



Μετεγχειρητική χρήση αγγειοσυσπαστικών: διεθνής προοπτική μελέτη παρατήρησης

«SQUEEZE»

Πρωτόκολλο Ελληνική μετάφραση

| | |
|--|--|
| Σύντομος τίτλος / Αναγνωριστικό μελέτης Τύπος ερευνητικού έργου: | Squeeze Πολυ-κεντρική μελέτη κοορτών |
| ClinicalTrials.gov ID Χρηματοδότης: | NCT03805230 European Society of Anaesthesiology (ESA) Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Βέλγιο Τηλ.: +32 2 743 3290 E-mail: research@esahq.org |
| Υπεύθυνοι ερευνητές: | Dr Ib Jammer Bergen, Νορβηγία Dr Ben Creagh-Brown Guildford, Ηνωμένο Βασίλειο |



ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΣΤΑ ΕΓΓΡΑΦΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Οι πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν έγγραφο είναι εμπιστευτικές και είναι περιουσία της European Society of Anaesthesiology, Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Βέλγιο. Οι πληροφορίες δεν μπορούν – εν μέρει ή στο σύνολό τους – να μεταδοθούν, να αναπαραχθούν ή να κοινοποιηθούν σε τρίτους, εκτός από τις αρμόδιες Επιτροπές Ερευνητικής Δεοντολογίας και τις ρυθμιστικές αρχές χωρίς την προηγούμενη έγγραφη άδεια του χρηματοδότη, με εξαίρεση το περιεχόμενο εκείνο που είναι απαραίτητο για τη συγκατάθεση των ατόμων που θα συμμετάσχουν στη μελέτη.

Υπεύθυνος Ελληνικής Μετάφρασης:
Θεόδωρος Ασλανίδης, Εθνικός συντονιστής



ΕΝΤΥΠΟ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

| Υπεύθυνοι ερευνητές | | |
|--|----------|----------|
| Όνομα | Υπογραφή | Ημερ/νία |
| Ib Jammer, Μπέργκεν | | |
| Ben Creagh-Brown, Γκίλφορντ | | |
| Επιτροπή συντονισμού (SSC), συμπεριλαμβανομένων των Co-CI | | |
| Όνομα | Υπογραφή | Ημερ/νία |
| Professor Lui Forni, Γκίλφορντ | | |
| Professor Ramani Moonesinghe, Λονδίνο | | |
| Hannah Wunsch, Τορόντο | | |
| Anil Gupta, Σουηδία | | |
| Υπεύθυνος στατιστικολόγος | | |
| Όνομα | Υπογραφή | Ημερ/νία |
| Peter Martin, Λονδίνο | | |
| Χρηματοδότης | | |
| Όνομα | Υπογραφή | Ημερ/νία |
| Pierre Harlet Συντονιστής Έρευνας και Κλινικής Δοκιμής – Επικεφαλής Ερευνητικής Ομάδας European Society of Anaesthesiology 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Βέλγιο | | |

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ



| | | |
|----|---|----|
| 1. | ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ..... | 9 |
| 2. | ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ..... | 10 |
| | 2.1 Δεοντολογικοί κανόνες διενέργειας της μελέτης..... | 10 |
| | 2.2 Κατηγοριοποίηση κινδύνου | 10 |
| | 2.3 Έγκριση επιστημονικού συμβουλίου (IRB) ή ισοδύναμα..... | 10 |
| | 2.4 Ενημέρωση συμμετεχόντων και συγκατάθεση..... | 10 |
| | 2.5 Ανωνυμία συμμετεχόντων | 11 |
| | 2.6 Διεθνή θέματα | 12 |
| | 2.7 Πρώιμος τερματισμός..... | 12 |
| | 2.8 Τροποποιήσεις, αλλαγές..... | 12 |
| 3. | ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 14 |
| | 3.1 Γνωστικό υπόβαθρο..... | 14 |
| | 3.2 Επιστημονική βάση της μελέτης | 15 |
| | 3.3 Πιλοτικά δεδομένα - 1 | 15 |
| | 3.4 Πιλοτικά δεδομένα- 2..... | 16 |
| 4. | ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ, ΣΤΟΙΧΟΙ | 17 |
| | 4.1 Ορισμοί..... | 17 |
| | 4.2 Ερευνητικά ερωτήματα..... | 18 |
| | 4.3 Στόχοι (Τι θέλουμε να κάνουμε)..... | 18 |
| 5. | ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ..... | 18 |
| | 5.1 Τύπος της έρευνας και γενικός σχεδιασμός του έργου..... | 18 |
| 6. | ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | 19 |
| | 6.1 Κοόρτη Α | 19 |
| | Κριτήρια εισαγωγής | 19 |
| | Κριτήρια αποκλεισμού..... | 19 |
| | 6.2 Κοόρτη Β..... | 19 |
| | Κριτήρια εισαγωγής | 19 |



