

# PROGETTO ESECUTIVO - PROGRAMMA CCM 2012

## DATI GENERALI DEL PROGETTO

### TITOLO:

PREVENZIONE DELLA DIFFUSIONE DI INFEZIONI SOSTENUTE DA MICRORGANISMI MULTIRESISTENTI (MDR) IN AMBITO TRAPIANTOLOGICO E ANALISI DEL RISCHIO

ENTE PARTNER: CNT- ISS (con la collaborazione di Centro Interregionale Trapianti Nord-Italia Transplant, Centro Interregionale Trapianti OCST, Centri Regionali di Riferimento per i Trapianti di Abruzzo-Molise, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Puglia, Sicilia, Sardegna, Toscana, Umbria, Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano), Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna, Assessorato Politiche per la Salute RER, INMI L. Spallanzani IRCCS, MIPI-ISS, Dip Ematologia ed Oncologia-Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Clinica Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli Studi dell'Insubria - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi

ENTE RESPONSABILE DELL'ESECUZIONE: .....ISS.....

NUMERO ID DA PROGRAMMA: ...15.....

### REGIONI COINVOLTE:

numero: ...19....

elenco:, Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano.

DURATA PROGETTO: 24 mesi

COSTO: 450.000,00

### COORDINATORE SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

nominativo: .....Alessandro Nanni Costa.....

struttura di appartenenza: Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità.....

n. tel: +390649904040...n. fax: +390649904101.... E-mail: [centronazionale.trapianti@iss.it](mailto:centronazionale.trapianti@iss.it).

## Allegato 1

### **TITOLO: PREVENZIONE DELLA DIFFUSIONE DI INFEZIONI SOSTENUTE DA MICROORGANISMI MULTIRESISTENTI IN AMBITO TRAPIANTOLOGICO E ANALISI DEL RISCHIO**

#### **ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO**

##### *Descrizione ed analisi del problema*

L'insorgenza di una infezione nel paziente sottoposto a trapianto di organo solido rappresenta un evento temibile, soprattutto qualora il microrganismo responsabile sia multi resistente (MDR) agli antibiotici. Dal 2010, si è osservato in Italia un improvviso aumento della diffusione di enterobatteri resistenti ai carbapenemi, attribuibile alla espansione clonale di *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi (KPC) (1): nel 2009 solo l'1,3% dei ceppi era resistente ai carbapenemi, mentre nel 2010 il 15% dei ceppi di *K. pneumoniae* isolati da sangue era resistente a questi farmaci. Le infezioni sostenute da KPC rappresentano un evento di difficile gestione clinica, soprattutto quando si tratta di infezioni invasive, data la parziale inefficacia dei carbapenemi alle dosi usuali e la necessità, quindi, di ricorrere ad antibiotici meno efficaci e/o maggiormente tossici e ad associazioni terapeutiche (2). Accanto alle KPC, altri microrganismi multiresistenti hanno avuto una ampia diffusione in ambito assistenziale negli ultimi anni in Italia: ad esempio *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi.

I pazienti maggiormente esposti al rischio di colonizzarsi o infettarsi con microrganismi multiresistenti in ambito ospedaliero sono i pazienti esposti a procedure invasive, quelli sottoposti a procedure chirurgiche complesse e/o ricoverati per lunghi periodi di tempo. Tra questi rientrano anche i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, che, oltre alle condizioni descritte, sono soggetti anche a trattamento immunosoppressivo cronico per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato.

E' quindi quanto mai necessario ed urgente attuare, da una parte, interventi di controllo della diffusione di questi microrganismi, dall'altra raccogliere dati utili a stimare il rischio di trasmissione di microrganismi multiresistenti dal donatore ai pazienti trapiantati ed il rischio per il paziente trapiantato di acquisire una colonizzazione/infezione durante la degenza.

