



# Posztoperatív vazopresszor alkalmazása: egy prospektív nemzetközi megfigyeléses vizsgálat

## 'SQUEEZE'

### Protokoll

Rövid cím /Vizsgálati azonosító	Squeeze
A kutatási projekt típusa:	Multicentrikus kohorsz vizsgálat
ClinicalTrials.gov ID	NCT03805230
Szponzor/Támogató:	Európai Aneszteziológiai Társaság (ESA) Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium Tel: +32 2 743 3290 E-mail: <a href="mailto:research@esahq.org">research@esahq.org</a>
Fővizsgálók:	Dr Ib Jammer Bergen, Norvégia  Dr Ben Creagh-Brown Guildford, Egyesült Királyság

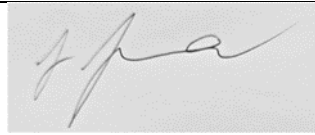


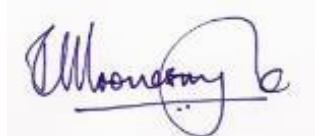
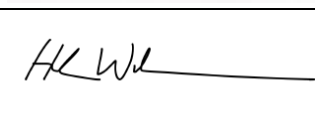
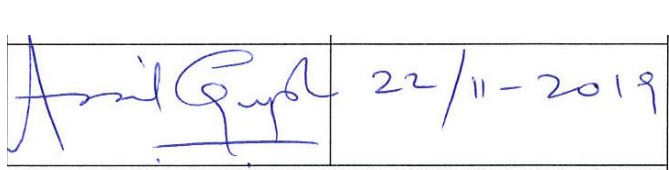
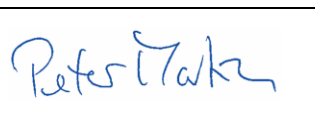


#### A KUTATÁSI DOKUMENTUMOKHOZ VALÓ HOZZÁFÉRÉS

A dokumentumban található információk bizalmasak és az Európai Aneszteziológiai Társaság (ESA, Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium) tulajdonát képezik. Az információk – egészben vagy részben – sem vihetők át, másolhatók, publikálhatók vagy tárhatók fel másoknak az illetékes kutatásetikai bizottság és szabályozó hatóságokon kívül a szponzor előzetes írásos meghatalmazása nélkül, kivéve annyiban, hogy a vizsgálatban részt vevőktől tájékozott beleegyezést szerezzen.



## PROTOKOLL ALÁÍRÁSI LAP

Fővizsgálók		
Név	Aláírás	Dátum
Ib Jammer, Bergen		2019. nov. 25.
Ben Creagh-Brown, Guildford		2019. nov. 25.
Vizsgálati operatív bizottság (SSC), beleértve a fővizsgálókat		
Név	Aláírás	Dátum
Professor Lui Forni, Guildford		2019. dec. 3.
Professor Ramani Moonesinghe, London		2019. dec. 2.
Hannah Wunsch, Toronto		2019. nov. 22.
Anil Gupta, Sweden		
Vizsgálati statisztikus		
Név	Aláírás	Dátum
Peter Martin, London		2019. dec. 5.
Szponzor		
Név	Aláírás	Dátum
Pierre Harlet Kutatási és klinikai vizsgálati koordinátor Európai Aneszteziológiai Társaság 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium		



## TARTALOMJEGYZÉK

1.	TÁMOGATÁS.....	10
2.	ETIKAI ÉS SZABÁLYOZÁSI SZEMPONTOK .....	11
2.1	A vizsgálat etikus lefolytatása .....	11
2.2	Kockázati besorolás .....	11
2.3	Intézményi etikai bizottság (IRB) vagy azzal egyenértékű testület .....	11
2.4	Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat .....	11
2.5	A résztvevőket megillető titoktartás .....	12
2.6	Nemzetközi megfontolások.....	13
2.7	A projekt korai befejezése .....	13
2.8	Módosítások, változtatások .....	13
3.	BEVEZETÉS .....	15
3.1	Háttér .....	15
3.2	A vizsgálat indoklása.....	16
3.3	Előzetes vizsgálat adatai - 1.....	16
3.4	Előzetes vizsgálat adatai - 2.....	18
4.	KUTATÁSI KÉRDÉSEK, CÉLKITŰZÉSEK.....	19
4.1	Meghatározások.....	19
4.2	Kutatási kérdések .....	20
4.3	Célok (Mit szeretnénk tenni).....	20
5.	PROJEKT TERV.....	20
5.1	A kutatás típusa és általános projekt terv.....	20
6.	PROJEKT POPULÁCIÓ.....	21
6.1	A csoport .....	21
	Beválasztási kritériumok .....	21
	Kizárási kritériumok.....	21



6.2	B csoport.....	21
	Beválasztási kritériumok .....	21
	Kizárási kritériumok.....	21
6.3	Toborzás és szűrés.....	22
6.4	Az elsődleges végponti kimenetel értékelései .....	24
6.5	A másodlagos végpont/kimenetel(ek) értékelései.....	25
6.6	Adatkészlet .....	25
6.7	Opcionális végpontok értékelése .....	25
6.8	Transzlációs vizsgálatok.....	25
6.9	A torzítás minimalizálásának módszerei .....	26
7.	A VIZSGÁLAT SZERVEZÉSE .....	27
7.1	A vizsgálati központok és a nemzeti koordinátorok (NC) és helyi vizsgálatvezetők (PI) szerepe .....	27
7.2	Mérföldkövek és tervezett ütemtervek .....	28
7.3	A biztonságosság értékelése és jelentése .....	28
	STATISZTIKAI MÓDSZERTAN.....	29
7.4	A mintaméret meghatározása.....	29
7.5	Tervezett elemzések.....	29
8.	ADAT- ÉS MINŐSÉGKEZELÉS.....	31
8.1	Az adatok minősége .....	31
8.2	Adatkezelés és feljegyzések nyilvántartása / archiválása .....	31
8.3	Titoktartás, adatvédelem .....	32
9.	PUBLIKÁCIÓ ÉS TERJESZTÉSI STRATÉGIA .....	33
9.1	Az eredmények közzététele .....	33
9.2	Másodlagos elemzések és adatmegosztás.....	33
10.	SZPONZORÁLÁS ÉS TÁMOGATÁS .....	34
11.	BIZTOSÍTÁS .....	34
12.	IRODALOMJEGYZÉK .....	35





## 1. ÖSSZEFOGLALÓ

<b>Projekt címe:</b>	Posztoperatív vazopresszor alkalmazása: egy prospektív nemzetközi megfigyeléses vizsgálat
<b>Rövid cím:</b>	Squeeze
<b>CTGOV ID</b>	
<b>Verzió/Dátum:</b>	1.11 (végleges) / 2019. május 21.
<b>Projekt terv:</b>	Nemzetközi prospektív megfigyeléses vizsgálat
<b>Háttér és indoklás:</b>	<p>A posztoperatív hipotenzió gyakran fordul elő nem szívsebészeti nagyműtétek után. A posztoperatív vazopresszor infúzió adását a szignifikáns vazodilatáció helyettesítő mutatójának tekintik. A posztoperatív adott vazopresszor kezelés gyakoriságát még nem közölték.</p> <p>Anekdotikus bizonyítékok vannak a posztoperatív hipotenzió kezelésében jelentős eltérésekről az egyes központok, országok és földrészek között. Feltételezzük, hogy posztoperatív vazopresszor terápiával kezelt betegeknél különböző az egyes szervek működési zavarainak előfordulása, a szervtámogató kezelések alkalmazása és a klinikai kimenetelek.</p>
<b>Célkitűzés(ek):</b>	<p>A posztoperatív vazopresszor infúziót kapó betegek arányának és a kapcsolódó szervműködési zavarok előfordulásának, illetve azok klinikai kimeneteleinek meghatározása.</p> <p>Az ellátás azon változó tényezőinek (beteg, állapot, műtét és intraoperatív kezelés) azonosítása, amelyek a posztoperatív vazopresszor infúziók adásával függenek össze</p>
<b>Kimenetel(ek):</b>	Elsődleges kimenetel: A posztoperatív vazopresszorok alkalmazásának gyakorisága nem szívműtéten átesett populációban.
<b>Beválasztási / Kizárási kritériumok:</b>	<p>Beválasztás: Minden felnőtt (&gt;18 év feletti) nem szívműtéten átesett beteg.</p> <p>Kizárás: Szív- és mellkasműtét, szülészeti és egynapos műtét.</p>



<b>A résztvevők száma:</b>	“Kényelmi mintavétel”: körülbelül 40000 beteg az A csoportba, 12800 beteg a B csoportba.
<b>Projekt időtartama, ütemezése:</b>	2018 ősz: Elektronikus felmérés a jelenlegi gyakorlatról és hirdetés a vizsgálatról. 2019 tavasz – 2019 ősz: Lehetséges vizsgálóorvosok toborzása. A nemzeti etikai engedélyek elindítása. 2020 tavasztól: Betegbevonás kezdete az A és B csoportba. 2021 tavasztól: Adatelemzés és kézirat írása 2021 vége: Elsődleges vizsgálati közlemény beadása.





