



# Postoperative vasopressor usage: a prospective international observational study

## 'SQUEEZE'

### Protocollo

Titolo dello Studio	Squeeze
Tipo di Ricerca:	Studio Multicentrico di Coorte
ClinicalTrials.gov ID	NCT03805230
Sponsor:	European Society of Anaesthesiology (ESA) Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium Phone: +32 2 743 3290 E-mail: <a href="mailto:research@esahq.org">research@esahq.org</a>
Investigatori Principali:	Dr Ib Jammer Bergen, Norway  Dr Ben Creagh-Brown Guildford, UK



#### ACCESSO AI DOCUMENTI DI RICERCA

Le informazioni contenute in questo documento sono confidenziali e di proprietà della European Society of Anaesthesiology, Rue des Comédiens 24, 1000 Bruxelles, Belgio. Le informazioni non possono, in toto o in parte, essere trasmesse, riprodotte, pubblicate o divulgate a terzi oltre alle Autorità Etiche competenti per la ricerca e alle autorità regolamentari senza previa autorizzazione scritta dello sponsor, salvo nella misura necessaria per ottenere il consenso informato da parte di coloro che parteciperanno allo studio.



## Modulo Firme del Protocollo

<b>Investigatori Principali</b>		
<b>Nome</b>	<b>Firma</b>	<b>Data</b>
Ib Jammer, Bergen		
Ben Creagh-Brown, Guildford		
<b>Study Steering Committee (SSC), compresi i Co-ClIs</b>		
<b>Nome</b>	<b>Firma</b>	<b>Data</b>
Professor Lui Forni, Guildford		
Professor Ramani Moonesinghe, London		
Hannah Wunsch, Toronto		
Anil Gupta, Sweden		
<b>Statistico dello Studio</b>		
<b>Nome</b>	<b>Firma</b>	<b>Data</b>
Peter Martin, London		
<b>Sponsor</b>		
<b>Nome</b>	<b>Firma</b>	<b>Data</b>
Pierre Harlet Research and Clinical Trial Coordinator – Research Team Leader European Society of Anaesthesiology 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium		

## TABELLA DEI CONTENUTI



1.	SPONSORIZZAZIONE .....	9
2.	ASPETTI ETICI E DI REGOLAMENTAZIONE.....	10
2.1	Condotta Etica dello Studio .....	10
2.2	Definizione dei Rischi.....	10
2.3	Institutional Review Board (IRB) o equivalenti.....	10
2.4	Informazioni al Partecipante e Consenso Informato .....	10
2.5	Privacy dei Partecipanti.....	11
2.6	Aspetti Internazionali. ....	12
2.7	Fine anticipata dello Studio.....	12
2.8	Emendamenti, Modifiche.....	12
3.	INTRODUZIONE.....	14
3.1	Background.....	14
3.2	Razionale dello Studio. ....	15
3.3	Dati pilota- 1 .....	15
3.4	Dati pilota- 2 .....	16
4.	OBIETTIVI E SCOPI DELLO STUDIO.....	17
4.1	Definizioni .....	17
4.2	Interrogativi dello Studio.....	18
4.3	Obiettivi dello Studio.....	18
5.	DISEGNO DELLO STUDIO .....	18
5.1	Tipologia di ricerca e Disegno generale dello studio .....	18
6.	POPOLAZIONE DELLO STUDIO .....	19
6.1	Coorte A.....	19
	Criteri d'inclusione .....	19
	Criteri d'esclusione .....	19
6.2	Coorte B.....	19
	Criteri d'inclusione.....	19
	Squeeze protocol, Version 1.11 dated 21 <sup>st</sup> May 2019	Pag 4 di 33
	Criteri d'esclusione .....	19



6.3	Screening e Reclutamento.....	20
7.	VALUTAZIONI.....	20
7.1	Valutazione dell'endpoint primario.....	21
7.2	Valutazione degli endpoint/outcome secondari.....	22
7.3	Dati.....	22
7.4	Valutazione degli endpoint aggiuntivi.....	22
7.5	Studi traslazionali.....	22
7.6	Metodi per ridurre i bias.....	23
8.	LOGISTICA DELLO STUDIO.....	24
8.1	Centri di Studio e ruolo dei Coordinatori Nazionali(NC) e Investigatori Principali locali (PI)	24
8.2	Timeline dello studio.....	25
8.3	Valutazione della sicurezza e incident reporting.....	25
	METODOLOGIA STATISTICA.....	26
8.4	Sample size.....	26
8.5	Analisi programmate.....	26
9.	GESTIONE E QUALITA' DEI DATI.....	27
9.1	Qualità dei dati.....	27
9.2	Gestione ed archiviazione dei dati.....	28
9.3	Protezione dei dati personali.....	28
10.	REGOLE DI PUBBLICAZIONE.....	30
10.1	Pubblicazione dei risultati.....	30
10.2	Analisi secondarie.....	30
11.	FINANZIAMENTO E SUPPORTO.....	31
12.	ASSICURAZIONE.....	31
13.	BIBLIOGRAFIA.....	32





## SOMMARIO

<b>TITOLO:</b>	Postoperative vasopressor usage: a prospective international observational study
<b>Titolo breve:</b>	Squeeze
<b>CTGOV ID</b>	
<b>Versione/Data:</b>	1.11 (definitivo) / 21 Maggio 2019
<b>Disegno:</b>	IStudio osservazionale prospettico internazionale
<b>Background e Razionale:</b>	<p>L'ipotensione postoperatoria è un evento comune a seguito di un importante intervento di chirurgia non cardiaca. La ricezione di farmaci vasopressori dopo l'intervento è considerata un indicatore surrogato di importante vasodilatazione. L'incidenza della terapia postoperatoria con vasopressori non è mai stata descritta.</p> <p>Vi sono prove aneddotiche riguardanti differenze sostanziali nella gestione dell'ipotensione postoperatoria tra centri, paesi e continenti diversi. Ipotizziamo che ci sia una differenza nell'incidenza di disfunzione d'organo, di utilizzo del supporto d'organo e degli outcome clinici in pazienti trattati con terapia vasopressoria nel post-operatorio.</p>
<b>Obiettivi:</b>	<p>Determinare la proporzione di pazienti che riceve vasopressori nel postoperatorio e l'incidenza della disfunzione d'organo, nonché gli outcome clinici in questi pazienti.</p> <p>Identificare quei fattori (paziente, condizione clinica, tipo di chirurgia e gestione intraoperatoria), che sono associati alla ricezione di farmaci vasopressori nel post-operatorio.</p>
<b>Outcomes:</b>	Outcome primario: prevalenza dell'uso postoperatorio di vasopressori in una popolazione di chirurgia non cardiaca
<b>Criteri di Inclusione/ Esclusione:</b>	<p>Inclusione: pazienti adulti sottoposti a chirurgia non cardiaca.</p> <p>Esclusione: chirurgia cardiotoracica, ostetrica e day surgery.</p>