Le evidenze disponibili in letteratura sul rischio di trasmissione donatore-ricevente, soprattutto per quanto concerne i nuovi profili di resistenza in batteri gram-negativi, sono molto scarse e frammentarie. Negli ultimi due anni sono stati pubblicati solo alcuni case-study: Goldberg (3) ha riportato l'esito del trapianto in cinque pazienti di organi prelevati da un donatore colonizzato con KPC nel polmone: in quattro pazienti (trapianto di 2 reni, fegato e polmone) non è stata rilevata alcuna infezione dopo il trapianto, mentre nel restante ricevente di polmone è stata registrata una polmonite batteriemica dopo 4 settimane con decesso del paziente. Martins (4) ha descritto la trasmissione accertata tramite tipizzazione molecolare di *Acinetobacter baumannii* multiresistente da un donatore colonizzato ad un ricevente di polmone, esitata nel decesso del ricevente. Accanto a questi sono stati pubblicati alcuni studi che hanno quantificato la diffusione di infezioni da gram negativi multiresistenti in pazienti trapiantati (5-6), senza però fare alcuna analisi del rischio di trapiantare organi da donatore colonizzato o di effettuare un trapianto su un ricevente colonizzato con microrganismi multiresistenti. La trasmissione di patogeni MDR non è peraltro limitata al trapianto di polmone (7). E' stato recentemente pubblicato un caso di trasmissione di *E.coli* multi farmaco resistente con il trapianto di rene e esperienze analoghe sono state registrate anche nell'ambito della rete trapiantologica nazionale (8). Recentemente, sono stati anche pubblicati i risultati di studio controllati randomizzati sull'efficacia di regimi di decolonizzazione dei pazienti con KPC, che sembrano essere promettenti e che potrebbero essere utilmente utilizzati per definire interventi precoci di decolonizzazione dei pazienti trapiantati (9).

##### *Soluzioni proposte sulla base delle evidenze*

Per l'analisi del rischio correlato alla colonizzazione/infezione con microrganismi multi resistenti agli antibiotici, verrà condotto uno studio a livello nazionale, mirato a rilevare le seguenti informazioni:

**Stima della frequenza di donatori colonizzati/infetti con batteri MDR.** Per tutti i donatori potenziali (circa 2300 persone l'anno), verranno rilevati dalle Unità di Terapia Intensiva i risultati di tutte le colture effettuate durante la degenza in terapia intensiva ed al momento del prelievo di organi, quali emocolture, BAL e altri materiali respiratori, urinocolture, incluso l'antibiogramma degli isolati. I risultati delle colture effettuate, oltre che essere utilizzate per l'analisi del rischio, verranno inseriti in un database on-line (Sistema DRIN) appositamente predisposto per lo studio. Verranno rilevati dati per tutti i pazienti sottoposti ad accertamento

di ME, sia per i donatori effettivamente utilizzati, che per quelli esclusi per rischio inaccettabile, opposizione, inidoneità degli organi, non utilizzo degli organi. Ciò consentirà di avere una stima effettiva del rischio di colonizzazione/infezione nei donatori in Italia.

**Stima del rischio di colonizzazione/infezione in pazienti che hanno ricevuto organi prelevati da un paziente colonizzato o infetto con microrganismi multiresistenti.** Verranno seguiti per un mese dopo il trapianto: 1) i pazienti che hanno ricevuto un organo da un paziente identificato come colonizzato/infetto; 2) i riceventi di organi provenienti da donatori in reparti con rischio epidemiologico (presenza di pazienti con germi MDR nei 15 giorni precedenti l'espianto); 3) tutti i riceventi di polmone. Verranno rilevati i dati relativi alla insorgenza di sintomatologia indicativa di infezione ed i risultati di tutte le colture microbiologiche eseguite, come anche lo stato in vita. Verrà utilizzato a questo scopo il sistema informativo già esistente, opportunamente integrato.

**Stima della prevalenza di colonizzazione e infezione con MDR in pazienti trapiantati.** Per stimare l'entità della diffusione di KPC in pazienti trapiantati (indipendentemente dall'aver ricevuto un organo colonizzato/infetto), persone con trapianto di polmone o fegato in centri selezionati, verranno sottoposti a tamponi di screening al momento del trapianto e al momento della dimissione dal reparto e verranno rilevati i dati relativi alle eventuali infezioni insorte durante la degenza o nei 30 giorni successivi. Ciò consentirà di stimare l'entità della diffusione di batteri MDR selezionati in una coorte di pazienti trapiantati.

Sulla base delle stime di rischio verranno elaborati modelli di valutazione del rischio utili a guidare le decisioni in ragione dell'organo colonizzato/trapiantato e del tipo di paziente. Verranno inoltre discussi protocolli per il trattamento precoce/decolonizzazione dei riceventi e indicazioni per l'attuazione di misure mirate a ridurre il rischio di trasmissione di infezioni sostenute da MDR nei centri trapianti.

Oltre allo studio epidemiologico, verrà condotto uno studio mirato a caratterizzare i ceppi di microrganismi MDR selezionati circolanti in pazienti donatori e in riceventi di organo solido ed a dimostrare l'identità dei ceppi responsabili di infezione e nel ricevente.