## Rövidítések

AUC	Görbe alatti terület
CI	Konfidencia intervallum(ok)
CRF	Vizsgálati adatlap
eCRF	Elektronikus vizsgálati adatlap
CTN	Klinikai vizsgálati hálózat
EPCO	Európai perioperatív klinikai eredmények meghatározásai
ESA	Európai Aneszteziológiai Társaság
EuSOS	European Surgical Outcomes Study, Európai Sebészeti Eredménytanulmány
ICH-GCP	Nemzetközi Harmonizációs Tanács – Helyes Klinikai Gyakorlat
ICF	Beleegyező nyilatkozat
ICU	Intenzív terápiás osztály
IRB	Etikai Bizottság
NC	Nemzeti koordinátor
OR	Esélyhányados
PI	Vizsgálatvezető
ROC	Vevő működési jellemző (görbe)
RR	Relatív kockázat
SAE	Súlyos nemkívánatos esemény
SOP	Szabványosított műveleti eljárások
SSC	Vizsgálati operációs bizottság
MAP	artériás középnyomás



## 1. TÁMOGATÁS

A Squeeze vizsgálatot az Európai Aneszteziológiai Társaság Klinikai Vizsgálati Hálózata (ESA CTN) támogatja. Az Európai Aneszteziológiai Társaság Klinikai Vizsgálati Hálózatának célja, hogy több országban zajló európai együttműködési vizsgálatokon keresztül infrastruktúráját biztosítsa az anesztézia, fájdalomkezelés, intenzív ellátás és sürgősségi orvoslás területein végeztetett klinikai vizsgálatoknak.

Az Európai Aneszteziológiai Társaság Klinikai Vizsgálati Hálózatával a következő címen léphet kapcsolatba:

Pierre Harlet, vizsgálati koordinátor

ESA kutatási osztály

Európai Aneszteziológiai Társaság

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Belgium

Tel: +32 2 743 32 91

Fax: +32 2 743 32 98

E-mail: [research@esahq.org](mailto:research@esahq.org) ; [squeeze@esahq.org](mailto:squeeze@esahq.org)



## 2. ETIKAI ÉS SZABÁLYOZÁSI SZEMPONTOK

### 2.1 A vizsgálat etikus lefolytatása

A kutatási projektet a kutatási tervvel, illetve az Egészségügyi Világszövetség Helsinkai Deklarációjának (2013-as módosítás) jelenlegi változatának és az ICH-GCP E6 irányelvekben meghatározott alapelvekkel összhangban végzik. A nemzeti és helyi szabályozó hatóságok követelményeit szintén betartják.

### 2.2 Kockázati besorolás

A Squeeze egy prospektív kohorsz vizsgálat, amely klinikai adatokat gyűjt nem szívűtéten átesett betegekről. Nem terveznek a kutatással összefüggő beavatkozást, minden beteg a rutin ellátást kapja az adott intézményben meghatározott előírások alapján.

Egyes országokban dönthetnek úgy, hogy a vizsgálat során a betegkimenetelt további értékelésekkel egészítik ki, vagy biológiai mintagyűjtést vagy élettani értékeléseket végeznek transzlációs szempontok hozzáadásával – ezen vizsgálatok részletei a fő protokollon kívül találhatóak.

### 2.3 Intézményi etikai bizottság (IRB) vagy azzal egyenértékű testület

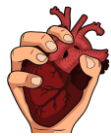
A vizsgálat megkezdése előtt minden esetben az egyes központok helyi vizsgálatvezetőinek (PI) kapcsolatba kell lépnie a nemzeti koordinátorral (NC) és biztosítani kell, hogy megtették a megfelelő lépéseket az illetékes nemzeti/regionális/helyi testületek felé a szükséges engedélyek megszerzésére, amelyek a megfelelő kutatási vizsgálat végzését lehetővé teszik. Az IRB előzetes jóváhagyása nélkül nem végezhetnek lényeges változtatást a protokollban, kivéve, ha az szükséges a vizsgálati résztvevőket érintő nyilvánvaló közvetlen veszélyek elhárításához.

### 2.4 Betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat

Három várható megközelítés van:

1. A vizsgálat olyan kutatásnak tekinthető, amely a beteg beleegyezését igényli.
2. Néhány országban lehet kérni a beteg beleegyezésének lemondását a megfelelő szabályozó hatóságtól – az Egyesült Királyságban ez az Egészségügyi Kutatási Hatóság (HRA) titoktartási kérdésekkel foglalkozó tanácsadó csoportja (CAG).
3. Néhány országban úgy tekinthető, hogy mivel nem történik beavatkozás, és az adatok gyűjtése a rutin ellátás része, illetve csak álneves adatok hagyják el a kórházat, ez megengedhető a beteg beleegyezése nélkül.

A SSC véleménye szerint az ideális megközelítés eltekint a tájékozott beleegyezéstől (2. pont, fent), mivel ez minimalizálja a kiválasztási torzulás kockázatát. Ezt a megközelítést alkalmazták az Egyesült Királyság SNAP-2 nemzeti vizsgálatában 2017-ben, valamint globálisan a Nemzetközi Sebészeti Squeeze Protokoll, 1.11 verzió, Translation into Hungarian for Hungary from English of Squeeze protocol Version 1.11 dated 21st May 2019 . Translation Validated on 03 March 2020.



Eredménytanulmányban is<sup>1,2</sup>. Nagyobb valószínűséggel kapnak posztoperatív vazopresszorok azok a betegek, akik súlyosabb állapotúak, valószínűleg delirálnak, esetleg sürgősségi műtéten esnek át– ez mind olyan állapot, amikor nehezebb a beleegyezés megszerzése. Ezért az egyéni tájékozott beleegyezés kötelezővé tételével szisztematikusan kizárhatjuk a leginkább érdekelt betegeket és ezzel következményesen alááshatjuk az eredményeik általánosíthatóságát. A résztvevők és nem résztvevők közötti jelentős különbségek veszélyeztethetik a megfigyelés vizsgálatok eredményeinek érvényességét<sup>3</sup>.

A beleegyezési eljárást és a betegtájékoztatás folyamatát a helyi gyakorlatnak megfelelően végzik. Adott esetben (1. pont, fent) a beteg beleegyezését a következőképpen kérjük: műtét előtt a betegek megkapják az IRB által jóváhagyott ICF-et, elegendő időt és információt biztosítva a résztvevőknek arra, hogy tájékozott döntés hozhassanak a vizsgálatban való részvételről, vagyis elmagyarázzák a vizsgálat természetét, a célját, az eljárásokat, a várható időtartamot, a lehetséges kockázatokat és előnyöket és a részvétellel összefüggő kellemetlenségeket. Minden résztvevőt tájékoztatni fognak arról, hogy a vizsgálatban való részvétel önkéntes és bármikor indoklás nélkül kiléphet a vizsgálatból, a beleegyezés visszavonása nem befolyásolja a további orvosi ellátását és kezelését, valamint a továbbiakban nem gyűjtenek több adatot, míg a már összegyűjtött, kódolt adatokat álneven kezelik és az elemzést az adatgyűjtésig végezhetik.