<b>Numero di Partecipanti</b>	"Convenience sample" di circa 40.000 pazienti per la coorte A, 12.800 pazienti per la coorte B.
<b>Durata e tempistiche dello Studio</b>	Autunno 2018: sondaggio elettronico sulla pratica clinica corrente e pubblicizzazione dello studi. Primavera - Autunno 2019: reclutamento di potenziali investigatori. Avvio delle procedure di approvazione etica nazionale. Dalla primavera 2020: avvio dell'arruolamento dei pazienti per la coorte A e B. Dalla primavera 2021: analisi dei dati e scrittura manoscritto. Fine del 2021: sottomissione del manoscritto principale





## Abbreviazioni

AUC	Area under the curve
CI	Confidence interval(s)
CRF	Case report Form
eCRF	Electronic Case Report Form
CTN	Clinical Trial Network
EPCO	European Perioperative Clinical Outcome definitions
ESA	European Society of Anaesthesiology
EuSOS	European Surgical Outcome Study
ICH-GCP	International Council for Harmonisation - Good Clinical Practice
ICF	Informed Consent Form
ICU	Intensive care unit
IRB	Internal review board
NC	National Coordinator
OR	Odds ratio
PI	Principal Investigator
ROC	Receiver operating characteristics (curve)
RR	Relative risk
SAE	Serious adverse event
SOP	Standard operational procedure
SSC	Study steering committee
MAP	Mean Arterial Pressure



## 1. SPONSORIZZAZIONE

Squeeze è sponsorizzato da un grant della European Society of Anaesthesiology - Clinical Trial Network (ESA CTN). L'obiettivo dell'ESA CTN è fornire un'infrastruttura per la ricerca clinica nei campi dell'anestesia, del dolore, della medicina intensiva e della medicina d'emergenza mediante studi collaborativi europei internazionali.

La rete di sperimentazione clinica della Società europea di anesthesiologia può essere contattata tramite:

Pierre Harlet, coordinatore dello studio

Dipartimento di ricerca dell'ESA

Società europea di anesthesiologia

Rue des Comédiens 24

1000 Bruxelles, Belgio

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. ASPETTI ETICI E DI REGOLAMENTAZIONE**

### **2.1 Condotta Etica dello Studio**

Lo Studio sarà condotto in conformità al protocollo di ricerca e ai principi enunciati nella versione attuale della Dichiarazione di Helsinki (emendamento 2013) da parte della World Medical Association e delle linee guida ICH-GCP E6 (R2). Se necessario, saranno seguiti i requisiti specifici delle autorità nazionali e locali.

### **2.2 Definizione dei Rischi**

Squeeze è uno studio prospettico di coorte che raccoglie dati clinici di pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca. Non sono previsti interventi correlati allo studio e tutti i pazienti riceveranno cure di routine secondo gli standard stabiliti in ogni Centro. Alcuni paesi potrebbero scegliere di aggiungere a questo studio ulteriori valutazioni sull'outcome del paziente, o una raccolta di campioni biologici o valutazioni fisiologiche per aggiungervi aspetti traslazionali - i dettagli di tali studi saranno forniti al di fuori di questo protocollo principale.

### **2.3 Institutional Review Board (IRB) o equivalenti**

In tutti i casi, prima dell'inizio dello studio, l'investigatore principale locale (PI) presso ciascun centro deve collaborare con il coordinatore nazionale (NC) e assicurarsi di aver adottato le misure appropriate per ottenere l'autorizzazione dagli organismi nazionali / regionali / locali competenti per consentire una condotta di studio appropriata. Nessuna modifica sostanziale sarà apportata al protocollo senza previa approvazione dell'IRB, salvo ove necessario per eliminare i rischi immediati per i partecipanti allo studio.

### **2.4 Informazioni al Partecipante e Consenso Informato**

Vi possono essere tre differenti approcci:

1. Questo studio può essere considerato come una ricerca che richiede il consenso informato del singolo paziente.
2. In alcuni paesi può essere possibile ottenere una deroga al consenso del paziente da parte di un'autorità regolatoria preposta.
3. In alcuni paesi può essere considerato che, poiché non vi è alcun intervento clinico e vengono raccolti dati clinici di routine, e solo i dati completamente pseudoanonimizzati verranno analizzati, lo studio può essere condotto senza necessità di ottenere consenso informato.

L'SSC ritiene che l'approccio ideale sia la deroga al consenso informato (punto 2, sopra) perché riduce al minimo il rischio di bias di selezione. Questo approccio è stato utilizzato nello studio nazionale SNAP-2 e nell'International Surgical Outcomes Study.

I pazienti più a rischio di ricevere farmaci vasopressori sono probabilmente caratterizzati da una condizione clinica peggiore, probabilmente con delirio,



o con necessità di essere sottoposti ad intervento chirurgico di emergenza, tutte condizioni che rendono difficile il reperimento del consenso informato. Pertanto, richiedendo il CI di ogni paziente potremmo sistematicamente escludere i pazienti di maggiore interesse e minare la generalizzabilità delle nostre scoperte. Differenze significative tra partecipanti e non possono minacciare la validità dei risultati degli studi osservazionali. Le procedure di consenso e di informazione ai pazienti saranno condotte in conformità con le norme etiche locali. Se applicabile (punto 1, sopra), il consenso informato dei pazienti sarà ricercato come segue: prima dell'intervento, ai pazienti verrà presentato il modulo di informazioni approvato dall'IRB fornendo tempo e informazioni sufficienti a prendere una decisione informata sulla loro partecipazione allo studio, cioè spiegare la natura dello studio, il suo scopo, le procedure, la durata prevista, i potenziali rischi e benefici e qualsiasi disagio che la partecipazione può causare. Ogni partecipante sarà informato che la partecipazione è volontaria e che può ritirarsi in qualsiasi momento e senza fornire motivazioni, che il ritiro del consenso non influirà sulla sua successiva assistenza e che non verranno raccolti ulteriori dati, mentre quelli già raccolti, saranno pseudoanonimizzati e utilizzati per le analisi. Il partecipante verrà informato che le sue cartelle cliniche saranno esaminate da personale autorizzato diverso dai loro medici curanti. Il partecipante leggerà e prenderà in considerazione l'informativa e avrà l'opportunità di porre domande prima di firmare e datare il Modulo di Consenso Informato e riceverà una copia del documento firmato. I pazienti confermeranno che è stato dato loro tempo sufficiente per prendere una decisione appropriata. L'ICF deve inoltre essere firmato e datato dall'investigatore (o delegato) e verrà conservato come parte dei dati dello studio.