- Verranno centralizzati presso ISS, Dip. Malattie Infettive, Parassitarie ed Immuno-Mediate i ceppi di: a) microrganismi isolati da tutti i pazienti in alcuni ospedali selezionati (Centri trapianti); b) i microrganismi isolati da donatori infetti e da riceventi nei quali sia eventualmente insorta l'infezione in seguito a trapianto.
- Sui ceppi verranno eseguiti saggi di determinazione della sensibilità agli antibiotici e screening fenotipico e conferma della produzione di carbapenemasi. (INMI)
- I ceppi di rilevanza verranno tipizzati geneticamente mediante Multi-Locus Sequence Typing (INMI), per MRSA spa typing e SCCmec typing, e se necessario PFGE.
- Sui ceppi di *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* produttori di carbapenemasi, verrà eseguito screening molecolare per metallo-beta lattamasi (NDM, IMP, VIM), serin-carbapenemasi (KPC) e oxacillinasi che idrolizzano carbapenemi (OXA48) e identificazione delle famiglie plasmidiche che portano questi geni quale ulteriore metodo di genotipizzazione. (ISS)
- Verranno utilizzati approcci innovativi per la caratterizzazione fenotipica: la caratterizzazione fenotipica tradizionale sarà affiancata dalla caratterizzazione mediante spettrometria di Massa (Maldi-Tof) (Azienda ospedaliero-Universitaria, Bologna) (10)

#### *Fattibilità /criticità delle soluzioni proposte*

Il coordinamento da parte del Centro Nazionale Trapianti e la partecipazione di tutte le regioni, assicurerà una effettiva rappresentatività delle stime del fenomeno a livello nazionale. La rilevazione dei dati mediante programma su web consentirà di ottenere i dati in tempo reale.

L'analisi del rischio renderà possibile definire protocolli di gestione basati su una effettiva analisi del rischio-beneficio.

#### *Bibliografia*

1. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), November 2011
2. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Feb; 16(2):102-11
3. Goldberg E, Bishara J, Lev S, Singer P, Cohen J. Organ transplantation from a donor colonized with a multidrug-resistant organism: a case report. *Transpl Infect Dis* 2011; Dec 18 (epub ahead of

- print)
4. Martins N, Martins IS, de Freitas WV, et al. Severe infections in a lung transplant recipient caused by donor-transmitted carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Transpl Infect Dis* 2011; Dec 14 (epub ahead of print)
  5. Zhong L, Men TY, Li H, Peng ZH, Gu Y, Ding X, Xing TH, Fan JW. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. *J Infect*. 2012 Mar;64(3):299-310.
  6. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)- producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2011 Oct 28. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x. [Epub ahead of print]
  7. Zhong L, Men TY, Li H, Peng ZH, Gu Y, Ding X, Xing TH, Fan JW. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. *J Infect*. 2012 Mar;64(3):299-310.
  8. Transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli* through kidney transplantation--California and Texas, 2009. *Am J Transplant*. 2011;11:628-32.
  9. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, Eskira S, Yousef B, Smolykov R, Codish S, Borer A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Jan;33(1):14-9.
  10. Hrabák J, Studentová V, Walková R, Zemlicková H, Jakubu V, Chudácková E, Gniadkowski M, Pfeifer Y, Perry JD, Wilkinson K, Bergerová T. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by MALDI-TOF mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012 May 2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22553235.

## **Allegato 2**

### **OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO**

#### **OBIETTIVO GENERALE:**

Rilevare le informazioni necessarie ad effettuare una analisi del rischio clinico correlato alla colonizzazione/infezione con microrganismi multi resistenti agli antibiotici, in pazienti trapiantati di organo solido, con particolare riguardo ai nuovi profili di resistenza.

#### **OBIETTIVO SPECIFICO 1:**

Quantificare la frequenza di infezioni sostenute da batteri MDR in potenziali donatori di organo solido in Italia

#### **OBIETTIVO SPECIFICO 2:**

Stimare il rischio di infezione sostenuta da KPC e altri microrganismi MDR in pazienti ai quali sono stati trapiantati organi provenienti da donatori infetti

#### **OBIETTIVO SPECIFICO 3 :**

Quantificare la frequenza di colonizzazione con KPC al momento del trapianto e successivamente durante la degenza in riceventi di polmone e fegato

#### **OBIETTIVO SPECIFICO 4:**

Dimostrare l'identità dei ceppi isolati dai donatori infetti e dai riceventi eventualmente infettatisi, mediante tecniche di tipizzazione molecolare e descrivere i ceppi circolanti tra donatori e riceventi di organo solido

#### **OBIETTIVO SPECIFICO 5:**

Caratterizzazione fenotipica anche mediante analisi spettrometrica (Maldi-Tof) e genotipica anche mediante il sequenziamento dell'intero genoma.