| | |
|--|----|
| Κριτήρια αποκλεισμού | 19 |
| 6.3 Εγγραφή και έλεγχος ασθενών | 20 |
| 7. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ..... | 20 |
| 7.1 Αξιολογήσεις των εκβάσεων των πρωτευόντων τελικών σημείων | 21 |
| 7.2 Αξιολογήσεις των εκβάσεων των δευτερευόντων τελικών σημείων | 22 |
| 7.3 Σετ/σειρές δεδομένων | 22 |
| 7.4 Αξιολόγηση προαιρετικών τελικών σημείων..... | 22 |
| 7.5 Μελέτες εφαρμογής | 22 |
| 7.6 Μέθοδοι ελαχιστοποίησης των συστηματικών σφαλμάτων | 23 |
| 8. ΕΠΙΜΕΛΗΤΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ | 24 |
| 8.1 Κέντρα και ο ρόλος των εθνικών (NC) και τοπικών συντονιστών (PI) | 24 |
| 8.2 Ορόσημα και χρονοδιαγράμματα | 25 |
| 8.3 Αξιολόγηση ασφάλειας και αναφορές..... | 25 |
| ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ | 26 |
| 8.4 Καθορισμός δείγματος..... | 26 |
| 8.5 Προγραμματισμένες αναλύσεις..... | 26 |
| 9. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ | 27 |
| 9.1 Ποιότητα δεδομένων | 27 |
| 9.2 Διαχείριση δεδομένων και αρχειοθέτηση | 28 |
| 9.3 Εμπιστευτικότητα, προστασία των δεδομένων | 28 |
| 10. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ | 30 |
| 10.1 Δημοσίευση αποτελεσμάτων | 30 |
| 10.2 Δευτερεύουσες αναλύσεις και κοινοποίηση δεδομένων | 30 |
| 11. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ | 31 |
| 12. ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ | 31 |
| 13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 32 |



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

| | |
|--|--|
| Τίτλος έργου: | Μετεγχειρητική χρήση αγγειοσυσπαστικών: διεθνής προοπτική μελέτη παρατήρησης |
| Σύντομος τίτλος: | Squeeze |
| CTGOV ID | |
| Έκδοση/Ημερομηνία: | 1.11 (τελική) / 21 ^η Μαΐου 2019 |
| Σχεδιασμός: | Διεθνής προοπτική μελέτη παρατήρησης |
| Υπόβαθρο/Επιστημονική βάση της μελέτης: | <p>Η μετεγχειρητική υπόταση εκδηλώνεται συχνά μετά από μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών μετεγχειρητικά θεωρείται ως έμμεσος δείκτη σημαντικής αγγειοδιαστολής. Η επίπτωση της αγγειοσυσπαστικής θεραπείας δεν έχει περιγραφεί ποτέ στο παρελθόν.</p> <p>Υπάρχουν μη δημοσιευμένα στοιχεία σημαντικής διαφοροποίησης στη διαχείριση της μετεγχειρητικής υπότασης ανάμεσα σε διαφορετικά κέντρα, χώρες και ηπείρους.</p> <p>Υποθέτουμε ότι υπάρχει διαφοροποίηση στην επίπτωση δυσλειτουργίας οργάνων, στην υποστήριξη των οργάνων, καθώς και στην κλινική έκβαση των ασθενών που υποβάλλονται σε μετεγχειρητική αγγειοσυσπαστική θεραπεία.</p> |
| Στόχος(οι): | <p>Καθορισμός της αναλογίας των ασθενών που λαμβάνουν μετεγχειρητικά εγχύσεις αγγειοσυσπαστικών και της επίπτωσης σχετιζόμενης με δυσλειτουργία οργάνων και μελέτη της κλινικής έκβασής τους.</p> <p>Αναγνώριση των παραγόντων διαφοροποίησης της αγωγής (ασθενείς, κατάσταση, επέμβαση, διεγχειρητική διαχείριση) που σχετίζονται με τη χορήγηση μετεγχειρητικής αγγειοσυσπαστικής αγωγής.</p> |
| Τελικό(ά) σημείο(α): | Πρωτεύον τελικό σημείο: Επιπολασμός μετεγχειρητικής χρήσης αγγειοσυσπαστικών σε μη καρδιοχειρουργικό πληθυσμό. |



| | |
|---|--|
| Κριτήρια εισαγωγής/ αποκλεισμού: | Εισαγωγής: Ενήλικες (>18 ετών) μη καρδιοχειρουργικοί ασθενείς. |
| | Αποκλεισμού: Καρδιοθωρακική και μαιευτική επέμβαση, Χειρουργεία μιας ημέρας. |
| Σύνολο συμμετεχόντων : | «Διαθέσιμο δείγμα» περίπου 40.000 ασθενών για την κοόρτη Α και 12.800 ασθενών για την κοόρτη Β. |
| Διάρκεια έργου, προγραμματισμός: | Φθινόπωρο 2018: Ηλεκτρονική έρευνα-ερωτηματολόγια σχετικά με την ισχύουσα πρακτική και διαφήμιση της μελέτης. Άνοιξη 2019 – φθινόπωρο 2019: Δήλωση συμμετοχής ερευνητών. Έναρξη λήψης εγκρίσεων επιστημονικών συμβουλίων. Από την άνοιξη 2020: Έναρξη επιλογής και εγγραφής ασθενών για τις κοόρτες Α και Β. Από την άνοιξη 2021: Επεξεργασία δεδομένων και συγγραφή κειμένου. Τέλος 2021: Υποβολή προς δημοσίευση πρώτων αποτελεσμάτων. |