Lo sponsor fornisce modelli di Informativa per il paziente e Modulo di Consenso Informato del partecipante.

## **2.5 Privacy dei Partecipanti**

Lo sperimentatore sostiene il diritto alla privacy del partecipante e si attiene alle leggi sulla privacy vigenti. Nello specifico, l'anonimato dei partecipanti sarà garantito quando verranno presentati i dati a congressi o verranno pubblicati su riviste scientifiche.

Le informazioni cliniche ottenute mediante questo studio sono considerate riservate e la loro divulgazione a terzi è vietata. La riservatezza sarà ulteriormente garantita utilizzando un codice numerico di identificazione del soggetto; solo i dati pseudoanonimizzati saranno registrati nel database centrale.

Ai fini della verifica dei dati, i rappresentanti autorizzati dallo sponsor o da un comitato etico possono richiedere l'accesso diretto a parti delle cartelle cliniche rilevanti per lo studio, inclusa la storia clinica dei partecipanti.



## **2.6 Aspetti Internazionali**

Questo studio permetterà ai Ricercatori di ogni Stato di esprimere l'interesse per la partecipazione, dimostrando allo SSC e all'ESA di avere la capacità di condurre lo studio in conformità con gli standard appropriati e di campionare una popolazione rappresentativa di diversi ospedali all'interno del loro Stato. Tuttavia, poiché questo studio è finanziato e supportato da un'organizzazione europea, la priorità è considerare gli ambienti sanitari più simili all'Europa (pur riconoscendo che all'interno dell'Europa stessa esiste un certo grado di variabilità. Verranno analizzati e riportati nel manoscritto principale i dati dei pazienti provenienti di tutti i paesi della Comunità Europea (47 Stati membri), Canada e Stati Uniti, Australia e Nuova Zelanda. Le informazioni provenienti dagli altri continenti (Africa, Asia e Sud America) saranno registrate separatamente per evitare di analizzare insieme ambienti sanitari incomparabili. Ad esempio, confrontando i pazienti arruolati nello Studio di Outcome Chirurgico Africano (ASOS4) con quelli nello Studio di Outcome Chirurgico in Europa (EuSOS) si evidenziano grandi differenze. A livello nazionale, i dati verranno confrontati ponendo l'attenzione sui limiti intrinseci dell'analisi stessa, tra cui le differenze tra i vari stati per quanto riguarda i modelli di patologia chirurgica e di background genetico e le differenze tra i vari sistemi sanitari nazionali. Verranno effettuati confronti tra paesi suddivisi per stato di reddito (alto / medio / basso reddito, secondo worldbank.org) pur sapendo che ci sono limitazioni anche significative in questa metodologia. Se si dimostrerà un interesse sufficiente da un continente con un coordinatore nazionale adeguatamente qualificato che desidera coordinare l'attività nella propria regione, lo SSC e l'ESA valuteranno questa proposta e ciò potrebbe comportare un'analisi dei dati e la produzione di unun manoscritto distinti.

## **2.7 Fine anticipata dello studio**

Trattandosi di uno studio osservazionale, la conclusione prematura dello studio derivante da problemi di carattere etico o di sicurezza, è estremamente improbabile. In caso di reclutamento di un numero insufficiente di partecipanti, il periodo di studio può essere esteso per raggiungere la dimensione del campione calcolato di 40.000 pazienti.

## **2.8 Emendamenti, Modifiche**

Solo lo SSC o le persone delegate dal SSC hanno il diritto di modificare il protocollo. I Coordinatori nazionali (NC) e i Principal Investigators (PI) locali riceveranno una notifica tempestiva delle modifiche e dovranno presentare gli emendamenti a livello locale. La documentazione scritta dell'emendamento verrà fornita allo sponsor e le modifiche sostanziali del protocollo saranno applicate solo dopo le necessarie approvazioni locali. In considerazione della natura osservazionale dello studio, la necessità di deviazioni dal protocollo per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere di soggetti umani senza la previa approvazione dello sponsor e dell'IRB appare remota.

Tali deviazioni devono essere documentate e comunicate allo sponsor e all'IRB il prima possibile.



### 3. INTRODUZIONE

#### 3.1 Background

##### ***Ipotensione Postoperatoria***

L'ipotensione postoperatoria è un evento comune a seguito di un intervento di chirurgia non-cardiaca. I medici valutano di routine i pazienti per determinarne le cause e avviare una terapia appropriata.

L'ipotensione postoperatoria è comunemente dovuta a una combinazione tra diminuzione del precarico (tipicamente secondaria ad ipovolemia relativa, potenzialmente da sanguinamento o ridistribuzione volumica) e diminuzione del postcarico. Meno comunemente può esserci una compromissione della contrattilità cardiaca. La diminuzione del postcarico, altrimenti nota come vasodilatazione, è frequentemente dovuta ad effetti farmacologici, anestesia neuroassiale o infiammazione sistemica e può essere refrattaria al trattamento e prolungata nel tempo.<sup>6</sup>

##### ***Vasoplegia e infusione di vasopressori***

Non è noto se la vasoplegia sia un estremo dello spettro della vasodilatazione o se sia un'entità fisiopatologicamente distinta rappresentante un fallimento incontrollato dell'omeostasi vascolare. Sebbene sia più comune dopo cardiocirurgia, essa si verifica anche dopo un intervento di chirurgia non cardiaca, in particolare in caso di sanguinamento e trasfusioni massive. La gittata cardiaca spesso non viene misurata dopo l'intervento ma, quando misurata, la vasoplegia postoperatoria è caratterizzata da basse resistenze vascolari sistemiche, in presenza di una gittata cardiaca normale o elevata.

Quando l'ipovolemia viene esclusa come fattore principale contribuente all'ipotensione attraverso la somministrazione di liquidi per via endovenosa, è frequente l'uso di farmaci vasopressori (o vasocostrittori) per contrastare la vasodilatazione. La somministrazione a boli refrattari di farmaci a breve durata d'azione ha evidenti svantaggi e quindi molti medici ne prediligono l'infusione continua. L'anestesia epidurale è causa di una importante vasodilatazione e ciò viene comunemente contrastato attraverso l'infusione di vasopressori a basse dosi.