A résztvevőt tájékoztatni fogják arról, hogy az orvosi leleteit a kezelőorvosukon kívül arra felhatalmazott személyek is áttekintik. A résztvevő elolvassa és átgondolja a nyilatkozatot, valamint lehetősége van kérdéseket feltenni az ICF aláírása és dátumozása előtt, és kap egy példányt az aláírt dokumentumból. A betegek megerősítik, hogy elegendő idő állt rendelkezésre a döntés meghozatalára. Az ICF-et a vizsgálóorvosnak (vagy meghatalmazottjának) is alá kell írnia és dátumoznia, és azt a vizsgálati dokumentumok részeként meg kell őrizni.

A szponzor rendelkezésre bocsátja a Betegtájékoztató és a résztvevők beleegyező nyilatkozatának mintáját.

## 2.5 A résztvevőket megillető titoktartás

A vizsgálóorvos megerősíti és fenntartja a beteg titoktartáshoz való jogának alapjait, és betartja az alkalmazandó adatvédelmi törvényeket. Különösképpen a résztvevők névtelenségét kell garantálni, amikor az adatokat tudományos üléseken vagy tudományos közleményekben mutatják be.

A vizsgálat eredményeként nyert egyéni orvosi információkat bizalmasként kezelik és a harmadik fél felé történő feltárása nem engedélyezett. A beteg adatainak bizalmas kezelését a továbbiakban a betegazonosító szám is biztosítja, és csak álneves adatok kerülnek a központi adatbázisba.

Az adatok ellenőrzése céljából a szponzor vagy etikai bizottság meghatalmazott képviselői közvetlen hozzáérést kérhetnek a vizsgálatra vonatkozó orvosi leletekhez, beleértve a résztvevők kórtörténetét.



## 2.6 Nemzetközi megfontolások

A vizsgálat bármely ország állampolgárának lehetővé teszi a részvételt. Feltéve, ha eleget tudnak tenni a SSC-nek és ESA-nak, hogy képesek a megfelelő követelményekkel összhangban végezni a vizsgálatot és mintát venni az ország több kórházából származó reprezentatív populációból.

Ugyanakkor, mivel a vizsgálatot egy európai szervezet finanszírozza és támogatja, elsőbbséget élveznek az európaihoz leginkább hasonló egészségügyi rendszerek (elismerve, hogy Európán belül is van bizonyos eltérés). Az Európa Tanács (47 tagállam) összes országának, Kanada, az USA, Ausztrália és Új-Zéland betegeinek betegadatait elemzik és közlik a fő kéziratban.

Az egyéb földrészekről (Afrika, Ázsia és Dél-Amerika) származó információk nem kevésbé értékesek, de azokat külön jelentik majd, elkerülve az összehasonlíthatatlan egészségügyi környezet együttes figyelembevételét. Például, az Afrikai Sebészeti Eredménytanulmány (ASOS<sup>4</sup>) összehasonlítása az Európai Sebészeti Eredménytanulmánnyal (EuSOS) nagy különbségeket mutat.

Az országos szintű adatkészleteket hasonlítják össze és mutatják be, megfelelő hangsúlyt fektetve az összehasonlítások velejáró korlátaira, beleértve a sebészeti betegségek mintáinak, a genetikai hátterek, illetve az egészségügyi rendszerek nemzetközi különbségeit. Az országok közötti összehasonlításokat azok jövedelmi státusza szerint csoportosítva végzik (magas/közepes/alacsony jövedelmű, a worldbank.org alapján), de elfogadjuk, hogy ennek a módszernek is vannak jelentős korlátai.

Ha megfelelő érdeklődés van egy földrészről egy elismert, megfelelően tapasztalt vezetővel, aki a régióban koordinálni kívánja a tevékenységet, a SSC és ESA a javaslatot kedvezőnek tekinti és egy külön elemzés és kézirat készülhet.

## 2.7 A projekt korai befejezése

Mivel ez egy megfigyeléses vizsgálat, a vizsgálat etikai vagy biztonságossági szempontból történő idő előtti befejezése igen valószínűtlen. Elégtelen számú résztvevő toborzása esetén a vizsgálati időszak meghosszabbítható, míg el nem érik a tervezett 40000 betegből álló mintaméretet.

## 2.8 Módosítások, változtatások

Csak az SSC vagy az SSC által delegált személyek módosíthatják a protokollt. A nemzeti koordinátorok (NC), helyi vizsgálatvezetők (PI) időben értesítést kapnak a változásokról és módosításokat helyben kell benyújtaniuk. A módosítások jóváhagyásának írásbeli dokumentációját benyújtják a szponzornak és a protokoll lényeges módosításait csak a szükséges helyi jóváhagyások után hajtják végre. Tekintettel a vizsgálat megfigyeléses jellegére, a protokolltól való eltérés szükségessége a betegek jogainak, biztonságának és jóllétének megőrzése érdekében a szponzor és IRB előzetes jóváhagyása nélkül nem



tűnik valószínűnek. Ezeket az eltéréseket dokumentálni kell és a szponzor, valamint az IRB felé a lehető leghamarabb jelenteni kell.



### 3. BEVEZETÉS

#### 3.1 Háttér

##### ***Posztoperatív hipotenzió***

Posztoperatív hipotenzió gyakran jelentkezik nem szívsebészeti nagyműtét után. A klinikusok rutinszerűen vizsgálják a betegeket a kiváltó ok(ok) meghatározása és a megfelelő kezelés megkezdése érdekében. A posztoperatív hipotenzió általában a csökkent előterhelés (jellemzően lehetséges vérzés vagy folyadék átrendeződés következtében kialakult relatív hipovolémia) vagy csökkent utóterhelés kombinációja miatt alakul ki. Kevésbé gyakori a károsodott szív kontraktilitás. A csökkent utóterhelés, vagy másnéven vazodilatáció, rendszerint gyógyszerhatás, neuraxiális érzéstelenítés vagy szisztémás gyulladás következménye és a kezelésre nem reagál vagy hosszabb ideig fennáll.<sup>6</sup>

##### ***Vazoplégia és vazopresszor infúziók***

Vitás, hogy ha a vazoplegia a vazodilatációs spektrumának extrém végét írja le legjobban vagy az egy kórélettanilag eltérő fogalom, amely az érrendszeri homeosztázis szabályozatlan elégtelenségét fejezi ki. Bár szívűtét után a leggyakoribb, vazoplegia jelentkezik nem szívsebészeti nagyműtét után is, különösen jelentős vérzés vagy transfúzió esetén<sup>6</sup>. A perctérfogatot ritkán mérik műtét után, de ha mérik, a posztoperatív vazoplégiát alacsony szisztémás érrendszeri ellenállás jellemzi, normál vagy emelkedett perctérfogat mellett.

Miután a hipovolémiát, mint a hipotenzió fő hozzájáruló tényezőjét kizárták, jellemzően intravénás folyadék adásával, általában vazopresszor gyógyszereket (másnéven vazokonstriktorokat) alkalmaznak a vazodilatáció ellensúlyozására. A rövid hatású gyógyszerek időszakos adagolásának („bólus” terápia) nyilvánvaló hátrányai vannak, ezért sok klinikus vazopresszor infúziót alkalmaz inkább.

Jól ismert, hogy az epiduralis érzéstelenítés vazodilatációt okoz és ezt általában alacsony dóziszú vazopresszor infúziók alkalmazásával ellensúlyozzák. Azok a posztoperatív betegeket, akik nagy dóziszú vazopresszor infúziót kapnak a megfelelő átlagos artériás nyomás (MAP) fenntartására, indokoltan tekinthetjük úgy, hogy náluk posztoperatív vazoplégia jelentkezett. Ennek fő korlátozása az, hogy a hipovolémia kizárása előfeltétel – de nincs abszolút módszer annak meghatározására, hogy elérték-e ezt.

