni integrate di criteri clinici e biomarcatori di Laboratorio.

Il Progetto FRAILOMIC è volto alla ricerca, identificazione e validazione clinica di marcatori biologici predittivi di "frailty", intesa come decadimento funzionale-psicologico nell'anziano.

Questo Progetto, finanziato dalla Comunità Europea e attivato dal 1° Gennaio 2013 con una durata di 5 anni, prevede la partecipazione in uno studio collaborativo di 20 Gruppi di Ricerca appartenenti alle categorie cliniche, di ricerca e consulenza o industriali provenienti da diversi Paesi Europei, indicati nella tabella sotto-riportata.

Il Centro Coordinatore del Progetto è il Servizio Madrilenno de Salud (Spagna) e all'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma è affidato il ruolo di Partner scientifico n.16 con Responsabile Scientifico Prof Giuseppe Lippi, Direttore della U.O.C. Diagnostica Ematochimica.

La validazione da parte di questo Consorzio Internazionale di Ricerca di un profilo integrato di differenti biomarcatori di laboratorio e clinici si tradurrà in una significativa ricaduta sui Sistemi Sanitari in termini di nuovi modelli predittivi, diagnostici e prognostici applicabili in ambito clinico/assistenziale per la fragilità e il declino funzionale nei pazienti geriatrici.

**Progetto FRAILOMIC: collaborazioni con Aziende/istituti dell'Unione Europea**

Participant No.	Participant Name	Participant Short Name	Country
1	Servicio Madrilenio de Salud	SERMAS	Spain
2	World Health Organization	WHO	Switzerland
3	Life Length SL	Life Length	Spain
4	YH Youhealth AB	YouHealth	Sweden
5	Evercyte GMBH	Evercyte	Austria
6	Sistemas Genomicos SL	SG	Spain
7	Mosaiques Diagnostics GMBH	Mosaiques	Germany
8	Innovacion Desarrollo Y Trasferencia de Tecnologia SA	IDETRA	Spain
9	Niche Science & Technology LTD	NST	United Kingdom
10	University of Bedfordshire	IDOP	United Kingdom
11	Universidad Autonoma de Madrid	UAM	Spain
12	Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse	CHUT	France
13	Institut Nation de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)	INSERM	France
14	Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani INRCA	INRCA	Italy
15	Azienda Sanitaria di Firenze	ASF	Italy
16	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	AOU PR	Italy
17	Universitaet Innsbruck	UIBK	Austria
18	Cardiff Metropolitan University	CMUniv	United Kingdom
19	Friedrich-Schiller-Universitaet Jena	Jena	Germany
20	Universitat de Valencia	UV	Spain

6.3 Garanzie di trasparenza

Anagrafe della ricerca

Per favorire l'attività di ricerca aziendale e renderla il più possibile utile alla pratica clinica, è necessario disporre di una visione unitaria delle iniziative progettuali in atto, che permetta di individuare le aree di maggiore interesse aziendale, creare le basi per una maggiore sinergia nella programmazione dei progetti e acquisire informazioni utili al Collegio di Direzione nell'esercizio della propria funzione di promozione dell'attività di ricerca e formazione. A tal scopo, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma aderisce alla Anagrafe della Ricerca Regionale, che prevede la registrazione prospettica di un set di dati sui progetti di ricerca avviati nelle Aziende della Regione Emilia-Romagna, che successivamente verrà integrato con informazioni relative alle pubblicazioni scientifiche.

Tale attività di rilevazione è stata avviata nel 2009 in forma sperimentale; nel 2011, a seguito di revisione/consolidamento dell'applicativo ad opera della Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, si è conclusa la fase di inserimento dati dei progetti iniziati nel 2009.

Il 2012 è stato un anno di svolta sia per l'applicativo regionale che per le modalità di rilevazione dei progetti adottate all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (necessarie per alimentare il primo).

In merito alla rilevazione dei dati, per rispondere al debito informativo verso la regione, nel 2012 si è proceduto all'inserimento dei progetti di ricerca avviati nell'ultimo triennio, rendendo così la rilevazione dei dati effettivamente prospettica a partire dal 2013. Per quanto concerne le modalità di rilevazione adottate internamente, si è passati da una rilevazione diffusa, effettuata dai Referenti Dipartimentali della Ricerca e coordinata/validata dalla UO Ricerca e Innovazione (UO R&I), a una rilevazione diretta della UO R&I; ciò ha consentito una limitazione problema dei "multiple rater" (e della variabilità inter-soggetto), e garantito complessivamente una maggiore omogeneità della rilevazione.