I pazienti che, nel post-operatorio, ricevono dosi più elevate di vasopressori per mantenere un'adeguata pressione arteriosa media (MAP) possono essere ragionevolmente descritti come soggetti a vasoplegia postoperatoria. La principale limitazione di questa definizione è che ciò necessita di escludere la presenza di ipovolemia - tuttavia non esiste un metodo assoluto per questo scopo. Ai fini di questo studio, la ricezione di un'infusione di vasopressori è considerata un indicatore surrogato di vasodilatazione. In alcuni Ospedali, l'uso di vasopressori nel periodo postoperatorio per sostenere la pressione arteriosa in seguito all'ottimizzazione della volemia è prassi comune. L'incidenza della somministrazione di farmaci vasopressori postoperatori (PVI) non è mai stata descritta.



### 3.2 Razionale dello Studio

Vi sono evidenze di differenze sostanziali nella gestione dell'ipotensione postoperatoria tra centri, paesi e continenti diversi. Le differenze riguardano sia la valutazione (portata cardiaca e monitoraggio invasivo), l'ambiente (unità di cura postoperatoria, ICU) e la gestione (uso e scelta di fluidi e vasopressori / inotropi). Ipotizziamo che ci sia anche una variazione nell'incidenza della disfunzione d'organo correlata all'ipotensione, nell'utilizzo del supporto d'organo e negli outcome clinici inclusa la durata del ricovero e la mortalità. A differenza dello shock settico, non c'è una definizione unanime della vasoplegia postoperatoria. La ricezione di qualsiasi quantità di vasopressore fornirebbe una definizione dicotomica oggettiva, ma una limitazione sarebbe l'incapacità di differenziare i gradi di vasodilatazione. L'uso di una dose soglia di vasopressore per definire la presenza di vasoplegia è tuttavia arbitrario. Vi sono diversi studi riguardanti l'utilizzo di vasopressori per il trattamento della vasoplegia postoperatoria in pazienti cardiocirurgici, in questo studio intendiamo raccogliere dati per strutturare la progettazione di studi futuri in chirurgia non cardiaca.

### 3.3 Dati Pilota - 1

Lo studio European Surgical Outcomes (EuSOS) è stato pubblicato su Lancet nel 2012 con il titolo "Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study". I dati sono stati raccolti su 46.539 pazienti, inclusi 3599 sottoposti a trattamento postoperatorio in un'unità di terapia intensiva. Il Case Report Form di EuSOS includeva dati sull'uso postoperatorio di vasopressori (e inotropi) che non sono stati analizzati o pubblicati. Ottenuti i permessi, abbiamo eseguito un'analisi secondaria di questi dati e dimostrato che il 2,7% dei pazienti ha ricevuto un vasopressore o un inotropo entro 24 ore dall'intervento; le differenze tra i paesi sono tuttavia considerevoli (da 0,0 a 6,3%); Il 75% di questi pazienti è stato ricoverato in terapia intensiva; e la più comune sostanza vasoattiva utilizzata era la noradrenalina.

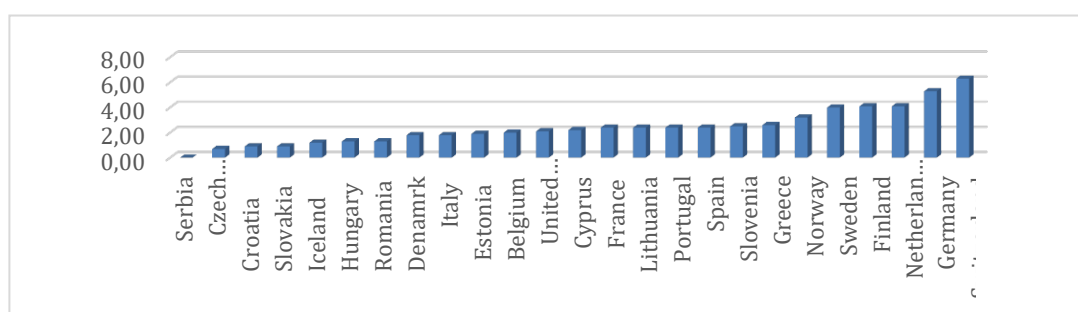


Figura 1: Analisi secondaria non pubblicata dell'EuSOS. Ricezione di vasopressori od inotropi nelle prime 24 ore post-operatorie.



### 3.4 Dati Pilota - 2

Tra luglio 2018 e febbraio 2019, abbiamo invitato rispettivamente tutti i membri dell'ESA e dell'ESICM a partecipare ad un "micro-sondaggio" che ha posto cinque domande molto brevi.

Abbiamo ricevuto 2052 risposte complete da 102 paesi:

- Gli intervistati hanno dichiarato che il 22% frequentemente e il 58% occasionalmente tratta pazienti che ricevono infusioni di vasopressori postoperatori. Il 20% degli intervistati lo considera un evento raro.
- I vasopressori usati più spesso, in ordine decrescente di frequenza, sono noradrenalina / norepinefrina e fenilefrina.





## 4. OBIETTIVI E SCOPI DELLO STUDIO

### 4.1 Definizioni

Definizione: L'infusione postoperatoria di vasopressori (PVI) è definita come l'infusione endovenosa continua di un farmaco con effetto prevalentemente vasocostrittore (vasopressore). Pertanto, viene esclusa la somministrazione di boli endovenosi e l'infusione di un farmaco prevalentemente inotropo positivo (senza effetto vasopressore concomitante). Inoltre, non siamo interessati alle infusioni di vasopressori utilizzati intraoperatoriamente per contrastare l'effetto dell'anestesia e, poiché questo effetto può richiedere tempo per risolversi, verrà esclusa qualsiasi infusione di vasopressore nella prima ora successiva all'intervento - a meno che non continui almeno per un'altra ora. Anche le infusioni di vasopressori iniziate più di 24 ore dopo la fine dell'intervento sono escluse dallo studio. Le infusioni di vasopressori che iniziano prima dell'intervento saranno incluse solo se soddisfano i criteri sopra indicati.

#### Farmaci vasoattivi a seconda dell'effetto predominante

Vasopressori	Non prevalentemente vasopressori
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dopamina</li><li>• Epinephrina (Adrenalina)</li><li>• Metaraminolo</li><li>• Norepinephrina (Noradrenalina)</li><li>• Phenylephrina</li><li>• Vasopressina or Terlipressina</li><li>• Akrinor®</li><li>• Angiotensina II</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atropina</li><li>• Dobutamina</li><li>• Ephedrina</li><li>• Etilefrina</li><li>• Glicopirronio</li><li>• Nitrati</li><li>• Milrinone</li></ul>

Tabella 1: Classificazione dei farmaci vasoattivi. Si consideri che diversi farmaci possono avere azioni miste.