Vizsgálati célokból az infúzióban adagolt vazopresszorokat a jelentős vazodilatáció helyettesítő mutatójának tekintik. Néhány egészségügyi környezetben a vazopresszorok alkalmazása a posztoperatív időszakban a vérnyomás támogatására a folyadékstátusz optimalizálása után



mindennapos gyakorlat. A posztoperatív vazopresszor infúziók (PVI) adásának gyakoriságát korábban még nem írták le.

### 3.2 A vizsgálat indoklása

Bizonyított, hogy a posztoperatív hipotenzio kezelésében jelentős eltérések vannak a centrumok, országok és földrészek között. A különbség az értékelésben (perctérfogat és invazív monitorozás), a környezetben (műtét utáni ápolási egységek, szubintenzív osztályok, intenzív terápiás osztályok) és a kezelésben (folyadékok vagy vazopresszorok/inotrópok alkalmazása és választása) van. Feltételezzük, hogy a szervi működési zavarok előfordulása és a szervtámogatás alkalmazása, valamint a klinikai végpontok, mint a kórházi tartózkodás időtartama és a mortalitás között is van eltérés.

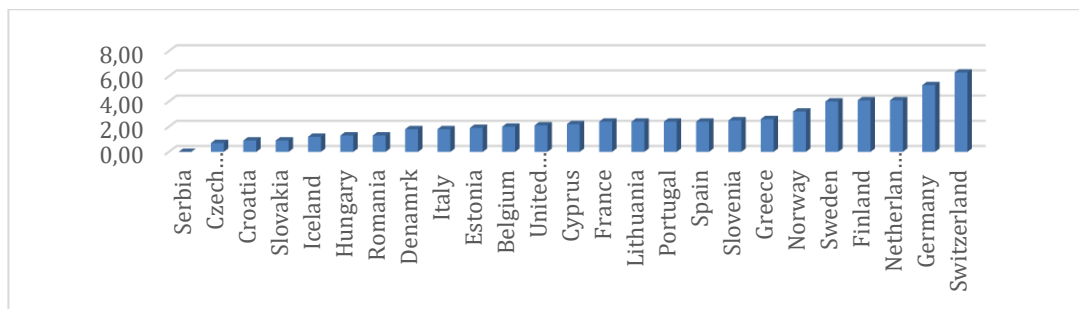
A szeptikus sokk-kal ellentétben a posztoperatív vazoplégia meghatározása nem egységes. Vazopresszor adásának szükségessége és szükségeltelensége egy objektív dichotómiát határozná meg, de ennek a megközelítésnek korlátja, hogy nem lehetne a vazodilatáció fokozatait elkülöníteni. Az infúzióban adott vazopresszor küszöbdózisának alkalmazása a definíció meghatározásához elég önkényes.

Vizsgálatokat végeztek különböző vazopresszorokkal a posztoperatív vazoplégia kezelésére szívműtéten átesett betegeknél<sup>7</sup> és a jelen vizsgálatban adatokat szeretnénk gyűjteni a nem szívműtéten átesett betegek jövőbeni vizsgálatának tervezéséhez.

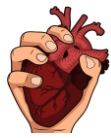
### 3.3 Előzetes vizsgálat adatai - 1

A European Surgical Outcomes Study (EuSOS) 2012-ben a Lancetben publikálta a "Mortalitás műtét után Európában: egy 7 napos kohorsz vizsgálat" című közleményét<sup>5</sup>. Az adatokat 46539 betegről gyűjtötték, köztük 3599 olyan beteget, akiket műtét után intenzív osztályon kezeltek. A vizsgálati adatlap információkat tartalmazott a posztoperatív vazopresszor (és inotróp) használatáról, ezeket még nem elemezték és nem közölték. Engedéllyel elvégeztük az adatok másodlagos elemzését és a következőket találtuk: a betegek 2,7%-a kapott vazopresszor vagy inotrop szert a műtétet követő 24 órán belül; jelentős különbségek mutatkoztak az országok között (0,0-6,3% között); a betegek 75%-át intenzív osztályra vették fel; és a leggyakrabban alkalmazott vasoaktív gyógyszer a noradrenalin volt.





1. ábra: Az EuSOS adatok nem publikált másodlagos elemzése. Vazopresszor vagy inotróp szer infúzióban adása a műtét után 24 órán belül



### 3.4 Előzetes vizsgálat adatai - 2

2018. július és 2019. február között felkértük az ESA és az ESICM összes tagját, hogy vegyenek részt egy öt nagyon rövid kérdést vizsgáló „mikrovizsgálatban”. 2052 teljes választ kaptunk 102 országból:

- A válaszolók azt jelezték, hogy 22% gyakran, 58% alkalmanként találkozik olyan beteggel, aki posztoperatív vazopresszor infúziót kap. A válaszolók 20%-a ezt ritka esetnek tartotta.
- A leggyakrabban alkalmazott vazopresszorok csökkenő gyakoriság szerint a noradrenalin/norepinefrin és fenilefrin.



## 4. KUTATÁSI KÉRDÉSEK, CÉLKITŰZÉSEK

### 4.1 Meghatározások

**Meghatározás:** A posztoperatív vazopresszor infúzió (PVI) meghatározása, a jelen vizsgálat céljából, elsődleges vazokonstriktor hatású gyógyszer (vazopresszor) folyamatos intravénás infúziója. Ezért kizárják az intravénás bólusok ismételt adását, valamint az elsődlegesen pozitív inotróp (egyidejűleg adott vazopresszor nélkül) gyógyszerek infúzióját. Ezenkívül nem vizsgáljuk azokat a vazopresszor infúziókat, amelyeket intraoperatívan alkalmaznak az általános érzéstelenítés (vagy helyi érzéstelenítés) hatásának ellensúlyozására és mivel ez a hatás időben eltarthat, bármilyen vazopresszor infúziót kizárnak a műtétet követő első órában – kivéve, ha folytatják annak adását a műtétet követő 1 órán túl is. A műtét után több mint 24 órával elkezdett vazopresszor infúziókat szintén kizárják ebből a meghatározásból. A műtét előtt elkezdett vazopresszor infúziókat csak akkor veszik figyelembe, ha teljesítik a fenti kritériumokat.

### Vazoaktív gyógyszerek, fő hatásuk szerint csoportosítva

Vazopresszor	Elsődlegesen nem vazopresszor szer
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dopamin</li><li>• Epinefrin (Adrenalin)</li><li>• Metaraminol</li><li>• Norepinefrin (Noradrenalin)</li><li>• Fenilefrin</li><li>• Vasopressin vagy Terlipressin</li><li>• Akrinor®</li><li>• Angiotenzin II</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atropin</li><li>• Dobutamin</li><li>• Efedrin</li><li>• Etilefrin</li><li>• Glikopirronium</li><li>• Nitrátok</li><li>• Milrinon</li></ul>

1. táblázat: A vazoaktív gyógyszerek osztályozása. Elfogadjuk, hogy sok gyógyszer kevert hatással bír.



#### 4.2 Kutatási kérdések

- A betegek milyen arányban kapnak PVI-t?
- Figyelembe véve ezeket a betegeket:
  - Milyen gyakran fordul elő ezzel összefüggő szervi működészavar és milyenek a klinikai kimenetelek?
  - Van-e eltérés az előfordulási gyakoriságban a különböző egészségügyi környezetek között?
  - Milyen tényezők (beteg, állapot, műtét és intraoperatív kezelés) állnak összefüggésben a posztoperatív vazopresszor infúziók adásával?
- A műtét után PVI-t kapó betegek ellátásában van-e eltérés a gyakorlatban a betegek, kórházak és országok között?
  - Ezek az eltérések a gyakorlatban összefüggnek-e a klinikai kimenetellel?
- Mi az egészségügyi gazdasági hatása a posztoperatív vazopresszor kezelésnek?

#### 4.3 Célok (Mit szeretnénk tenni)

- Meghatározni a PVI adásával összefüggő jellemzőket – beteg, állapot, műtét és intraoperatív kezelés
- Jellemezni a PVI alkalmazásának különbségeit az egészségügyi környezetben, az egyes kórházak között (nem orvosok között)
- A PVI-t kapó betegeknél meghatározni a kezelés dózisát és időtartamát és a klinikai kimeneteleket

### 5. PROJEKT TERV

#### 5.1 A kutatás típusa és általános projekt terv

A Squeeze egy prospektív, nemzetközi, multicentrikus kohorsz vizsgálat.