Συντομογραφίες

| | |
|---------|--|
| AUC | Area under the curve – περιοχή κάτω της καμπύλης |
| CI | Confidence Interval(s) – διαστήματα εμπιστοσύνης |
| CRF | Case Report Form – έντυπο αναφοράς περιστατικού |
| eCRF | Electronic Case Report Form – ηλεκτρονική CRF |
| CTN | Clinical Trial Network – δίκτυο κλινικών μελετών |
| EPCO | Ορισμοί της European Perioperative Clinical Outcome |
| ESA | European Society of Anaesthesiology – Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας |
| EuSOS | Μελέτη European Surgical Outcome Study |
| ICH-GCP | International Council for Harmonisation - Good Clinical Practice κατευθυντήριες οδηγίες ορθής κλινικής πρακτικής της διεθνούς συνδιάσκεψης εναρμόνισης |
| ICF | Informed Consent Form – έντυπο συγκατάθεσης |
| ICU | Intensive care unit – μονάδα εντατικής θεραπείας |
| IRB | Internal review board – επιστημονικό συμβούλιο |
| NC | National Coordinator – εθνικός συντονιστής |
| OR | Odds ratio – λόγος αναλογιών |
| PI | Principal Investigator – κύριος ερευνητής |
| ROC | Receiver operating characteristics (curve) – καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού λήπτη |
| RR | Relative risk – σχετικός κίνδυνος |
| SAE | Serious adverse event – σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια |
| SOP | Standard operational procedure – τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας |
| SSC | Study steering committee – επιτροπή συντονισμού μελέτης |
| MAP | Mean Arterial Pressure – μέση αρτηριακή πίεση |
| | |



1. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Η Squeeze χρηματοδοτείται από το Δίκτυο Κλινικών Μελετών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας [European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network (ESA CTN)]. Στόχος του δικτύου Κλινικών Μελετών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας είναι να παρέχει την υποδομή για κλινική έρευνα στα πεδία της Αναισθησιολογίας, του Πόνου, της Εντατικής Θεραπείας και της Επείγουσας Ιατρικής.

Επικοινωνία με το Δίκτυο Κλινικών Μελετών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας:

Pierre Harlet, Συντονιστής της μελέτης

ESA Research Department

European Society of

Anaesthesiology

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Βέλγιο

Τηλ.: +32 2 743 32 91

Fax: +32 2 743 32 98

E-mail: research@esahq.org, squeeze@esahq.org



2. ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

2.1 Δεοντολογικοί κανόνες διενέργειας της μελέτης

Το παρόν έργο θα υλοποιηθεί σύμφωνα με το ερευνητικό σχέδιο και τις αρχές που αναφέρονται στην τελευταία έκδοση της Διακήρυξης του Ελσίνκι (τροποποίηση του 2013) από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση και τις κατευθυντήριες οδηγίες ICH-GCP E6(R2). Οι απαιτήσεις από τις εθνικές και τοπικές ρυθμιστικές αρχές θα τηρηθούν όπου κριθεί απαραίτητο.

2.2. Κατηγοριοποίηση κινδύνου

Η Squeeze αποτελεί προοπτική μελέτη παρατήρησης κοορτών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Δεν πραγματοποιείται καμία παρέμβαση σχετιζόμενη με την έρευνα και όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς λαμβάνουν τη συνηθισμένη φροντίδα, όπως αυτή καθορίζεται από τα πρωτόκολλα του εκάστοτε νοσοκομείου.

Μερικές χώρες μπορεί να επιλέξουν να ενσωματώσουν επιπρόσθετες αξιολογήσεις της έκβασης των ασθενών στην παρούσα μελέτη ή να προσθέσουν τη συλλογή βιολογικών δειγμάτων ή περαιτέρω φυσιολογικών παραμέτρων με σκοπό τη συμπερίληψη εφαρμοσμένων προοπτικών - λεπτομέρειες για τις εν λόγω μελέτες θα δοθούν εκτός του κύριου πρωτοκόλλου.

2.3 Εγκρίσεις θεσμικών συμβουλίων (IRB) ή ισοδύναμα

Σε κάθε περίπτωση, πριν από την έναρξη της μελέτης, ο κύριος ερευνητής (PI) εκάστου κέντρου σε συνεργασία με τον εθνικό συντονιστή (NC) εξασφαλίζουν ότι έχουν γίνει τα απαραίτητα βήματα για τη λήψη έγκρισης από τις αρμόδιες εθνικές/περιφερικές/τοπικές αρχές για τη σωστή διενέργεια της ερευνητικής μελέτης. Αλλαγές μείζονος σημασίας στο πρωτόκολλο δεν επιτρέπονται χωρίς την προηγούμενη έγκριση του IRB, πέρα από αυτές που είναι απαραίτητες για την ελαχιστοποίηση των πρόδηλων άμεσων κινδύνων για τους συμμετέχοντες.

2.4 Ενημέρωση συμμετεχόντων και συγκατάθεση

Υπάρχουν τρεις διαθέσιμες επιλογές:

1. Η συγκεκριμένη μελέτη μπορεί να θεωρηθεί ως έρευνα που απαιτεί ατομική συγκατάθεση του ασθενή.
2. Σε μερικές χώρες η αρμόδια ρυθμιστική αρχή ενδέχεται να επιτρέπει λυσιτελώς την παράλειψη ατομικής συγκατάθεσης του ασθενή - για τη Μεγάλη Βρετανία είναι η Συμβουλευτική Ομάδα Απορρήτου (Confidentiality Advisory Group, CAG) της Αρχής



για την Έρευνα στην Υγεία (Health Research Authority, HRA).

3. Σε μερικές χώρες ενδέχεται να θεωρηθεί ότι, εφόσον δεν υπάρχει παρέμβαση και τα δεδομένα συλλέγονται κατά τη συνήθη πρακτική, και εφόσον μόνο πλήρως ψευδωνυμοποιημένα (pseudonymized) δεδομένα αποστέλλονται εκτός νοσοκομείου, η μελέτη μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς συγκατάθεση.