#### 4.2 Interrogativi dello studio

- Quale percentuale di pazienti riceve PVI?
- Considerando questi pazienti:
  - Qual è l'incidenza della disfunzione d'organo e quali sono gli outcome associati?
  - Vi sono differenze di incidenza nei diversi ambienti sanitari?
  - Quali sono i fattori (paziente, comorbidità, chirurgia e gestione anestesiological intraoperatoria) associati con la ricezione di farmaci vasopressori post-operatori?
- Nella gestione dei pazienti con PVI, c'è una variazione nella pratica clinica tra diversi pazienti, ospedali e paesi?
  - Queste variazioni sono associate con diversi outcome clinici?
- Qual è l'impatto economico sulla salute associato alla PVI?

#### 4.3 Obiettivi dello Studio

- Determinare le caratteristiche associate alla ricezione di PVI - paziente, condizione clinica, chirurgia e gestione anestesiological intraoperatoria.
- Caratterizzare la variabilità all'interno dei differenti ambienti sanitari e ospedali (ma non tra professionisti) nell'uso di PVI.
- Nei pazienti che ricevono PVI, determinare la dose e la durata della terapia e gli outcome clinici.

### 5. DISEGNO DELLO STUDIO

#### 5.1 Tipologia di ricerca e disegno generale dello studio

Squeeze è uno studio di coorte prospettico, internazionale, multicentrico.



## 6. POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Verranno reclutate due coorti di pazienti

### 6.1 Coorte A

La coorte A includerà tutti i pazienti ammessi negli Ospedali partecipanti durante 7 giorni consecutivi, rispettando i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

<b>Criteri di Inclusione</b>	<b>Criteri di Esclusione</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Paziente sottoposto ad intervento chirurgico (in elezione o in regime d'urgenza)</li><li>2. Ricovero post-operatorio di almeno 24 ore (no day surgery)</li><li>3. Età maggiore o uguale a 18 anni il giorno dell'intervento</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Cardiochirurgia</li><li>2. Chirurgia ostetrica</li><li>3. Chirurgia trapiantologica</li><li>4. Infusione preoperatoria di lunga durata di farmaci vasoattivi (ad es. epoprostenolo, prostacicline)</li><li>5. Supporto circolatorio meccanico: dispositivi di assistenza ventricolare, contropulsatore aortico, cuore artificiale o simili</li><li>6. Paziente già arruolato nello studio Squeeze</li></ol>

### 6.2 Coorte B

La coorte B includerà 30 pazienti sequenziali con un criterio di inclusione aggiuntivo

<b>Criterio di Inclusione</b>	<b>Criterio di Esclusione</b>
<p>– 1. Infusione di vasopressori nel post-operatorio (PVI) – come definito in precedenza</p>	





## **7.1 Valutazione dell'endpoint primario**

Coorte A:

Per la Coorte A l'endpoint primario è la ricezione di PVI.

Coorte B:

L'endpoint primario sarà l'exitus intraospedaliero, valutata al 30° giorno post-operatorio



## 7.2 Valutazione degli Outcomes/Endpoint secondari

Per tutti i pazienti, gli outcomes secondari includono disfunzione d'organo, durata del ricovero in ospedale e durata della degenza in terapia intensiva. Questi sono registrati in CRF1.

Valutazione dei fattori di rischio e altre caratteristiche del paziente:

- Valutazione dei fattori (paziente, condizione clinica, chirurgia, anestesia) che potenzialmente predispongono al PVI - dettagliati in CRF1 nell'appendice (tutti da Coorte A).
- Descrizione della popolazione che riceve vasopressori (alcuni da A, tutti da B), dettagliati nella CRF2 nell'appendice, inclusi il tipo di vasopressore utilizzato, la dose prescritta e la durata.

Non verranno condotti ulteriori test, esami o valutazioni. Questi dati verranno ricavati dal controllo delle cartelle cliniche relative al ricovero. Essendo uno studio pragmatico, raccoglieremo i dati di endpoint/outcome dando priorità alla facilità di raccolta e all'oggettività dei dati; ad esempio, anche se saremmo interessati a conoscere il tipo di complicanze polmonari postoperatorie, definite secondo le definizioni EPCO, è più facile per l'investigatore locale accertare se il paziente è sottoposto a "ventilazione meccanica invasiva / NIV / entrambi / nessuno".

## 7.3 Dati

Per il successo dello studio, sarà necessario ottenere dei dati di alta qualità. Abbiamo selezionato solo alcuni dati fondamentali al fine di non scoraggiare la partecipazione a causa di un carico eccessivo di dati da raccogliere. Il National Coordinator (NC) può richiedere l'aggiunta di un numero limitato di dati. Tutti i dati aggiuntivi devono essere discussi e valutati con l'SSC.

I dati relativi alle informazioni di ogni centro saranno raccolti all'inizio dello studio (Centro secondario / terziario, Numero di sale operatorie e numero e livello dei letti di terapia intensiva)

## 7.4 Valutazione degli endpoints aggiuntivi

In alcuni paesi l'NC, insieme allo SSC, potrà concordare di raccogliere dati relativi ad ulteriori endpoint, in questo caso verrà scritto un protocollo specifico per ogni paese. Ad esempio, nel Regno Unito avremo i seguenti endpoint aggiuntivi:

- Mortalità a lungo termine: stato vitale fino a 5 anni dopo l'intervento, ottenuto tramite il database centrale del NHS.

## 7.5 Studi Translazionali

I NC sono incoraggiati a valutare l'aggiunta della raccolta di campioni biologici o di valutazioni fisiologiche a uno o più centri nel loro paese. L'SSC prenderà in considerazione tutte le richieste e potenzialmente sosterrà le richieste di fondi aggiuntivi per facilitare lo sviluppo di tali studi.



Sarà autorizzata la presenza di Centri che perseguono ulteriori obiettivi oltre a quelli di Squeeze, e che raccolgono dati aggiuntivi condividendo parte di essi con Squeeze, solo alle seguenti condizioni: nomina di uno sponsor separato (ad es. Diverso dall'ESA), approvazione etica separata, consenso informato separato, gestione dei dati indipendente e approvazione di una proposta di studio dettagliata da parte del CSD. Lo sponsor e lo SSC hanno il diritto di porre il veto. Per trasparenza, il manoscritto originale dovrà essere citato in tutti gli articoli con analisi aggiuntive. Le regole di pubblicazione per i manoscritti derivate da tali studi aggiuntivi devono essere presentate allo Sponsor e al CPS insieme alla proposta di studio.

#### **7.6 Metodi per minimizzare i bias**

Il bias di selezione verrà ridotto attraverso i processi di rinuncia al consenso ove applicabile e tramite il breve periodo di raccolta dei dati per la coorte A, proprio consentire agli ospedali partecipanti di raccogliere dati su tutti i pazienti idonei entro la settimana di raccolta, con buone possibilità di ottenere un campione rappresentativo. L'information bias verrà limitato attraverso l'uso di una CRF con definizioni chiaramente specificate. Un piano di analisi statistica prestabilito garantirà che l'incidenza dell'errore di Tipo 1 attraverso molteplici test di ipotesi sia minimizzata e controllata.