## 6. PROJEKT POPULÁCIÓ

Két csoportba toborzunk betegeket.

### 6.1 A csoport

Az A csoportba vonnak be minden olyan beteget, akiket hét egymást követő napon kezelnek a résztvevő kórházakban és teljesítik a következő bevásztási és kizárási kritériumokat:

Bevásztási kritériumok	Kizárási kritériumok
<ol style="list-style-type: none"><li>Műtétre váró beteg (tervezett vagy nem tervezett)</li><li>Nem tervezik a hazabocsátást a műtét napján. (Nem egynapos műtét)</li><li>≥ 18 év életkor a műtét napján</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>Szívűtét</li><li>Szülészeti műtét</li><li>Szervátültetés</li><li>Preoperatívén adott hosszűhatásű vazoaktív gyógyszerek, például epoprosztenol (prosztaciklin)</li><li>Mechanikus keringéstámogatás: kamrai segédeszköz, intraaortikus ballonpumpa, mesterséges szív vagy hasonló</li><li>Már besorolták a Squeeze vizsgálatba</li></ol>

### 6.2 B csoport

A B csoport 30 egymást követő beteget foglal magában **egy további bevásztási kritériummal**:

Bevásztási kritériumok	Kizárási kritériumok
<ol style="list-style-type: none"><li>Posztoperatív vazopresszor infúzió (PVI) – a fentiek szerint</li></ol>	



### 6.3 Toborzás és szűrés

**A.** A 7 napos időszak során az összes betegről egymást követő adatok begyűjtése jelentős emberi erőforrásokat igényel. Ezért a PI kijelöl egy megfelelően képzett csapatot, akik rendelkezésre állnak az előre kiválasztott kezdési időpontban/dátumban. Tekintettel a nagyon tág belépési kritériumokra, a legtöbb műtetre előjegyzett beteg alkalmas lesz. Arra számítunk, hogy az A csoportba bevont betegeknek csak a kis része (<5%) kap majd PVI-t.

**B.** Az A csoportba történő toborzás befejezése után a vizsgálat nyitva marad és folytatódik a szűrés – aktívan keresik azokat a betegeket, akik teljesítik a B csoport kritériumait (azaz akik PVI-t kapnak). A helyi gyakorlattól és esetösszetételtől ez hónapokat vehet igénybe – legfeljebb 12 hónapig vagy 30 beteg toborzásáig, attól függően, hogy melyik teljesül előbb. Megengedett, ha a központok 30-nál több beteget kívánnak toborozni.

#### Értékelések

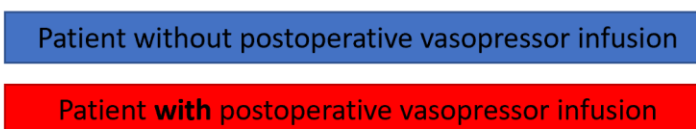
Minden beteg adatait összegyűjtik és beírják a CRF1-be. Azoktól a betegektől, akik PVI-t is kapnak, további információkat gyűjtenek és azokat a CRF2-ben rögzítik. Minden intézmény, amely betegeket kíván toborozni a vizsgálatba, kitölti az „intézményi felmérést”, amely lehetővé teszi az egészségügyi környezet jellemzését.

A Vizsgálati adatlap 1-et és 2-t a melléklet tartalmazza. A CRF-eket elektronikus CRF-be írják át, amelyet az ESA CTN üzemeltet.

**Cohort:**



#### Legend:



Complete CRF:

1	2
<input checked="" type="checkbox"/>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

2. ábra: Az A és B csoport, valamint a CRF1 és 2 közötti különbség

[Csoport:

*Felirat:*

*Posztoperatív vazopresszor infúziót nem kapó beteg*

*CRF kitöltése:*



*Posztoperatív vazopresszor infúziót kapó beteg]*



#### 6.4 **Az elsődleges végponti kimenetel értékelései**

##### A csoport:

Az A csoportban az elsődleges végpont a PVI adása.

##### B csoportok (és az A csoportban azok, akik PVI-t kapnak):

Az elsődleges végpont az akut ellátási osztályról való elbocsátás előtti halálozás, a 30. napon törölve.





## 6.5 A másodlagos végpont/kimenetel(ek) értékelései

Minden beteg esetén a másodlagos kimenetek a szervi működészavar, kórházi tartózkodás hossza és a kritikus ellátás időtartama. Ezeket a CRF1-ben rögzítik.

A kockázati tényezők és egyéb betegjellemzők:

- PVI-re potenciálisan hajlamosító tényezők (beteg, állapot, műtét, érzéstelenítés) értékelése – a CRF1 mellékletben részletezve (mindegyik az A-ból).
- A vazopresszorokat kapó populáció leírása (néhány az A-ból, mindegyik a B-ből), a CRF2 mellékletben részletezve. Ez magában foglalja az alkalmazott vazopresszor típusát, a felírt dózist és a vazopresszor alkalmazásának időtartamát.

Nem végeznek további teszteket, értékeléseket vagy elemzéseket. Ezek a kimeneteket csupán a felvételkor bekövetkezett eseményekkel kapcsolatos orvosi leletek alapos áttekintéséből is kinyerhetőek. Gyakorlati vizsgálatként kimeneteli adatokat gyűjtünk, amelyek elsőbbséget élveznek a gyűjtés egyszerűsége és az objektivitás szempontjából – például bár érdekelnének bennünket a posztoperatív tüdőszövődmények típusa, a perioperatív gyógyszerdefiníciók vagy az EPCO meghatározások legújabb standardizált végpontjai szerint, a helyi vizsgálóorvosnak egyszerűbb megállapítani, hogy „invazív mechanikus lélegeztetés/NIV/mindkettő/egyik sem”.

## 6.6 Adatkészlet

A reális adatkészlet alapvető fontosságú a vizsgálat sikeres végzéséhez. Meghatároztuk a kulcsfontosságú adatpontokat, miközben nem akadályoztuk a központokat a részvételben az adatgyűjtés túlzott terhe miatt. A NC korlátozott számú adatpont hozzáadását kérheti a nemzetközi Squeeze adatgyűjtés és további nemzeti elemzések támogatása érdekében. Minden további adatpontot a SSC-vel kell egyeztetni.

Központ-specifikus adatokat gyűjtenek minden kórházra, beleértve: másodlagos/harmadlagos központ, műtők száma, és intenzív osztályos ágyak száma és azok szintje.

## 6.7 Opcionális végpontok értékelése

Egyes országokban a NC kapcsolatba lép a SSC-vel és megállapodnak abban, hogy további végpontokat lehet gyűjteni; ebben az esetben országspecifikus protokollt írnak. Például az Egyesült Királyságban a következő végpontot lesznek:

- Hosszútávú mortalitás: Vitális státusz a műtét után 5 évig, az NHS központi adatbázisából -.

## 6.8 Transzlációs vizsgálatok

Hasonlóképpen arra biztatjuk a NC-eket, hogy fontolják meg biológiai minták gyűjtését vagy élettani vizsgálatok hozzáadását egy vagy több toborzó központban az országukban. Az SSC minden kérést



átgondol és lehetségesen támogatja a kiegészítő források iránti kérelmet a vizsgálatok megkönnyítése érdekében.

A kiegészítő kérdéseket megcélzó és további adatokat gyűjtő helyi és nemzeti csoportok, a Squeeze vizsgálathoz összegyűjtött adatok egy részének megosztása mellett, a következő feltételekkel engedélyezettek: külön szponzor (azaz az ESA-n kívül) kinevezése, külön etikai engedély, külön betegtájékoztató, független adatkezelés és a részletes vizsgálati javaslat jóváhagyása a SSC által. A szponzornak és a SSC-nek joga van megvétózni a vizsgálat beillesztését. Az átláthatóság érdekében az eredeti közleményre minden további elemzésben hivatkozni kell. Az ilyen kiegészítő kohorsz vizsgálatokból származó lehetséges közleményekre vonatkozó szerzői jogi szabályokat a vizsgálati javaslattal együtt kell a szponzornak és a SSC-nek benyújtani.