<b>CAPO PROGETTO: Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità</b>		
<b>UNITA' OPERATIVE COINVOLTE</b>		
<b>Unità Operativa 1</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione del Nord Italia Transplant, Organizzazione Centro Sud Trapianti e dei Centri di Riferimento Regionali Trapianti di Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Piemonte, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria, Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano</b>	<b>Dott. Alessandro Nanni Costa Direttore del Centro Nazionale Trapianti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coordinamento Scientifico</li> <li>▪ elaborazione funzione per raccolta dati prospettica</li> <li>▪ raccolta dati sul rischio infettivo da germi MDR in tutti i soggetti con accertamento di morte con criteri neurologici nelle rianimazioni italiane</li> <li>▪ identificazione dei trapianti effettuati con organi provenienti da donatori potenzialmente a rischio di trasmissione di germi multiresistenti</li> <li>▪ follow-up dei pazienti trapiantati con organi provenienti da donatori a rischio di trasmissione di germi multiresistenti</li> <li>▪ follow-up di tutti i pazienti trapiantati di polmone</li> </ul>
<b>Unità Operativa 2</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia - Area Rischio Infettivo</b>	<b>Dott.ssa Maria Luisa Moro Responsabile Area di Programma Rischio Infettivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Partecipazione alla predisposizione del protocollo di studio</li> <li>▪ Analisi dei dati e preparazione dei rapporti epidemiologici</li> <li>▪ Collaborazione alla definizione dei protocolli di intervento</li> </ul>
<b>Unità Operativa 3</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Assessorato Politiche per la Salute RER- Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali-Servizio Sanità Pubblica</b>	<b>Dott.ssa Alba Carola Finarelli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Partecipazione alla predisposizione del protocollo di studio</li> <li>▪ Collaborazione al coordinamento operativo</li> <li>▪ Rilevazione dati in collaborazione con il CNT</li> </ul>
<b>Unità Operativa 4</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" IRCCS - Roma</b>	<b>Antonino Di Caro, Direttore UOC Microbiologia e Banca Biologica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verifica dei profili di antibiotico resistenza di K. pneumoniae</li> <li>▪ Conferma dei ceppi produttori di carbapenemasi mediante test fenotipici (Test di sinergia con acido boronico; Test di sinergia con EDTA o acido dipicolinico; Test di Hodge)</li> <li>▪ Analisi dei dati</li> </ul>
<b>Unità Operativa 5</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Dipartimento MIPI, ISS, Roma</b>	<b>Dott.ssa Annalisa Pantosti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tipizzazione molecolare dei ceppi MDR isolati.</li> <li>▪ Screening molecolare per carbapenemasi e identificazione delle famiglie plasmidiche.</li> <li>▪ Analisi di sequenza genomica di regioni ad alta variabilità in casi selezionati.</li> </ul>

<b>Unità Operativa 6</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Microbiologia, Policlinico Sant'Orsola Malpighi</b>	<b>Prof.ssa Maria Paola Landini</b>	<p>Caratterizzazione fenotipica mediante utilizzo di metodiche classiche ed innovative (spettrometria MALDI-TOF) dei differenti microrganismi MDR</p> <p>Caratterizzazione genotipica dei differenti meccanismi di resistenza mediante analisi molecolare e successiva analisi genomica</p>
<b>Unità Operativa 7</b>	<b>Referente</b>	<b>Compiti</b>
<b>Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali Università degli Studi dell'Insubria, Varese</b>	<b>Prof. Paolo Grossi Ordinario di Malattie Infettive presso l'Università degli Studi dell'Insubria; Second Opinion Infettivologica Nazionale per la Rete Nazionale Trapianti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analisi dei risultati dello studio epidemiologico sui donatori e riceventi di trapianto di organo solido</li> <li>▪ Valutazione del rischio di trasmissione donatore-ricevente con il trapianto di organi da donatori con infezione da batteri multiantibiotico resistenti ed impatto sull'outcome clinico dei riceventi con stratificazione per tipologia di organo trapiantato</li> <li>▪ Sviluppo di strategie finalizzate alla riduzione del rischio di trasmissione con l'impiego profilattico/precoce di farmaci antimicrobici da somministrare ai riceventi di organi da donatori colonizzati/infetti</li> <li>▪ Sviluppo di strategie per il mantenimento o esclusione dalla lista d'attesa di pazienti candidati a trapianto di organo solido colonizzati da batteri multi antibiotico resistenti</li> <li>▪ Sviluppo di strategie per l'utilizzo di combinazioni di farmaci antimicrobici per prevenire lo sviluppo di infezioni post-trapianto nei pazienti colonizzati/infetti nella fase pre-trapianto</li> <li>▪ - Aggiornamento delle linee guida nazionali sulla sicurezza del donatore d'organi</li> </ul>