## 8. LOGISTICA DELLO STUDIO

### 8.1 Centri di Studio e ruolo del National Coordinator (NC) e dei Principal Investigators locali (PI)

Miriamo a reclutare il maggior numero possibile di centri da paesi a reddito medio-alto e ad avere almeno 20 paesi partecipanti. All'interno di ogni paese, mireremo a reclutare il maggior numero di centri possibile. Il numero di centri varierà inevitabilmente in base al paese. L'NC esaminerà i potenziali ospedali partecipanti per garantire che siano in grado di raccogliere i dati necessari. Ogni centro dovrebbe raccogliere dati consecutivi da tutti i pazienti durante un periodo di sette giorni, seguito da 30 pazienti successivi che ricevono vasopressori postoperatori. Reclutare pazienti in paesi a basso reddito è impegnativo a causa delle risorse limitate, tuttavia questi non saranno esclusi dalla partecipazione.

Confidiamo di raggiungere questo obiettivo attraverso le attività dei PI nazionali e il supporto di organizzazioni chiave come la Società europea di anestesiologia (ESA) e altre società di supporto (ESICM).

#### *Centri*

La registrazione del centro partecipante avviene online tramite il modulo dedicato "Call for Centers" sul sito web dell'ESA. Entro il periodo di arruolamento pianificato per Squeeze, l'inizio degli arruolamenti per i singoli centri (12 mesi) è a discrezione del PI locale. Il reclutamento continuerà fino a quando ogni singolo centro ha reclutato tutti i pazienti eleggibili per una settimana più 30 pazienti che ricevono vasopressori o fino a 12 mesi dall'avvio della coorte B.

#### *Coordinatori nazionali*

I Coordinatori Nazionali sono nominati dall'ESA e dallo SSC per guidare il progetto all'interno dei singoli paesi e la loro responsabilità include:

- Identificare i centri partecipanti e reclutare i PI locali in ogni centro
- Assistere nella traduzione dei documenti dello studio;
- Assicurarsi che tutte le necessarie approvazioni nazionali o regionali siano in vigore prima dell'inizio dell'arruolamento del primo paziente;
- Assistere e formare il PI locale e monitorare la conduzione dello studio secondo GCP;
- Garantire una buona comunicazione con la sede dell'ESA e i siti partecipanti nel proprio paese durante tutte le fasi di studio, compresa la pulizia dei dati.

#### *Investigatori Principali*

I PI locali sono Specialisti che si occupano di medicina perioperatoria nei centri partecipanti, essi avranno le seguenti responsabilità:

- Dirigere lo studio nel proprio istituto;
- Assicurarsi che tutte le approvazioni del Comitato Etico siano in regola nel proprio centro;





- Garantire un'adeguata formazione di tutto il personale prima della raccolta dei dati;
- Supervisionare l'arruolamento, la raccolta dei dati ed assistere nella risoluzione dei problemi;
- Valutare e giudicare gli eventi relativi allo studio
- Garantire la completa compilazione delle eCRF, le valutazioni di follow-up e le query di pulizia dei dati. Il PI locale è il principale responsabile dell'integrità dei dati raccolti. Siglando i dati sulle eCRF il PI locale confermerà l'integrità dei dati;
- Comunicare con la sede dell'ESA e il relativo coordinatore nazionale durante tutte le fasi dello studio, compresa la pulizia dei dati.

## 8.2 Timeline dello studio

		2019				2020				2021			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
1	Protocollo e CRF	■	■										
	Coordinatori Nazionali		■										
2	Comitati Etici ed Autorizzazioni		■	■	■								
3	Reclutamento					■	■	■	■				
4	Pulizia dei dati									■			
	Analisi e scrittura										■		
	Invio manoscritto												■

## 8.3 Valutazione di sicurezza e incident reporting

Essendo uno studio puramente osservazionale, non vi è alcun rischio che la partecipazione allo studio contribuisca alla comparsa di eventi avversi. Pertanto, non ci saranno segnalazioni di eventi avversi.



## **METODOLOGIA STATISTICA**

### **8.4 Determinazione del sample size**

Aspiriamo a raccogliere dati da almeno 400 ospedali e ci aspettiamo che il numero medio di pazienti reclutati per la coorte A sia di circa 100 pazienti per Centro. Pertanto, ci aspettiamo di raccogliere dati per 40.000 pazienti nella coorte A. La nostra analisi secondaria di EuSOS (non pubblicata) ha mostrato un consumo medio di farmaci vasoattivi del 2,7%. Supponendo che una proporzione minore di questi farmaci fosse inotropi, stimiamo il 2% di uso di vasopressori. Sulla base di questa stima, prevediamo che circa 800 pazienti (IC 95%: tra 745 e 855 pazienti, assumendo una distribuzione binomiale) riceveranno PVI. Ci aspettiamo di avere un numero sufficiente di eventi per condurre analisi esplorative che esaminino diversi potenziali fattori di rischio dell'uso di vasopressori e delle loro potenziali interazioni. Per la coorte B, stimiamo un campione di 12.000 pazienti (30 pazienti di ciascuno dei 400 ospedali). Quindi ci aspettiamo che il campione totale di pazienti con PVI sia di circa 12.800 pazienti (12.000 dalla coorte B più 800 che erano nella coorte A, ma che ha anche ricevuto PVI e ha completato la CRF2). Questo dovrebbe rappresentare un campione adeguato per fornire stime affidabili della durata dell'uso di vasopressori e consentire analisi esplorative sulla tempistica della cessazione e sugli outcome ad essi associati.