Η SSC της μελέτης θεωρεί τη 2^η επιλογή ανωτέρω ως την ιδανική, διότι ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων επιλογής. Η ίδια πρακτική χρησιμοποιήθηκε και στον Ηνωμένο Βασίλειο, ήτοι στην εθνική μελέτη SNAP-2 (2017), όπως και στην International Surgical Outcomes Study^{1,2}. Οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να λάβουν μετεγχειρητικά αγγειοσυσπαστικά αναμένεται να είναι εκείνοι που βρίσκονται σε σοβαρή κατάσταση, με αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα για ντελίριο ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση, ήτοι περιπτώσεις στις οποίες είναι δύσκολο να ληφθεί συγκατάθεση. Έτσι, η υποχρεωτική λήψη ατομικών συγκαταθέσεων μπορεί να οδηγήσει στο συστηματικό αποκλεισμό των ασθενών που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον και, ως εκ τούτου, να υποβαθμιστεί η δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων μας. Σημαντικές διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων και των μη συμμετεχόντων ενδέχεται να διακυβεύσουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων από μελέτες παρατήρησης³.

Οι διαδικασίες για τη λήψη συγκατάθεσης και η παροχή πληροφοριών στους ασθενείς θα πραγματοποιηθούν σύμφωνα με τη τοπική πρακτική. Κατά περίπτωση (επιλογή 1 ανωτέρω), η διαδικασία λήψης συγκατάθεσης θα υλοποιείται ως εξής: προ του χειρουργείου, οι ασθενείς θα λαμβάνουν το έντυπο συγκατάθεσης (εγκεκριμένο από το IRB) και θα τους δίδεται αρκετός χρόνος και όλες οι πληροφορίες, προκειμένου να αποφασίσουν για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, ήτοι επεξήγηση της φύσης της μελέτης, των σκοπών της, των απαιτούμενων διαδικασιών, της αναμενόμενης διάρκειας, των δυνητικών κινδύνων και οφελών, καθώς και της ενδεχόμενης όχλησης που συνεπάγεται η συμμετοχή τους. Έκαστος συμμετέχοντας θα ενημερωθεί ότι η συμμετοχή στη μελέτη είναι εθελοντική και ότι μπορεί να αλλάξει γνώμη και να αποσύρει τη συγκατάθεσή του/της οποιαδήποτε στιγμή χωρίς εξηγήσεις· ότι η απόσυρση της συγκατάθεσης δεν θα έχει οποιαδήποτε συνέπεια στη μετέπειτα ιατρική φροντίδα και αγωγή που θα λάβει ότι δεν θα καταγραφούν οποιαδήποτε επιπλέον δεδομένα, εκτός όσων έχουν ήδη συλλεχθεί, και ότι όλα τα κωδικοποιημένα δεδομένα θα «ψευδωνυμοποιηθούν» και, τέλος, σε περίπτωση απόσυρσης, η ανάλυση θα πραγματοποιηθεί μόνο στα δεδομένα που συλλέχθηκαν ως εκείνη τη στιγμή.

Έκαστος συμμετέχοντας θα ενημερωθεί ότι ο ιατρικός φάκελός του θα εξεταστεί από εξουσιοδοτημένα για τον σκοπό αυτό άτομα, πέραν των θεραπόντων ιατρών. Ο συμμετέχων θα διαβάσει το έντυπο (ICF) και θα έχει την ευκαιρία να αποσαφηνίσει οποιαδήποτε απορία πριν από την υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης (ICF), όπου θα σημειώνεται και η



ημερομηνία, και αντίγραφο του υπογεγραμμένου εντύπου θα λαμβάνει και ο ίδιος. Ο συμμετέχοντας θα επιβεβαιώνει ότι του δόθηκε επαρκής χρόνος για να αποφασίσει. Το έντυπο επίσης θα υπογράφεται και θα χρονολογείται από τον ερευνητή (ή εξουσιοδοτημένο άτομο) και θα κρατείται ως μέρος του αρχείου της μελέτης.

Ο χρηματοδότης θα παρέχει τα υποδείγματα (templates) του ενημερωτικού εντύπου για τον ασθενή (Patient Information Sheet, PIS) και του εντύπου συγκατάθεσης ασθενή (ICF).

2.5 Αωνυμία συμμετεχόντων

Ο ερευνητής πιστοποιεί και διατηρεί την αρχή του δικαιώματος ανωνυμίας του συμμετέχοντος και συμμορφώνεται με τους ισχύοντες νόμους περί προστασίας της ιδιωτικής ζωής. Ειδικότερα, η ανωνυμία των συμμετεχόντων θα διασφαλίζεται κατά την παρουσίαση δεδομένων σε επιστημονικά συνέδρια ή κατά τη δημοσίευσή τους σε επιστημονικά περιοδικά.

Οι ιατρικές πληροφορίες που λαμβάνονται από έκαστο ασθενή λόγω της μελέτης είναι εμπιστευτικές και δεν επιτρέπεται η κοινοποίησή τους σε τρίτους. Επιπλέον, το απόρρητο εκάστου συμμετέχοντα στη μελέτη διασφαλίζεται περαιτέρω με τη χρήση κωδικών αριθμών ταυτοποίησης και ψευδωνυμοποιημένων δεδομένων που θα καταγράφονται στην κεντρική βάση δεδομένων.