I dati raccolti relativi ai progetti avviati nel 2012 sono stati utilizzati, per la realizzazione della reportistica annuale sull'attività di ricerca svolta dai professionisti dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.



Reportistica

E' stato sviluppato nel 2012 un nuovo volume che presenta i risultati delle attività scientifiche dell'Azienda conseguiti nel triennio 2009-2011. Il documento si articola in report per Dipartimento e relative Strutture Complesse; ogni report è composto da grafici e tabelle, costruiti utilizzando un set di indicatori desunti dalla letteratura, scelti per la loro facilità di reperimento, di elaborazione e di interpretazione.

Rispetto agli anni precedenti la versione è stata arricchita dedicando una intera pagina alle pubblicazioni scientifiche e una ai progetti di ricerca (vedi grafici 12 e 13)

La produzione scientifica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma presenta un trend in incremento, anche grazie al sostegno assicurato ai professionisti e alle risorse dedicate alle attività di ricerca. Particolarmente importante in tal senso risultano le opportunità offerte dalla Regione Emilia-Romagna, che destina annualmente quasi venti milioni di euro per finanziare progetti anche in aree in cui la ricerca è meno praticata. Inoltre, nel 2011, un rilevante impulso è stato fornito dal Board per la Ricerca e l'Innovazione, costituito da professionisti dell'Azienda con comprovata esperienza nell'ambito della ricerca, che ha incoraggiato la partecipazione a bandi di finanziamento e la creazione di research network.

L'ultima considerazione che si evince dall'analisi dei report è la capacità dell'Azienda di fare ricerca utilizzando tutta la gamma di approcci disponibili: dalla sperimentazione preclinica agli studi clinici controllati, all'analisi epidemiologica, fino alla ricerca sui servizi. Questa capacità va pienamente sfruttata al fine di sostenere la crescita futura delle competenze, per aiutare a rispondere a domande chiave della ricerca e per avere un impatto positivo sulla salute e il benessere della popolazione.