### **8.5 Analisi programmate**

#### **8.5.1 Analisi principale**

Un piano dettagliato di analisi statistiche verrà pubblicato prima della chiusura del database. Questo è uno studio esplorativo basato su un ampio set di dati provenienti da un insieme di ospedali auto-selezionatisi. Sebbene le procedure di campionamento ci forniscano buone possibilità di raggiungere un campione rappresentativo di pazienti all'interno di ciascun sito partecipante, non pretendiamo di essere in grado di ottenere un campione casuale di ospedali da paesi partecipanti, o un campione rappresentativo di pazienti per qualsiasi paese partecipante. Pertanto, la descrizione accurata e la rappresentazione grafica dei dati saranno metodi di analisi importanti e prioritari rispetto alle analisi inferenziali. Alcuni modelli statistici verranno utilizzati per supportare la descrizione dei parametri principali, come descritto di seguito. Riassumeremo le caratteristiche del paziente usando medie, deviazioni standard, mediane, intervalli interquartili e percentuali, come appropriato. Per la coorte A descriveremo l'endpoint primario come percentuale di pazienti che ricevono PVI. Descriveremo anche la variazione nell'uso di PVI tra ospedali e paesi. Verrà utilizzata la regressione logistica a effetti misti per documentare questa variazione impiegando un fattore di restringimento (che rappresenta la migliore previsione lineare imparziale) per controllare la regressione rispetto alla media. Analizzando i pazienti di entrambe le Coorti, valuteremo la relazione tra PVI e potenziali fattori di rischio usando odds ratio bivariati. Useremo una regressione multivariata ad effetti misti con una serie



di variabili predittive per valutare quali sono i fattori di rischio maggiormente associati alla ricezione di PVI. Un metodo di restringimento (regressione penalizzata) verrà applicato al fine di ridurre il tasso di errore di tipo 1 e ridurre il rischio di stime della forza di associazione troppo gonfiate. Analizzando i pazienti di entrambe le Coorti, valuteremo la relazione tra la mortalità intra-ospedaliera e la ricezione di PVI, così come gli endpoint secondari, usando la regressione logistica e altri modelli statistici. Ancora una volta, useremo un metodo di restringimento per evitare il sovradattamento. Descriveremo anche la variazione di questi risultati tra diversi ospedali e paesi. Analizzando i pazienti di entrambe le Coorti, valuteremo la durata dell'infusione di vasopressori usando le curve di Kaplan-Meier e valuteremo eventuali cut-off per creare una definizione di uso prolungato di vasopressori. Valuteremo la relazione tra le caratteristiche del paziente e la durata dell'uso del vasopressore usando l'analisi di sopravvivenza. Riassumeremo la frequenza delle disfunzioni d'organo in base a diverse durate di infusione di vasopressore post-operatorio e la mortalità associata. Lo scopo di queste analisi è documentare le associazioni osservate per costruire futuri studi randomizzati che potrebbero valutare l'effetto dell'uso di vasopressori su outcome clinici maggiori.

#### 8.5.2 Identificazione delle sottocoorti

Prima dell'inizio della raccolta dei dati, condurremo una revisione da parte di esperti per identificare sottogruppi plausibili per condurre l'analisi stratificata. Ad esempio, potremmo voler analizzare separatamente i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici di emergenza per sepsi. I dettagli di queste analisi saranno specificati nel protocollo di studio da presentare per la pubblicazione.

#### 8.5.3 Gestione dei dati mancanti o di pazienti reclutati in modo inadeguato

Escluderemo i pazienti dalle coorti se i dati raccolti sono di qualità insufficiente o incompleti. Allo stesso modo escluderemo i centri (e tutti i relativi dati) se il numero di pazienti reclutati è insufficiente. Le proporzioni dei valori mancanti verranno documentate per ciascuna variabile e per il set di dati nel suo complesso. Esamineremo la necessità di imputazione multipla di altri dati mancanti sulla base dei dati finali raccolti e sulla base della valutazione dei probabili processi che hanno causato la mancata raccolta

## 9. GESTIONE E QUALITÀ DEI DATI

### 9.1 Qualità dei dati

Lo sponsor è responsabile dell'implementazione e del mantenimento dei sistemi di controllo di qualità mediante SOP scritte per garantire che lo studio sia condotto e che i dati siano generati, documentati (registrati) e riportati in conformità con il protocollo, con le GCP e i requisiti normativi applicabili. Verranno applicate misure di controllo della qualità in ogni fase della



gestione dei dati per garantire che questi siano affidabili ed elaborati correttamente, incluse SOP scritte (in inglese per tutti i paesi) per la raccolta e la registrazione dei dati, controlli di coerenza automatizzati e formazione di NC e PI locale. Il NC sarà responsabile, con il supporto dell'ufficio di coordinamento dello studio, di formare il PI locale. Il PI locale garantirà che i dati nella eCRF siano inseriti e verificati con regolarità. Sarà responsabilità dei PI locali condurre controlli periodici e casuali per garantire la qualità dei dati nel proprio centro. Lo sponsor effettuerà valutazioni casuali dei centri per confermare che non vi siano dati errati inseriti nella eCRF. Le visite di monitoraggio in loco da parte dello sponsor non sono pianificate. Lo sponsor è responsabile dell'accettazione di un accordo da tutte le parti coinvolte per garantire l'accesso diretto a tutti i siti, i dati / documenti originali e le relazioni per il monitoraggio e la verifica da parte dello sponsor e l'ispezione da parte delle autorità di regolamentazione nazionali ed estere. Qualsiasi accordo, stipulato dallo sponsor con lo sperimentatore / istituzione e qualsiasi altra parte coinvolta nello studio, sarà in forma scritta, come parte del protocollo o in forma separata. Nessuna retribuzione a è concessa a PI e / o istituto partecipante per il reclutamento dei pazienti.

## **9.2 Gestione e archiviazione dei dati**

I dati verranno inseriti in un database on-line protetto da nomi utente e password personalizzati e riservati e, inoltre, verrà registrato l'orario e l'investigatore che inserisce i dati. La lingua del database online, delle eCRF e le relative SOP sono in inglese e non saranno tradotte nelle lingue nazionali. I dati saranno raccolti direttamente dai documenti originali presenti nel CRF cartaceo e secondariamente inseriti nella eCRF. Una copia dei documenti originali verrà archiviata in un armadio / ufficio chiuso a chiave accessibile solo al personale autorizzato in conformità con le normative locali e nazionali. Una pagina identificativa dei dati del paziente che riporta il codice identificativo assegnato verrà memorizzata separatamente anche in un armadietto / ufficio chiuso (accessibile solo al personale autorizzato) per registrare gli outcome ospedalieri, fornire eventuali dati mancanti e consentire potenziali visite di monitoraggio da parte del Coordinamento nazionale, Investigatori, sponsor, IRB o autorità regolatorie. Il modulo di consenso informato verrà conservato come sopra descritto al fine di documentare che questo è stato ottenuto prima dell'arruolamento. Tutti i documenti di studio saranno archiviati come richiesto dalla legislazione locale. Sponsor e centri manterranno e aggiorneranno i loro dati in base alle raccomandazioni delle linee guida ICH-GCP E6 (R2).