Για σκοπούς ταυτοποίησης/ελέγχου των δεδομένων, εξουσιοδοτημένοι αντιπρόσωποι του χρηματοδότη ή των επιτροπών δεοντολογίας μπορεί να απαιτήσουν άμεση πρόσβαση σε μέρος(η) των ιατρικών αρχείων που σχετίζονται με τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένου και των ιστορικών των ασθενών.

2.6 Διεθνή θέματα

Η παρούσα μελέτη επιτρέπει σε άτομα από κάθε χώρα να εκφράσουν σχετικό ενδιαφέρον για συμμετοχή, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούν τα κριτήρια της SCC και της ESA, ότι έχουν την δυνατότητα να υλοποιήσουν τη μελέτη σύμφωνα με τα κατάλληλα πρότυπα και ότι υπάρχει αντιπροσωπευτικό δείγμα από αρκετά νοσοκομεία σε έκαστη χώρα.

Εν τούτοις, επειδή η παρούσα μελέτη χρηματοδοτείται και υποστηρίζεται από ευρωπαϊκό οργανισμό, προτεραιότητα θα δοθεί σε υγειονομικά περιβάλλοντα παρόμοια με τα ευρωπαϊκά (και υπό την παραδοχή ότι και εντός της Ευρώπης υπάρχει ένας βαθμός διαφοροποίησης). Δεδομένα ασθενών από τις χώρες του Συμβουλίου της Ευρώπης (47 κράτη μέλη), του Καναδά και των ΗΠΑ, της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας θα αναλυθούν και θα αναφερθούν στο κυρίως κείμενο.

Πληροφορίες από άλλες ηπείρους (Αφρική, Ασία, Νότια Αμερική) είναι το ίδιο χρήσιμες και θα



αναφερθούν ξεχωριστά, προκειμένου να μην ληφθούν υπόψη μη συγκρίσιμα υγειονομικά περιβάλλοντα κατά την εξέταση των ευρημάτων. Για παράδειγμα, ασθενείς από την Αφρική που συμμετέχουν στη μελέτη Surgical Outcomes Study (ASOS⁴) εμφανίζουν μεγάλες διαφορές σε σχέση με εκείνους που συμμετέχουν στη μελέτη Europe Surgical Outcomes Study (EuSOS).

Τα δεδομένα σε επίπεδο χώρας θα υποβληθούν σε σύγκριση και θα παρουσιαστούν με διακριτικότητα, δίδοντας τη δέουσα έμφαση στους ενδογενείς περιορισμούς αυτών των συγκρίσεων, συμπεριλαμβανομένων των διεθνών διαφορών στις χειρουργικές παθήσεις και το γενετικό υπόβαθρο, όπως και στα συστήματα υγείας. Οι συγκρίσεις θα πραγματοποιηθούν μεταξύ χωρών ομαδοποιημένων βάσει κατά κεφαλήν εισοδήματος (υψηλό/μεσαίο/χαμηλό εισόδημα, σύμφωνα με την Παγκόσμια Τράπεζα, worldbank.org) αν και αποδεχόμαστε το γεγονός ότι και στη συγκεκριμένη μεθοδολογία υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί.

Αν εκδηλωθεί σοβαρό ενδιαφέρον από μια ήπειρο με έναν συντονιστή εγνωσμένου κύρους και εμπειρίας για τη διενέργεια ξεχωριστής για τη περιοχή ανάλυση, η SCC και η ESA θα εξετάσουν την πρόταση, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε ξεχωριστή ανάλυση και κείμενο.

2.7 Πρώιμος τερματισμός

Ως μελέτη παρατήρησης, ο πρώιμος τερματισμός της για λόγους δεοντολογίας ή ασφάλειας είναι εξαιρετικά απίθανος. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικού αριθμού συμμετεχόντων, η διάρκεια της μελέτης μπορεί να παραταθεί έως την επίτευξη του αναγκαίου μεγέθους δείγματος, ήτοι 40.000 ασθενείς.

2.8 Τροποποιήσεις, Αλλαγές

Μόνο η SSC ή πρόσωπα εξουσιοδοτημένα από την SCC δύνανται να προβούν σε τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου. Οι NC και οι PI θα ειδοποιηθούν έγκαιρα για τις αλλαγές και θα πρέπει να υποβάλλουν τις ανάλογες τροποποιήσεις σε τοπικό επίπεδο. Έγγραφο έγκριση των τροποποιήσεων θα σταλεί στο χρηματοδότη, ενώ οι σημαντικές τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο θα υλοποιηθούν μόνο μετά τις απαραίτητες τοπικές εγκρίσεις. Λόγω της παρατηρητικής φύσης της μελέτης, η πιθανότητα παρέκκλισης από το πρωτόκολλο με σκοπό την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ευημερίας των συμμετεχόντων χωρίς την προηγούμενη έγκριση από τον χρηματοδότη και το IRB διαφαίνεται αμυδρή. Σε κάθε περίπτωση όμως, οι εν λόγω παρεκκλίσεις πρέπει να τεκμηριώνονται και να αναφέρονται στον χρηματοδότη και το IRB το συντομότερο δυνατό.