#### **6.9 A torzítás minimalizálásának módszerei**

A kiválasztási torzításokat korlátozzák adott esetben a lemondott beleegyezési eljárások és az A csoport adatgyűjtésének rövid időtartama, amelynek célja, hogy a részt vevő kórházaknak lehetővé tegye, hogy az adatgyűjtési héten minden alkalmas betegről adatokat gyűjtsenek, ezáltal jó esélyt nyújtson a reprezentatív minta eléréséhez. Az információs torzításokat korlátozzák az egyértelműen meghatározott definíciókat tartalmazó megbízható esetjelentési fórumok alkalmazása. Az előre meghatározott statisztikai elemzési terv biztosítja, hogy a több hipotézis vizsgálattal minimalizálják és ellenőrzik az 1-es típusú hiba inflációt.



## 7. A VIZSGÁLAT SZERVEZÉSE

### 7.1 A vizsgálati központok és a nemzeti koordinátorok (NC) és helyi vizsgálatvezetők (PI) szerepe

Célunk, hogy minél több központot toborozzunk a magas és közepes jövedelmű országokból. Legalább 20 ország bevonását célozzuk meg. Az egyes országokon belül törekszünk arra, hogy a lehető legtöbb központot toborozzuk. A központok száma elkerülhetetlenül változik országonként. A NC alaposan megvizsgálja a lehetséges résztvevő kórházakat annak biztosítása érdekében, hogy képesek legyenek a szükséges adatokat összegyűjteni – útmutatást nyújtanak. Minden központnak egymást követő adatokat kell gyűjteniük minden betegről hét napos időszakon keresztül, majd ezt 30 posztoperatív vazopresszort kapó betegnél folytatniuk. Lásd a 5.1 és 5.2 fejezetben a beválasztási/kizárási kritériumokat. Az alacsony jövedelmű országokban való toborzást korábban nehéznek találták az erőforrások hiánya miatt<sup>4</sup>, de ezeket nem zárják ki a részvételből.

Célkitűzésünk, hogy teljesítjük vagy meghaladjuk e célt a nemzeti vezető vizsgálóorvosok tevékenységei révén és a kulcsfontosságú szervezetek, mint az Európai Aneszteziológiai Társaság és egyéb támogató társaságok (ESICM) segítségével.

#### *Központok*

A vizsgálati központ regisztrációja online történik az ESA honlapján a „Call for Centres űrlapon”. A Squeeze vizsgálatra tervezett toborzási időszakon belül az egyes központokban a toborzásnak kezdete (12 hónap) a helyi PI döntése szerint történik. A toborzás addig folytatódik, amíg minden központ az összes alkalmas beteget bevonta egy hétre, valamint 30 további olyan beteget, akik vazopresszorokat kaptak vagy 12 hónap eltelt a B csoport toborzásának kezdete óta.

#### *Nemzeti koordinátorok*

A nemzeti koordináló vizsgálóorvosokat az ESA és a SSC jelöli ki a projekt vezetéséhez az egyes országokon belül és a felelősségük a következőket foglalja magában:

- Azonosítja az országában a résztvevő központokat és helyi PI-eket toboroz a részt vevő kórházakban;
- Segít a vizsgálati dokumentumok fordításában;
- Biztosítja, hogy minden szükséges nemzeti vagy regionális szabályozási jóváhagyás megtörténjen a betegbeválasztás megkezdése előtt;
- Segíti és képezi a helyi PI-eket és figyelemmel kíséri a vizsgálat végzését a GCP szerint;
- Biztosítja a megfelelő kommunikációt az ESA székhelyével és az országában résztvevő vizsgálohelyekkel a vizsgálat minden lépése során, beleértve az adattisztítást is.

#### *Vizsgálatvezetők*

A helyi PI-k olyan szakemberek, akik a perioperatív ellátásban dolgoznak az egyes résztvevő intézményekben és a felelősségük a következőket foglalja magában:

Squeeze Protokoll, 1.11 verzió, Translation into Hungarian for Hungary from English of Squeeze protocol Version 1.11 dated 21st May 2019 . Translation Validated on 03 March 2020.



- A vizsgálatot vezeti az intézményében;
- Biztosítja, hogy minden szükséges szabályozási/etikai jóváhagyás megtörténjen az intézménye számára;
- Biztosítja a vizsgálati személyzet megfelelő képzését az adatgyűjtés előtt;
- Felügyeli a besorolást, a napi adatgyűjtést és részt vesz a problémamegoldásban;
- Eseményekről dönt
- Biztosítja az eCRF, utánkövetéses értékelések és kérdések időbeni kitöltését. A helyi PI a felelős az adatgyűjtés integritásának biztosításáért. Az eCRF-ben az adatok aláírásával a helyi PI megerősíti az adatok integritását;
- Biztosítja a megfelelő kommunikációt az ESA székhelyével és az illetékes nemzeti koordináló vizsgálóorvossal a vizsgálat minden lépése során, beleértve az adattisztítást is.

## 7.2 Mérföldkövek és tervezett ütemtervek

		2019				2020				2021			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
1	Protokoll és CRF												
	Nemzeti koordinátorok												
2	Nemzeti etikai és szabályozási engedélyek												
3	Toborzás												
4	Adattisztítás												
	Elemzés és beszámoló												
	Eredmények												

## 7.3 A biztonságosság értékelése és jelentése

Mivel ez egy teljesen megfigyeléses vizsgálat, amely nem tartalmaz további értékeléseket, nincs kockázata annak, hogy a vizsgálati résztvevőknél nemkívánatos esemény lép fel. Ezért nem jelentik a nemkívánatos eseményeket.



## STATISZTIKAI MÓDSZERTAN

### 7.4 A mintaméret meghatározása

Arra törekszünk, hogy legalább 400 kórháztól gyűjtsünk adatokat és arra számítunk, hogy az A csoportba átlagosan kb. 100 beteget toboroznak. Így arra számítunk, hogy 40000 beteg adatait gyűjtjük az A csoportban. Az EuSOS (nem közzétett) másodlagos elemzése bemutatta, hogy a vasoaktív gyógyszerek átlagos alkalmazása 2,7% volt. Feltételezve, hogy ezeknek a gyógyszereknek kisebb aránya inotróp szer, 2%-os vazopresszor használatot becsülünk. Ezen becslés alapján arra számítunk, hogy körülbelül 800 beteg (95 % CI: 745 és 855 beteg között, binominális eloszlást feltételezve) kap majd PVI-t. Arra számítunk, hogy elegendő számú esemény lesz a vazopresszor alkalmazásának lehetséges kockázati tényezőit és a lehetséges kölcsönhatásait feltáró elemzések végzéséhez.

A B csoport esetén 12000 betegből álló mintacsoportot becsülünk (30 beteg a 400 kórház mindegyikéből). Így azt várjuk, hogy a PVI-t kapó betegekből álló teljes minta körülbelül 12800 fős lesz (12000 az A csoportból és 800 beteg az A csoportból, akik PVI-t kaptak és akiknél kitöltötték a CRF2-t). Ennek megfelelő mintának kell lennie, hogy megbízható becsléseket kapjunk a vazopresszorok alkalmazásának időtartamáról és lehetővé tegye a felfüggesztés időzítésével és az összefüggő kimenetekkel kapcsolatos feltáró elemzésekhez.