## **9.3 Protezione dei dati personali**

Per salvaguardare la riservatezza dei pazienti, verrà assegnato un codice identificativo ad ogni paziente per codificarne i dati. Il registro confidenziale che collega il codice di identificazione e i dati identificativi del paziente



paziente verrà archiviato separatamente in un armadio chiuso accessibile solo al personale autorizzato e i file elettronici corrispondenti saranno protetti da nomi utente e password personalizzati e riservati. Le eCRF sono identificate attraverso il codice di identificazione del paziente e non includono nomi, iniziali, data di nascita o numeri dei registri ospedalieri locali (SDO); pertanto, nessun dato identificativo del paziente sarà direttamente accessibile dalla eCRF. La protezione dei dati sarà garantita attraverso la codifica e l'uso di un database protetto con accesso limitato mediante diritti di accesso individuali e gerarchici. Inoltre, solo i dati crittografati verranno memorizzati centralmente. Il database sarà ospitato su server situati fisicamente nell'Unione Europea e i dati potranno essere trasferiti solo a server situati negli Stati membri dell'Unione europea o in altri paesi in cui il livello di protezione dei dati personali è stato stabilito come adeguato dalla Commissione europea in base del regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR, articolo 45). L'accesso diretto a tutte le informazioni pertinenti sullo studio e i dati / documenti originali saranno consentiti a fini di monitoraggio, audit o ispezioni dello sponsor, dei coordinatori nazionali, dell'IRB o delle autorità di regolamentazione. Tutti i trattamenti dei dati personali saranno conformi alle Linee guida GCP e seguiranno rigorosamente i requisiti legali e nazionali di GDPR. Per qualsiasi ulteriore domanda si prega di contattare il responsabile della protezione dei dati dell'ESA presso [privacy@esahq.org](mailto:privacy@esahq.org) o 24, Rue des Comédiens 1000 Bruxelles, Belgio.



## **10. REGOLE DI PUBBLICAZIONE**

### **10.1 Pubblicazione dei risultati**

I risultati principali di Squeeze e dei suoi sottostudi saranno pubblicati su riviste internazionali sottoposte a peer-review e presentate a Euroanaesthesia e altri congressi nazionali. Come raccomandato dal Comitato Internazionale degli editori di riviste mediche, l'autorship sarà considerata in base ai contributi al reclutamento dei pazienti, all'acquisizione dei dati, all'analisi e all'interpretazione dei dati, alla stesura del manoscritto e alla presentazione delle sovvenzioni nazionali / locali e all'approvazione finale del versione da pubblicare E ad un accordo per rendere conto di tutti gli aspetti del lavoro al fine di garantire che le critiche relative all'accuratezza o all'integrità di qualsiasi parte del lavoro siano adeguatamente analizzate e risolte. I membri del SSC e altri investigatori particolarmente impegnati (vedi sotto) che soddisfano tali criteri faranno parte del gruppo di scrittura. I membri del gruppo Writing e gli "Squeeze Investigators" saranno autori delle pubblicazioni derivate da Squeeze. Quando si invia un manoscritto, l'autore corrispondente specificherà il nome del gruppo come "Squeeze Investigators". Secondo le raccomandazioni emesse dal Comitato internazionale dei redattori di riviste mediche, il sottotitolo dell'articolo identifica chi è direttamente responsabile del manoscritto e MEDLINE elenca autori e collaboratori a prescindere dal nome che appare sul sottotitolo. Per garantire che MEDLINE elencherà i nomi dei singoli membri del gruppo che sono collaboratori, ci sarà una nota associata al sottotitolo che afferma chiaramente che i singoli nomi sono altrove nel documento e che quei nomi sono da intendersi come collaboratori. Al PI locale verrà chiesto di presentare i nomi del personale coinvolto attivamente dal proprio istituto nel Modulo di segnalazione di fine studi. La presentazione ai congressi internazionali sarà riservata ai membri della SSC o ai loro delegati. I coordinatori nazionali si qualificheranno per la presentazione alle riunioni nazionali dopo l'approvazione da parte del comitato di vigilanza e dello sponsor. La rete di sperimentazione clinica ESA verrà citata in tutte le pubblicazioni e presentazioni.

### **10.2 Analisi secondarie**

Dopo la pubblicazione dei risultati totali dello studio, i centri potranno utilizzare i propri dati per la presentazione e la pubblicazione a livello locale. La pubblicazione di dati duplicati non è consentita. Il set di dati aggregati pseudoanonimizzati può essere disponibile per analisi secondarie su specifica richiesta sotto forma di una proposta di studio dettagliata (che comprenda le regole di autorship) da consegnare all'SSC. Solo i collaboratori possono avere accesso ai dati dello studio. L'approvazione finale di queste potenziali analisi secondarie spetta al comitato di vigilanza. Prima dell'invio dell'eventuale manoscritto alla rivista, qualsiasi documento proveniente dai dati raccolti verrà esaminato dall'SSC che ha anche il diritto di richiederne revisioni.



L'autore di qualsiasi pubblicazione derivata dal set di dati aggregati includerà il nome del gruppo "Squeeze Investigators" con un sottotitolo che indica chiaramente che i singoli nomi sono citati altrove nel documento. Per trasparenza, in tutti gli articoli derivanti da analisi secondarie deve essere citato il manoscritto principale. Le richieste di condivisione dei dati per le meta-analisi a livello individuale devono essere indirizzate allo sponsor e alla SSC. Lo sponsor dello studio (ESA CTN) può utilizzare dati raggruppati pseudoanonimizzati per analisi interne e scopi didattici.

## **11. FINANZIAMENTO E SUPPORTO**

Squeeze è sponsorizzato da un grant della European Society of Anaesthesiology - Clinical Trial Network (ESA CTN). La presentazione di sovvenzioni peer-reviewed nazionali o locali per finanziare l'implementazione nazionale o locale dello studio è consentita a condizione di previa autorizzazione scritta dello sponsor e del SSC. I membri SSC dichiarano di non avere conflitti di interesse (una dichiarazione di conflitto di interessi sarà firmata da ciascun membro SC e conservata dallo Sponsor).

## **12. ASSICURAZIONE**

Squeeze è uno studio osservazionale a rischio minimo. Potrebbe essere richiesta un'assicurazione in base agli accordi vigenti tra PI e amministrazione del proprio centro. L'ESA ha in essere un'assicurazione di responsabilità pubblica per coprire la responsabilità legale dell'ESA come sponsor nell'eventualità di danni a un partecipante alla ricerca derivanti dalla gestione della ricerca da parte dell'ESA. Ciò non influisce in alcun modo sulla responsabilità di un centro per negligenza clinica da parte del proprio personale.



### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Moonesinghe SR, Wong DJ, Farmer L, Shawyer R, Myles PS, Harris SK. SNAP-2 EPICCS: the second Sprint National Anaesthesia Project—EPIde miology 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 – Tutti i pazienti in Coorte A

CRF2 – Tutti coloro ricevono vasopressori post-operatori = alcuni di A, tutti di B