3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

3.1 Γνωστικό υπόβαθρο

Μετεγχειρητική υπόταση

Η μετεγχειρητική υπόταση είναι συχνό φαινόμενο μετά από μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Στην καθημερινότητα οι ιατροί, αξιολογούν τους ασθενείς για να καθορίσουν την/τις αιτία(-ίες) και να αρχίσουν την κατάλληλη θεραπεία. Συχνά, η μετεγχειρητική υπόταση αποτελεί συνδυασμό μειωμένου προφορτίου (συνήθως λόγω σχετικής υποογκαιμίας πιθανώς οφειλόμενης σε αιμορραγία ή ανακατανομή υγρών) ή μειωμένου μεταφορτίου. Πιο σπάνια μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα. Η μείωση του μεταφορτίου, γνωστή και ως αγγειοδιαστολή, οφείλεται συνήθως σε επιδράσεις φαρμάκων, νευροαξονική αναισθησία ή συστηματική φλεγμονή που μπορεί να είναι παρατεταμένη ή ανθεκτική σε θεραπεία.⁶

Αγγειοπληγία και έγχυση αγγειοσυσπαστικών

Είναι αβέβαιο αν η αγγειοπληγία περιγράφει καλύτερα τα άκρα του φάσματος της αγγειοδιαστολής ή αν είναι παθοφυσιολογικά διαφορετική οντότητα που αντιπροσωπεύει την μη ελεγχόμενη κατάρρευση της αγγειακής ομοιόστασης. Παρότι είναι συνήθης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μπορεί επίσης να εκδηλωθεί και μετά από μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ειδικά σε περιπτώσεις με μεγάλη αιμορραγία και απαιτήσεις για μετάγγιση.⁶ Η καρδιακή παροχή συνήθως δεν μετράται μετεγχειρητικά, ωστόσο, όταν μετράται, η μετεγχειρητική αγγειοπληγία χαρακτηρίζεται από χαμηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις με φυσιολογική ή αυξημένη καρδιακή παροχή.

Από τη στιγμή που η υποογκαιμία εξαιρεθεί ως μείζων παράγοντας που συμβάλλει στην υπόταση, συνήθως με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (γνωστά και ως αγγειοσυσταλτικά) συνιστά συνήθη πρακτική για την αντιμετώπιση της αγγειοδιαστολής. Η περιοδική εφάπαξ χορήγηση (bolus) φαρμάκων βραχείας δράσης έχει προφανή μειονεκτήματα και γι' αυτό πολλοί ιατροί χρησιμοποιούν την συνεχή έγχυση αγγειοσυσπαστικών

Η επισκληρίδιος αναισθησία είναι γνωστός αιτιολογικός παράγοντας αγγειοδιαστολής, γι' αυτό και είναι συνήθης η πρακτική έγχυσης χαμηλών δόσεων αγγειοσυσπαστικών. Οι περιπτώσεις όπου μετεγχειρητικά χορηγούνται υψηλότερες δόσεις αγγειοσυσπαστικών για τη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP), περιγράφονται ως μετεγχειρητική αγγειοπληγία. Ο κύριος περιορισμός σε αυτή είναι η εξαίρεση της υποογκαιμίας, ωστόσο



δεν υπάρχει απόλυτη μέθοδος που καθορίζει την επίτευξη της τελευταίας. Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, η έγχυση αγγειοσυσπαστικών θεωρείται ως έμμεσος δείκτης σημαντικής αγγειοδιαστολής. Σε ορισμένα κέντρα, η χρήση των αγγειοσυσπαστικών για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με τη χορήγηση υγρών αποτελεί κοινή πρακτική. Όμως, η επίπτωση της μετεγχειρητικής χορήγησης αγγειοσυσπαστικών (PVI) δεν έχει μελετηθεί.



3.2 Επιστημονική βάση της μελέτης

Υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής διαφοροποίησης στη διαχείριση της μετεγχειρητικής υπότασης ανάμεσα σε κέντρα, χώρες και ηπείρους. Η διαφοροποίηση έγκειται στην αξιολόγηση (καρδιακή παροχή και επεμβατική παρακολούθηση), στο περιβάλλον (μονάδες μετα-αναισθητικής φροντίδας, μονάδες αυξημένης φροντίδας, ΜΕΘ) όπως και στη διαχείριση αυτή κάθε αυτή (επιλογή και χρήση υγρών και αγγειοσυσπαστικών/ινοτρόπων). Υποθέτουμε ότι υπάρχει διαφοροποίηση και στην επίπτωση οργανικής δυσλειτουργίας και την ανάλογη υποστήριξη, όπως και στην κλινική έκβαση (συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας νοσηλείας και της θνησιμότητας).

Σε αντίθεση με τη σηπτική καταπληξία, δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός για τη μετεγχειρητική αγγειοπληξία. Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών θα μπορούσε να παράσχει έναν αντικειμενικό ορισμό, ωστόσο, υπό τον περιορισμό του καθορισμού του βαθμού της αγγειοδιαστολής. Η χρήση μιας κριτικής δόσης (threshold dose) εγγερόμενων αγγειοσυσπαστικών για τη διατύπωση του ορισμού είναι ασκόπως αυθαίρετη.

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές παρόμοιες μελέτες για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής αγγειοπληξίας σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς⁷ και η παρούσα μελέτη σκοπεύει να συγκεντρώσει στοιχεία για μελλοντικό σχεδιασμό μελετών σε περιπτώσεις μη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

3.3 Πιλοτικά δεδομένα -1

Η μελέτη European Surgical Outcomes Study (EuSOS) δημοσιεύτηκε στο Lancet το 2012 με τίτλο «Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study»⁵. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 46.539 ασθενείς, μεταξύ των οποίων 3599 νοσηλεύτηκαν μετεγχειρητικά σε ΜΕΘ. Το έντυπο αναφοράς περιστατικού (Case Report Form) περιείχε πληροφορίες για μετεγχειρητική χρήση αγγειοσυσπαστικών (και ινοτρόπων) που δεν αναλύθηκαν ή αναφέρθηκαν. Μετά από σχετική άδεια, διενεργήσαμε δευτερεύουσα ανάλυση των δεδομένων και διαπιστώσαμε τα εξής: 2,7% των ασθενών έλαβαν αγγειοσυσπαστικά ή ινότροπα στις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες, ενώ υπήρξε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των χωρών (από 0,0 έως 6,3%) 75% από αυτούς νοσηλεύτηκαν σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας· η νοραδρεναλίνη ήταν ο συχνότερος παράγοντας επιλογής.