### 7.5 Tervezett elemzések

#### 7.5.1 Fő elemzések

Az adatbázisok zárásának befejezése előtt részletes statisztikai elemzési tervet írnak és tesznek közzé. Ez egy nagy adatkészletű feltáró vizsgálat, amely önállóan kiválasztott kórházkészleten alapul. Bár a mintavételi eljárásaink jó esélyt adnak arra, hogy minden részt vevő vizsgálóhelyen reprezentatív mintát kapjunk, nem állítjuk, hogy képesek lennénk véletlenszerű mintát venni a részt vevő országok kórházaitól vagy összeségében bármely ország betegeiről reprezentatív mintát készíteni. Így az adatok alapos leírása és grafikus bemutatása az elemzés lényeges módszer lesz, és gyakran elsőbbséget élveznek a következtetési eljárásokkal szemben. Néhány statisztikai modellt alkalmaznak az alapvető paraméterek leírására és becslésére az alábbiak szerint. Összegezzük a betegjellemzőket az átlag, standard deviációk, mediánok, interkvartilis terjedelem és százalékos arányok felhasználásával.

Az A csoport esetén az elsődleges végpontot a PVI-t kapott betegek arányaként összegezzük. Leírjuk továbbá a PVI alkalmazásának eltéréseit a kórházak és országok között. Vegyes hatású logisztikus regressziót alkalmazunk ennek a változatnak a dokumentálására zsugorító becslést (legjobb lineáris torzítatlan becslés) alkalmazva az átlag regressziójának és a hernyódiagram szabályozására.

Az A és B csoport betegeinek adatait felhasználva kétváltozós esélyhányadosok alapján értékeljük a PVI és lehetséges kockázati tényezők kapcsolatát. A többváltozós vegyes hatású regressziót Squeeze Protokoll, 1.11 verzió, Translation into Hungarian for Hungary from English of Squeeze protocol Version 1.11 dated 21st May 2019 . Translation Validated on 03 March 2020.



elfogadható prediktív változók halmazával fogjuk alkalmazni, amely a PVI adásával van leginkább összefüggésben. A regressziós modellben zsugorító módszert (penalizált regresszió, például lasso) alkalmaznak az 1-es típusú hibaarány csökkentése és az összefüggések erősségére vonatkozó túlzott becslések kockázatának csökkentése céljából.

Az A és B csoport betegeinek adatait felhasználva értékeljük a PVI és kórházon belüli halálozás közötti összefüggést, valamint a másodlagos kimeneteket, logisztikus regresszió és egy statisztikai módszerek felhasználásával. Ismét zsugorító módszert alkalmazunk a túlilleszkedés elkerülésére. Leírjuk azt is, hogy ezek a kimenetek hogyan változtak a kórházak és országok között.

Az A és B csoport betegeinek adatait felhasználva ábrázoljuk a vazopresszor alkalmazásának időtartamát Kaplan-Meier görbékkel és értékeljük a világos határértékeket a tartós vazopresszor használat meghatározására. A túlélési elemzés segítségével értékeljük a betegjellemzők (beleértve a társbetegségeket) és a vazopresszor alkalmazás időtartama közötti összefüggést. Összefoglaljuk a szervi működészavarok gyakoriságát a posztoperatív vazopresszor alkalmazásának különböző időtartama és a kapcsolódó mortalitás alapján. Az elemzések célja a megfigyelt összefüggések dokumentálása a jövőbeni randomizált vizsgálatokhoz való tájékoztatás céljából, amelyek megbecsülhetik a vazopresszor alkalmazásának kimenetelre kifejtett hatását.

#### 7.5.2 Alcsoportok azonosítása

Az adatgyűjtés megkezdése előtt szakértői vizsgálatot végzünk, hogy az adatok megtekintése előtt meggyőződjünk az elfogadható alcsoportok rétegzett elemzését. Például külön elemezzük azokat a betegeket, akik sürgősségi műtéten esnek át szepszis miatt. A tervezett elemzések részleteit a közzétételre benyújtandó vizsgálati protokoll tartalmazza.

#### 7.5.3 A hiányzó adatok kezelése vagy a nem megfelelő betegtoborzás kezelése

Kizárjuk a betegeket mindkét csoportból, ha az adataik nem megfelelő minőségűek vagy hiányosak. Hasonlóképpen, kizárjuk azokat a központokat (és minden beteget ezekben a központokban), ahol a toborzott betegek száma nem elegendő. A hiányzó értékek arányát minden változóra külön-külön és a teljes adatkészletre dokumentálni kell. Megvizsgáljuk a hiányzó adatok többszörös beszámíthatóságának szükségességét és alkalmazhatóságát az összegyűjtött végleges adatok alapján és azon lehetséges folyamatok értékelése alapján, amelyeket a megfigyelések hiánya idéz elő.



## 8. ADAT- ÉS MINŐSÉGKEZELÉS

### 8.1 Az adatok minősége

A szponzor felelős a minőségbiztosítási és minőség-ellenőrzési rendszerek írásos SOP-kkal történő végrehajtásáért és fenntartásáért annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálatot elvégezzék és adatokat állítsanak elő, dokumentáljanak (rögzítsenek) és jelentsenek a protokollnak, a GCP-nek és a vonatkozó szabályozási követelményeknek megfelelően. Az adatkezelés minden szakaszában végeznek minőségbiztosítási intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy minden adat megbízható legyen és helyesen legyen feldolgozva, beleértve az írásos SOP-t (minden országban angolul) az adatgyűjtéshez és -bevitelhez, az automatikus konzisztencia ellenőrzésekhez és a NC és helyi PI képzéséhez. A helyi PI képzése az NC felelőssége a vizsgálatot koordináló iroda támogatásával. A helyi PI biztosítja, hogy az adatokat pontosan vigyék be az eCRF-be és azokat rendszeresen ellenőrzik. A helyi PI felelőssége időszakos és véletlenszerű ellenőrzések elvégzése az adatminőség biztosítása érdekében a központjában. A szponzor véletlenszerűen értékeli a központokat annak megerősítésére, hogy nincsenek téves és helytelen adatok az eCRF-ben. Helyszíni monitorozást nem tervez a szponzor.

A szponzor felelős azért, hogy az összes érintett fél részéről beleegyezést szerezzen, biztosítva a közvetlen hozzáférést az összes vizsgálathoz kapcsolódó helyhez, forrásadathoz/dokumentumhoz és lelethez a szponzor általi monitorozás vagy audit, illetve a helyi és külföldi szabályozó hatóságok betekintése esetén. Bármely megállapodást a szponzor és a vizsgálóorvos/intézmény vagy a vizsgálatba bevont egyéb fél között írásban, a protokoll vagy külön megállapodás keretében kell megtenni. A PI és/vagy részt vevő intézmény nem kap díjat vagy pénzügyi kompenzációt a betegtoborzásért.

### 8.2 Adatkezelés és feljegyzések nyilvántartása / archiválása

Az adatokat biztonságos online adatbázisba viszik be, amelyet személyre szabott és bizalmas felhasználónevek és jelszavak védenek, és dokumentálják az adathoz megadásának időpontját és a személyt. Az online adatbázis, eCRF és vonatkozó SOP-k nyelve angol és azokat nem fordítják le a nemzeti nyelvekre. Az adatokat közvetlenül a forrásdokumentumból gyűjtik ki egy kódolt papír alapú CRF-be és másodlagosan írják be az eCRF-be. Az eredeti forrásdokumentumok másolatát egy zárt szekrényben/irodában tárolják, amelyhez csak meghatalmazott személyek férhetnek hozzá a helyi és nemzeti előírásoknak megfelelően. A kiosztott betegazonosító kódot feltáró azonosítható betegadatlapot külön tárolják egy zárt szekrényben/irodában (amely csak meghatalmazott személyek számára hozzáférhető), ezen rögzítik a kórházi eredményeket, biztosítják a hiányzó adatpontokat és lehetővé teszik a nemzeti koordináló vizsgálók, a szponzor, az IRB vagy szabályozó hatóságok esetleges



monitorozási vizitjeit. Az aláírt ICF-eket annak dokumentálására, hogy a besorolás előtt írásos tájékozott beleegyezést adtak a betegek, a fent leírt módon tárolják. Az összes vizsgálati dokumentumot a helyi jogszabályok előírásainak megfelelően archiválják.

A szponzor és a központok karbantartják és frissítik a vizsgálati fődossziét az ICH-GCP E6(R2) irányelvek ajánlása szerint.