## Allegato 3

### PIANO DI VALUTAZIONE

<b>OBIETTIVO GENERALE</b>	Rilevare le informazioni necessarie ad effettuare una analisi del rischio clinico correlato alla colonizzazione/infezione con microrganismi multi resistenti agli antibiotici, in pazienti trapiantati di organo solido, con particolare riguardo ai nuovi profili di resistenza.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Analisi del rischio con indicazioni operative
<i>Standard di risultato</i>	Preparazione del documento di analisi del rischio e aggiornamento delle linee guida nazionali sulla sicurezza del donatore d'organi

<b>OBIETTIVO SPECIFICO 1</b>	Quantificare la frequenza di infezioni sostenute da batteri MDR in potenziali donatori di organo solido in Italia
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Analisi epidemiologica della frequenza di infezioni sostenute da MDR tra i potenziali donatori di organo solido in Italia
<i>Standard di risultato</i>	Rapporto sui risultati dello studio epidemiologico

<b>OBIETTIVO SPECIFICO 2</b>	Stimare il rischio di infezione sostenuta da KPC e altri microrganismi MDR in pazienti ai quali sono stati trapiantati organi provenienti da donatori infetti
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Analisi della frequenza di trasmissione dell'infezione dal donatore al ricevente e analisi dei fattori di rischio associati (tipo di organo trapiantato, tipo di paziente, ecc.)
<i>Standard di risultato</i>	Rapporto sui risultati dello studio epidemiologico

<b>OBIETTIVO SPECIFICO 3</b>	Quantificare la frequenza di colonizzazione con KPC al momento del trapianto e successivamente durante la degenza in riceventi di polmone e fegato
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Analisi della diffusione di MDR in pazienti trapiantati di polmone e fegato e analisi dei fattori di rischio associati
<i>Standard di risultato</i>	Rapporto sui risultati dello studio epidemiologico

<b>OBIETTIVO SPECIFICO 4</b>	Dimostrare l'identità dei ceppi isolati dai donatori infetti e dai riceventi eventualmente infettatisi, mediante tecniche di tipizzazione molecolare e descrivere i ceppi circolanti tra donatori e riceventi di organo solido
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di ceppi sottoposti a tipizzazione fenotipica e molecolare con confronto donatore/ricevente
<i>Standard di risultato</i>	> 90% dei ceppi tipizzati con definizione della relazione donatore/ricevente

<b>OBIETTIVO SPECIFICO 5</b>	Caratterizzazione fenotipica anche mediante analisi spettrometrica (Maldi-Tof).
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Corrispondenza tra risultati microbiologici e i dati clinici Corrispondenza tra i dati fenotipici
<i>Standard di risultato</i>	Caratterizzazione fenotipica mediante analisi tradizionale e analisi spettrometrica



## CRONOGRAMMA

	Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Obiettivo specifico 1	<b>Attività 1</b> Preparazione funzione e test per raccolta dati	X																							
	<b>Attività 2</b> Raccolta dati prospettica da tutti i CRT		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
	<b>Attività 3</b> – audit raccolta dati					X						X													
	<b>Attività 4</b> Elaborazione e restituzione dati Rianimazioni e CRT											X	X										X	X	X
Obiettivo specifico 2	<b>Attività 1</b> – Raccolta dati Follow-up riceventi da tutti i CRT e CIR			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	<b>Attività 2</b> Audit dati follow-up						X						X												
	<b>Attività 3</b> Elaborazione e Restituzione dati Rianimazioni e centri Tx													X	X								X	X	X
Obiettivo specifico 3	Definizione del protocollo di studio e studio pilota	X	X	X	X	X	X																		
	Rilevazione dati							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
	Analisi dei dati, presentazione, prep. rapp. finale																			X	X	X	X	X	X