Grafico 12 Attività di produzione scientifica, anni 2009-2011

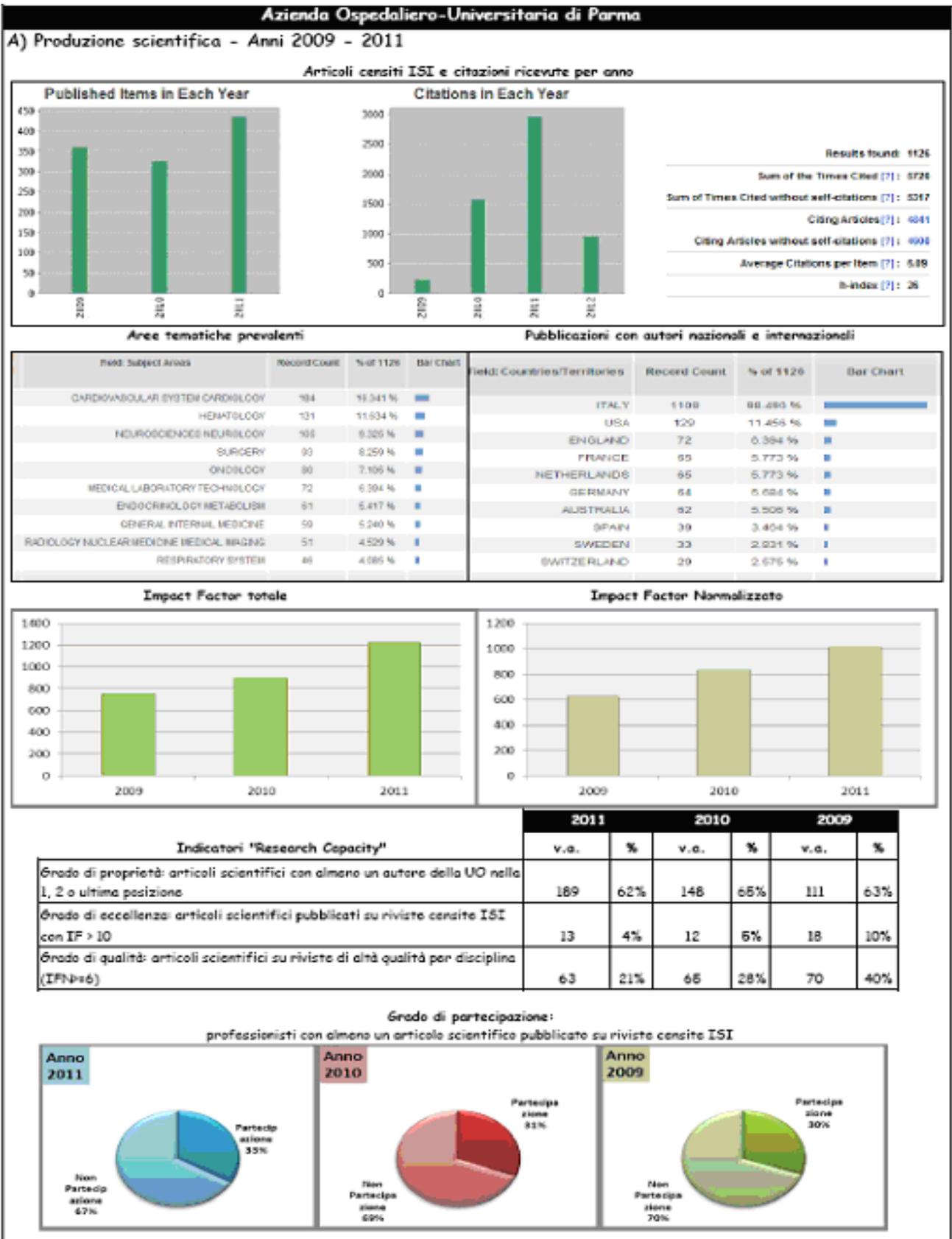




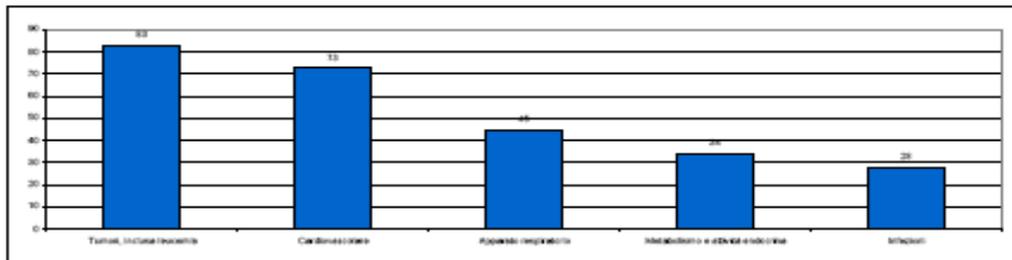
Grafico 13 Progetti di ricerca scientifica, anni 2009-2011

B) Progetti di ricerca avviati - Anni 2009-2011

	2011		2010		2009	
	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%
Totale progetti	121	100%	141	100%	196	100%
Disegno dello studio						
Sperimentazioni Cliniche Randomizzate (RCT)	37	31%	37	26%	49	25%
Altre Sperimentazioni	28	23%	25	18%	42	21%
Studi Osservazionali	56	46%	79	56%	105	54%
Mono/multicentricità						
Progetti monocentrici	27	22%	51	36%	78	40%
Progetti multicentrici	94	78%	90	64%	118	60%
di cui AOU è coordinatrice	17	18%	18	20%	38	32%
di cui con collaborazioni internazionali	41	44%	41	46%	37	31%
Finanziamento						
Progetti finanziati con fondi pubblici	18	15%	21	15%	51	26%
Progetti finanziati con fondi privati	52	43%	48	34%	59	30%
Progetti senza finanziamento	51	42%	72	51%	86	44%
Finanziamenti Pubblici	€ 1'895'017	42%	€ 1'566'645	50%	€ 3'316'114	61%
Finanziamenti Privati	€ 2'646'990	58%	€ 1'556'350	50%	€ 2'096'971	39%