### 8.3 Titoktartás, adatvédelem

A betegek bizalmasságának megőrzése érdekében az adatok kódolására a betegazonosító kódot kell használni. A beteg azonosító kódját és az azonosítható betegadatokat összekötő bizalmas dokumentumot külön tárolják egy zárt szekrényben, amely csak meghatalmazott személyek számára hozzáférhető és a megfelelő elektronikus fájlokat személyre szabott és bizalmas felhasználónevek és jelszavak védik. Az eCRF-et a beteg azonosító kódja alapján azonosítják és az nem tartalmaz nevet, kezdőbetűt, születési dátumot vagy helyi kórházi betegszámot; ezért a beteget azonosító adatok nem lesznek közvetlenül elérhetőek az eCRF-ből. Az adatok védelmét kódolással és biztonságos adatbázis használatával garantáljuk, korlátozott hozzáféréssel, egyedi bejelentkezéssel és fokozatos felhasználói jogokkal. Továbbá, csak titkosított adatokat tárolnak központilag. Az adatbázist az Európai Unióban található szerverekre fogják helyezni és az adatok csak az Európai Unió tagállamaiban vagy más országokban található szerverekre továbbíthatók, ahol a személyes adatok védelmének szintjét az Európai Bizottság megfelelőnek találta az Általános Adatvédelmi Rendelet alapján (GDPR, 45. cikk). Közvetlen hozzáférés biztosított az összes vonatkozó vizsgálati információhoz, valamint a forrásadatokhoz/dokumentumokhoz monitorozás, auditálás vagy betekintés céljából a szponzor, nemzeti koordinátorok, IRB vagy szabályozó hatóságok részére. A személyes adatok kezelése megfelel a GCP irányelveinek és szigorúan követi a GDPR törvényi és nemzeti követelményeit. További kérdéseivel forduljon az ESA adatvédelmi képviselőjéhez: [privacy@esahq.org](mailto:privacy@esahq.org) vagy 24, Rue des comédiens 1000 Brussels, Belgium.





## 9. PUBLIKÁCIÓ ÉS TERJESZTÉSI STRATÉGIA

### 9.1 Az eredmények közzététele

A Squeeze és az alvizsgálatainak főbb eredményeit nemzetközi szakmai folyóiratokban teszik közzé és az Euroanaesthesia kongresszuson és nemzeti gyűléseken mutatják be.

A Medical Journal szerkesztőinek nemzetközi bizottságának ajánlása szerint a szerzői jog azokat illeti meg, akik közreműködnek a betegek toborzásában, adatgyűjtésben és -tisztításban, adatelemzésben és -értelmezésben, a kézirat írásában, a nemzeti/helyi támogatási kérelmek benyújtásában ÉS a publikálandó változat végleges jóváhagyásában ÉS aki megállapodás szerint a munka minden szakaszáért felelős, biztosítva, hogy a munka bármely részének pontosságával és integritásával felmerülő kérdést megfelelően megvizsgáltak és megoldottak.

Az SSC tagjai és más, a feltételeket teljesítő, megbízott vizsgálóorvosok (lásd alább) lesznek a közleményeket író csoport tagjai. Az író csoport tagjai és a „Squeeze vizsgálóorvosok” a Squeeze vizsgálat adataiból származó közlemények szerzői. A kézirat benyújtásakor a levelezésért felelős szerző a csoport nevét „Squeeze vizsgálóorvosok”-ként határozza meg. A Medical Journal szerkesztőinek nemzetközi bizottságának ajánlása szerint a cikkírók sora azonosítja, hogy közvetlenül ki felelős a kéziratért, és a MEDLINE felsorolja azokat a szerzőket és munkatársakat, akik a cikkírók sorában szerepelnek. Annak biztosítása érdekében, hogy a MEDLINE felsorolja az egyes közreműködő csoporttagok neveit, a cikkírók sorához csatolni kell egy jegyzetet, amely kijelenti, hogy az egyes nevek máshol szerepelnek a közleményben és ezek a nevek közreműködő személyeket jelölik. A helyi PI-t megkéri, hogy nyújtsa be az intézményükben aktívan részt vevő személyek nevét a vizsgálat végét bejelentő adatlapon.

A nemzetközi gyűléseken való megjelenés az SSC tagjaira vagy küldötteikre korlátozódik. A nemzeti koordinátorok az SC és a szponzor jóváhagyása után jogosultak a nemzeti gyűléseken történő megjelenésre. Az ESA Klinikai Vizsgálati Hálózatát minden közleményben és előadáson meg kell említeni.

### 9.2 Másodlagos elemzések és adatmegosztás

Az összesített eredmények közzététele után a központoknak lehetőségük van a saját adataik felhasználását helyi bemutatásra vagy közzétételre. Az adatok másolatának közzététele nem engedélyezett.

Az álneves összesített adatkészlet külön kérésre rendelkezésre bocsátható az SSC-hez benyújtott részletes vizsgálati javaslat (beleértve a szerzői szabályokat) alapján. Csak a munkatársak férhetnek hozzá a vizsgálati adatokhoz. Az esetleges másodlagos elemzések végleges jóváhagyása az SC-n múlik. A közlemény benyújtása előtt az összesített adatokól származó értekezéseket áttekinti az SC, amely



szintén kérhet felülvizsgálatot. Az összesített adatkészletből származó közlemények szerzői joga magában foglalja a „Squeeze vizsgálóorvosok” csoportnevet a cikkírók sorában, egyértelműen utalva arra, hogy az egyes nevek a cikkben máshol találhatóak. Az átláthatóság érdekében az eredeti cikkekre a másodlagos elemzések minden cikkében hivatkozni kell.

Az egyedi szintű meta-analízisekhez szükséges adatmegosztási kérelmeket a szponzornak és a SC-nek kell címezni.

A vizsgálat szponzora (ESA CTN) az álneves összesített adatokat használhatja belső elemzésekhez és oktatási célokra.

## **10. SZPONZORÁLÁS ÉS TÁMOGATÁS**

A Squeeze vizsgálatot az Európai Aneszteziológiai Társaság Klinikai Vizsgálati Hálózata (ESA CTN) támogatja. A vizsgálat nemzeti vagy helyi megvalósításának finanszírozását célzó nemzeti vagy helyi támogatás benyújtása szponzor és a SSC előzetes írásos jóváhagyása alapján lehetséges. Az SSC tagjai kijelentik, hogy nincs összeférhetlenségük (az összeférhetlenségről szóló nyilatkozatot minden SC tag aláírja és azt a szponzor megőrzi).

## **11. BIZTOSÍTÁS**

A Squeeze egy minimális kockázatú, megfigyeléses vizsgálat. Biztosításra lehet szükség a helyi vizsgálatvezető és az illetékes intézményi jogi osztály közötti egyéni megállapodás alapján. Az ESA rendelkezik közösségi felelősségbiztosítással, amely lefedi az ESA, mint szponzor jogi felelősségét az ESA kutatáskezelés során esetlegesen a vizsgálati résztvevőket ért károsodás esetére. Ez semmilyen módon nem érinti a központ felelősségét az alkalmazottak klinikai gondatlanságáért.



## 12. IRODALOMJEGYZÉK

1. Moonesinghe SR, Wong DJ, Farmer L, Sawyer R, Myles PS, Harris SK. SNAP-2 EPICCS: the second Sprint National Anaesthesia Project—Epidemiology of Critical Care after Surgery: protocol for an international observational cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017690.
2. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries. *BJA Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-609.
3. Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *Bmj*. 2009;338:b866.
4. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts H-L, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *The Lancet*. 2018;391(10130):1589-1598.
5. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *The Lancet*. 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61148-9
6. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174. doi:10.1186/s13054-018-2102-1
7. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with Vasoplegic shock after cardiac SurgeryThe VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2017;126(1):85-93.
8. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2018;120(5). doi:10.1016/j.bja.2018.02.007
9. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measur. *Eur J Anaesthesiol*. 2015. doi:10.1097/EJA.000000000000118



CRF1 – mindenki az A csoportból

CRF2 – mindenki, aki posztoperatív vazopresszor infúziót kapott = néhányan az A, mindenki a B csoportból.