Εικόνα 1: Μη δημοσιευμένη δευτερεύουσα ανάλυση των δεδομένων από την EuSOS . Χορήγηση εγχέομενων αγγειοσυσπαστικών ή ινοτρόπων το 1^ο μετεγχειρητικό 24ωρο.



3.4 Πιλοτικά δεδομένα -2

Μεταξύ Ιουλίου 2018 και Φεβρουαρίου 2019, προσκαλέσαμε όλα τα μέλη της ESA και της ESICM να συμπληρώσουν ένα «μικρο-ερωτηματολόγιο» πέντε σύντομων ερωτήσεων. Λάβαμε 2052 απαντήσεις από 102 χώρες.

- Οι συμμετέχοντες ανέφεραν ότι σε ποσοστό 22% συχνά, και 58% περιστασιακά, φρόντιζαν ασθενείς που λάμβαναν μετεγχειρητικά έγχυση αγγειοσυσπαστικών, ενώ 20% των συμμετεχόντων το θεωρούσαν ως σπάνιο φαινόμενο.
- Τα αγγειοσυσπαστικά που επέλεγαν, με φθίνουσα σειρά συχνότητας, ήταν νοραδρεναλίνη/νορεπινεφρίνη και φαινυλεφρίνη.



4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ, ΣΤΟΧΟΙ

4.1 Ορισμοί

Ορισμός: Η μετεγχειρητική έγχυση αγγειοσυσπαστικών (Postoperative Vasopressor Infusion, PVI) ορίζεται για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης ως η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου με κύρια δράση την αγγειοσυσπαστική (αγγειοσυσπαστικά). Για τον λόγο αυτό, αποκλείονται οι επαναλαμβανόμενες εφάπαξ (bolus) δόσεις, όπως επίσης και η έγχυση φαρμάκων με κύρια θετική ινοτρόπο δράση (χωρίς συνοδό αγγειοσυσπαστική). Επιπρόσθετα, δεν ενδιαφερόμαστε για τις διεγχειρητικές εγχύσεις αγγειοσυσπαστικών που πραγματοποιήθηκαν για να αντιρροπίσουν τις επιδράσεις της αναισθησίας (γενικής ή περιοχικής). Επειδή δε οι τελευταίες αργούν να υποχωρήσουν, αποκλείονται και οι περιπτώσεις εγχύσεων αγγειοσυσπαστικών μέσα στην 1η μετεγχειρητική ώρα – εκτός και αν η χορήγηση συνεχίστηκε και πέρα της 1^{ης} μετεγχειρητικής ώρας. Εγχύσεις που ξεκίνησαν 24 ώρες μετά την επέμβαση επίσης αποκλείονται από τον ορισμό. Περιπτώσεις με εγχύσεις που άρχισαν πριν από την επέμβαση θα συμπεριληφθούν μόνο αν πληρούν τα ανωτέρω κριτήρια.

Αγγειοδραστικά φάρμακα, ομαδοποιημένα βάσει της κύριας δράσης τους

| Αγγειοσυσπαστικά | Μη κύρια αγγειοσυσπαστικά |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ντοπαμίνη• Επινεφρίνη (Αδρεναλίνη)• Μεταραμινόλη• Νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη)• Φαινυλεφρίνη• Βαζοπρεσσίνη ή Τερλιπρεσσίνη• Akrinor®• Αγγειοτενσίνη II | <ul style="list-style-type: none">• Ατροπίνη• Δοβουταμίνη• Εφεδρίνη• Ετιλεφρίνη• Γλυκοπυρρόνιο• Νιτρικά ιόντα• Μιλρινόνη |

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των αγγειοδραστικών φαρμάκων. Αποδεχόμαστε ότι πολλά φάρμακα έχουν μικτές δράσεις.



4.2 Ερευνητικές ερωτήσεις

- Τι ποσοστό των ασθενών λαμβάνει PVI?
- Σχετικά με αυτούς τους ασθενείς:
 - Ποια η επίπτωση οργανικής δυσλειτουργίας και ποια η κλινική τους έκβαση;
 - Υπάρχει διαφοροποίηση στην επίπτωση ανάμεσα σε διαφορετικά υγειονομικά περιβάλλοντα;
 - Ποιοι παράγοντες (ασθενείς, κατάσταση, επέμβαση, διεγχειρητική διαχείριση) σχετίζονται με την χορήγηση PVI;
- Στη μετεγχειρητική διαχείριση των ασθενών με PVI, υπάρχει διαφοροποίηση ανάμεσα σε ασθενείς, κέντρα, χώρες;
 - Σχετίζονται οι διαφοροποιήσεις αυτές με την κλινική έκβαση;
- Ποιο είναι το δημοσιονομικό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την PVI;

4.3 Στόχοι (Τι θέλουμε να κάνουμε)

- Να καθορίσουμε τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την PVI –ασθενείς, κατάσταση, επέμβαση, διεγχειρητική διαχείριση.
- Να χαρακτηρίσουμε τη διαφοροποίηση στη συχνότητα της PVI μεταξύ διαφορετικών υγειονομικών περιβαλλόντων (όχι μεταξύ ιατρών).
- Στους ασθενείς που λαμβάνουν PVI, να καθοριστεί η δόση και η διάρκεια της θεραπείας, όπως και η κλινική έκβαση.