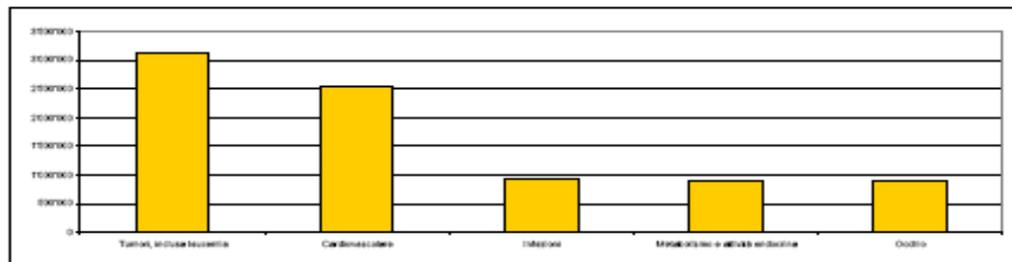
Area tematica

Numero progetti per area tematica - anni 2009-2011(**)



(**) Sono riportate le 5 aree tematiche che hanno registrato il maggior numero di progetti nel periodo considerato

Finanziamento (€) per area tematica - anni 2009-2011 (**)



(**) Sono riportate le 5 aree tematiche che hanno registrato finanziamenti maggiori nel periodo considerato



Valorizzazione del ruolo del Comitato Etico

"Percorso elaborato in modo comune dalle due Aziende sanitarie

Il Comitato Etico è un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela (D.M. 12/05/2006) E' inoltre chiamato ad esprimere pareri relativamente a tematiche di carattere bioetico in materia di sanità.

Il Comitato Etico si ispira al rispetto della vita umana così come indicato nelle Carte dei Diritti dell'Uomo, nei codici della deontologia medica nazionale e internazionale e in particolare nella revisione corrente delle Dichiarazione di Helsinki e nella Convenzione di Oviedo.

Nell'intento di vigilare affinché sia rispettata la buona pratica clinica nella progettazione, conduzione e registrazione degli esiti della ricerca, il Comitato Etico è chiamato a valutare ed esprimere parere in merito a diverse tipologie di studi quali:

- sperimentazione clinica di tipo farmacologico e non;
- studi osservazionali (prospettici, retrospettivi e trasversali);
- studi con dispositivi medici pre e post-marketing;
- studi di farmacogenetica-farmacogenomica.

Il Comitato prevede inoltre tra le sue funzioni quelle di:

- valutare gli emendamenti sostanziali e rilasciare parere;
- procedere a rivalutazioni periodiche degli studi approvati;
- emettere il proprio parere in merito a "Uso Terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (D.M. 8 maggio 2003) e all'Uso Compassionevole di Dispositivi Medici in conformità al D.Lgs. 37/2010.

La Segreteria Tecnico-Scientifica ha effettuato per l'anno 2012 il monitoraggio amministrativo degli studi valutati dal Comitato Etico Unico per la Provincia di Parma (istituito da: Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università degli Studi e Azienda Unità Sanitaria Locale). I risultati sono presentati in tabella 8.

Nel corso del 2012 gli studi valutati dal CE sono stati 199, in aumento rispetto all'anno precedente (+46 pari a +30%); l'incremento è dovuto in larga parte agli studi profit.

Analogamente a ciò che si è registrato nel 2011, sono le Sperimentazioni con farmaco a ricoprire l'importanza maggiore (90, pari al 45%), seguite a breve da studi osservazionali (62, 31%) e in seguito da studi senza farmaci (38, 19%). La crescita, tra gli studi sperimentali riguarda ugualmente quelli con (+55%) o senza farmaco (+46%).