Obiettivo specifico 4	<b>Attività 1</b> Creazione di una ceppoteca	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	<b>Attività 2</b> Tipizzazione fenotipica dei ceppi inclusa resistenza agli antibiotici				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	<b>Attività 3</b> Tipizzazione molecolare dei ceppi			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	<b>Attività 4</b> Ulteriori tipizzazioni (plasmidi e sequenza genomica totale)																				X	X	X	X	X	X
	<b>Attività 5</b> Analisi dei dati																							X	X	X

Obiettivo specifico 5	<b>Attività 1a</b> Caratterizzazione fenotipica mediante metodiche classiche: raccolta ceppi e analisi fenotipica tradizionale																							
	<b>Attività 1b</b> Utilizzo di spettrometria di massa e Formazione del personale																							
	<b>Attività 1c</b> Valutazione finale e analisi dei dati ottenuti. Valutazione della correlazione tra fenotipo e rischio																							
	<b>Attività 2a</b> Caratterizzazione e genotipica dei differenti meccanismi di resistenza mediante analisi molecolare																							

	<b>Attività 2b</b> Formazione del personale per il sequenziamento dell'intero genoma e inizio analisi genomica		X	X	X	X	X																																
	<b>Attività 2c</b> Sequenziamento dei differenti ceppi MDR che mostrano discrepanza tra dato fenotipico e genotipico						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	<b>Attività 2d</b> Valutazione della correlazione tra genotipo e rischio																														X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Allegato 4****PIANO FINANZIARIO PER CIASCUNA UNITA' OPERATIVA**

<b>Unità Operativa 1 Centro Nazionale Trapianti – ISS in collaborazione con CIR e CRT</b>	
<b>Risorse</b>	<b>EURO</b>
<i>Personale</i>	0
<i>Beni e servizi (organizzazione evento scientifico finale, spedizione campioni biologici)</i>	67.800
<i>Missioni (personale CNT e personale dei CIR e CRT)</i>	30.700
<i>Spese generali</i>	36.745
<i>Totale</i>	135.245
<b>Unità Operativa 2 - Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna - Area Rischio infettivo</b>	
<b>Risorse</b>	<b>EURO</b>
<i>Personale</i>	20.000
<i>Beni e servizi</i>	35.000
<i>Missioni-</i>	5.000
<i>Totale</i>	60.000
<b>Unità Operativa 3 - Assessorato Politiche per la Salute RER-Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali-Servizio sanità Pubblica</b>	
<b>Risorse</b>	<b>EURO</b>
<i>Personale</i>	30.000
<i>Beni e servizi</i>	5.000
<i>Missioni</i>	5.000
<i>Totale</i>	40.000

<b>Unità Operativa 4</b>	
<b>Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “L. Spallanzani” IRCCS - Roma</b>	
<b>Risorse</b>	<b>EURO</b>
<i>Personale</i> <i>- Post-doc</i>	34.000
<i>Beni e servizi</i> <i>- Reattivi</i>	10.000
<i>Missioni</i>	2.500
<i>Spese generali</i>	3.255
<i>Totale</i>	49.755
<b>Unità Operativa 5 - Dipartimento MIPI, ISS, Roma</b>	
<b>Risorse</b>	<b>Euro</b>
<i>Personale</i> <i>1 contrattista per 1 anno</i>	36.000
<i>Beni e servizi</i> <i>- Reagenti ed altro materiale di laboratorio</i>	22.000
<i>Missioni</i>	2.000
<i>Spese generali</i>	0
<i>Totale</i>	60.000
<b>Unità Operativa 6 - Microbiologia, Policlinico Sant’Orsola Malpighi</b>	
<b>Risorse</b>	<b>EURO</b>
<i>Personale</i> <i>-contratto di collaborazione a progetto</i>	40.000

<i>Beni e servizi</i> <i>Reagenti e beni di consumo</i>	15.000
<b><i>Totale Unità 2</i></b>	55.000
<b>Unità Operativa 7 - Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali Università degli Studi dell'Insubria, Varese</b>	
<b>Risorse</b>	<b>Euro</b>
<i>Personale</i> - Post-doc	30.000
<i>Beni e servizi</i> - Personal computer e Software per archiviazione e analisi dei dati	5.000
<i>Missioni</i>	10.000
<i>Spese generali</i>	5.000
<b><i>Totale</i></b>	50.000

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

<b>Risorse</b>	<b>Totale in €</b>
<i>Personale</i>	190.000
<i>Beni e servizi</i>	159.800
<i>Missioni</i>	55.200
<i>Spese generali</i>	45.000
.....	
<b>Totale</b>	450.000