Tabella 8 Studi valutati dal Comitato Etico, anni 2012-2011

	Anno 2012			Anno 2011			Variazione 2011-2012			Variazione 2011-2012		
	Tot	Profit	No-Profit	Tot	Profit	No-Profit	Tot	Profit	No-Profit	Tot	Profit	No-Profit
Sperimentazioni con farmaco (D.Lgs 211/2003)	90	63	27	58	21	37	32	42	-10	55%	200%	-27%
Sperimentazioni con Dispositivi Medici	7	1	6	4	3	1	3	-2	5	75%	-67%	500%
Studi senza farmaci (es. sperimentazioni chirurgiche)	38	1	37	26	1	25	12	0	12	46%	0%	48%
Studi osservazionali	62	17	45	56	19	37	6	-2	8	11%	-11%	22%
Studi di genetica	2	0	2	4	0	4	-2	0	-2	-50%	-	-50%
Prese d'atto	-	-	-	5	1	4	-5	-1	-4	-100%	-100%	-100%
TOTALE	199	82	117	153	45	108	46	37	9	30%	82%	8%

Focalizzandosi sulle sole sperimentazioni con farmaco, si rileva un notevole incremento dell'attività inerente gli studi di fase precoce (fase I e II, complessivamente +17 progetti, +94%), accompagnato da un incremento lievemente meno marcato di studi di fase III (+12, +34%) e IV (+3,+60%).



In tabella 9 sono dettagliati il numero di Parere Unici (P.U.) espressi dal CE per tipologia di studi: nello specifico sono stati espressi 60 P.U. di cui 49 con parere favorevole, 10 con parere non favorevole e 1 parere sospensivo.

Tabella 9 Parere Unici espressi per tipologia di studio nel 2012

	Pareri Unici	
	N°	%
Sperimentazioni con farmaco (D.Lgs 211/2003)	11	18,3
Sperimentazioni con Dispositivi Medici	6	10
Studi senza farmaci (es. sperimentazioni chirurgiche)	23	38,4
Studi osservazionali	18	30
Studi di genetica	2	3,3
TOTALE	60	100

Il dato sui Pareri Unici rileva un'importante e significativa attività svolta dal CE, poichè indica che Parma è il Centro Coordinatore di uno studio multicentrico o l'unico centro in caso di studio monocentrico; per studi multicentrici, il parere unico espresso dal Comitato Etico del centro coordinatore è vincolante per la conduzione dello studio su tutto il territorio nazionale e gli altri centri partecipanti possono solamente "accettare/rifiutare" tale parere.

Tra le funzioni istituzionali del Comitato Etico è compresa anche quella relativa alla formulazione di parere al trattamento per "Uso Terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (D.M. 8/05/2003) e per l'Uso compassionevole di Dispositivi Medici in conformità al D. Lgs. 37/2010. Nell'anno 2012 sono state sottoposte al Comitato Etico 38 richieste di "Uso Terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (D.M. 8/05/2003), per un totale di 11 farmaci impiegati.

Anche per l'anno 2012, così come per l'anno 2011, la Segreteria Tecnico-Scientifica ha proseguito l'attività di monitoraggio dei follow up delle richieste di "Uso Terapeutico", da un punto di vista del profilo di efficacia, di sicurezza e tollerabilità.

Il follow up ha permesso di raccogliere tempestivamente informazioni relative ai farmaci che in breve tempo hanno ottenuto l'immissione in commercio, e di cui pertanto è stato richiesto l'inserimento in Prontuario Regionale Emilia-Romagna con relativa valutazione da parte della Commissione Regionale del Farmaco (CRF).

I dati clinicamente rilevanti elaborati dal monitoraggio sono in linea con le valutazioni elaborate dalla CRF, il che conferma la validità del follow up stesso come strumento di verifica e collaborazione costante con i clinici, sempre nella tutela del benessere e della sicurezza dei pazienti.

Da rilevare infine che nell'anno 2012, è stato emanato il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 - "Decreto Balduzzi" convertito poi nella Legge 189/2012, che tra i settori di intervento prevede all'art. 12 la riorganizzazione dei Comitati Etici attenendosi ai seguenti criteri:

- a. a ciascun comitato etico è attribuita una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per milione di abitanti, fatta salva la possibilità di prevedere un ulteriore comitato etico, con competenza estesa a uno o più istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;
- b. la scelta dei comitati da confermare tiene conto della numerosità dei pareri unici per sperimentazione clinica di medicinali emessi nel corso dell'ultimo triennio;
- c. la competenza di ciascun comitato può riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio sull'uomo di prodotti alimentari generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei comitati;
- d. è assicurata l'indipendenza di ciascun comitato e l'assenza di rapporti gerarchici fra diversi comitati.