5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

5.1 Τύπος της έρευνας και γενικός σχεδιασμός του έργου

Η Squeeze είναι μια διεθνής, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη κοορτών.



6. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Θα συγκροτηθούν 2 κοόρτες ασθενών.

6.1 Κοόρτη Α

Αυτή η ομάδα (κοόρτη Α) θα περιλαμβάνει τους ασθενείς που θα εισαχθούν στα συμμετέχοντα νοσοκομεία κατά τη διάρκεια επτά (7) συνεχόμενων ημερών, εφαρμόζοντας τα ακόλουθα κριτήρια:

| Κριτήρια εισαγωγής | Κριτήρια αποκλεισμού |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις (προγραμματισμένες ή μη)2. Απουσία προγραμματισμού επιστροφής στο σπίτι την ημέρα του χειρουργείου (όχι νοσηλεία μιας ημέρας)3. Ηλικία ≥ 18 ετών την ημέρα της επέμβασης | <ol style="list-style-type: none">1. Καρδιοχειρουργική επέμβαση2. Μαιευτική επέμβαση3. Επέμβαση μεταμόσχευσης4. Μακροχρόνιες προεγχειρητικές εγχύσεις αγγειοδραστικών φαρμάκων, όπως εποπροστενόλη (προστακυκλίνη)5. Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας: συσκευή κοιλιακής υποβοήθησης (VAD), ενδοαορτικός ασκός (IABP), τεχνητή καρδιά ή παρόμοια6. Ήδη εγγεγραμμένος/η στη SQUEEZE |

Κοόρτη Β

Η κοόρτη Β θα περιλαμβάνει 30 διαδοχικούς ασθενείς με **ένα επιπρόσθετο κριτήριο εισαγωγής**:

| Κριτήρια εισαγωγής | Κριτήρια αποκλεισμού |
|--|----------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Μετεγχειρητική έγχυση αγγειοσυσπαστικών (PVI) – όπως ορίστηκε ανωτέρω | |



6.4 Αξιολογήσεις των εκβάσεων των πρωτευόντων τελικών σημείων

Κοόρτη Α:

Για τη συγκεκριμένη ομάδα, το πρωτεύον τελικό σημείο είναι η χορήγηση PVI.

Κοόρτη Β (και όσοι ασθενείς της κοόρτης Α λάβουν PVI):

Το πρωτεύον τελικό σημείο είναι ο θάνατος πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο, την 30^ή ημέρα.



6.5 Αξιολογήσεις των εκβάσεων των δευτερευόντων τελικών σημείων

Για όλους τους ασθενείς οι δευτερεύοντες εκβάσεις περιλαμβάνουν την οργανική δυσλειτουργία, τη διάρκεια νοσηλείας και τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Αυτά καταγράφονται στο CRF1.

Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών:

- Αξιολόγηση παραγόντων (ασθενείς, κατάσταση, επέμβαση, αναισθησία) που πιθανώς προδιαθέτουν για PVI – αναφέρονται λεπτομερώς στο CRF1 που περιλαμβάνεται στο παράρτημα (όλοι από την κοόρτη Α).
- Περιγραφή του πληθυσμού που λαμβάνει αγγειοσυσπαστικά (μερικοί από την κοόρτη Α, όλοι από την κοόρτη Β), αναφέρονται λεπτομερώς στο CRF2 που περιλαμβάνεται στο παράρτημα και περιλαμβάνουν τον τύπο, τη δοσολογία και τη διάρκεια έγχυσης του αγγειοσυσπαστικού.

Καμία επιπλέον δοκιμή, αξιολόγηση ή εκτίμηση δεν θα πραγματοποιηθεί – οι ανωτέρω εκβάσεις θα βασιστούν αμιγώς στη διεξοδική έρευνα της πληρότητας της καταγραφής στα ιατρικά αρχεία των συμβάντων που λαμβάνουν χώρα κατά την εισαγωγή. Καθώς πρόκειται για πραγματιστική μελέτη, θα συλλέγουμε δεδομένα με προτεραιότητα την ευκολία της συλλογής και την αντικειμενικότητα - π.χ. παρόλο που θα ενδιαφερόμασταν να γνωρίζουμε τον τύπο των μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών, σύμφωνα με τα πρόσφατα τυποποιημένα πρωτεύοντα τελικά σημεία όπως αυτά αναφέρονται στους ορισμούς της περιεγχειρητικής ιατρικής ή τους αντίστοιχους πρόσφατους ορισμούς της EPCO, είναι ευκολότερο για τον ερευνητή να σημειώσει μια εκ των επιλογών, ήτοι «επεμβατικός μηχανικός αερισμός/NIV/και τα δύο/κανένα από τα δύο».

6.6 Σειρά/Σειρά δεδομένων

Μια σειρά δεδομένων που ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα είναι βασική για την επιτυχία της έρευνας. Έχουμε ορίσει μερικά δεδομένα-κλειδιά, ωστόσο, δεν αποθαρρύνουμε τα κέντρα από το να συμμετέχουν με εκτεταμένη συλλογή δεδομένων. Οι NC ενδέχεται να ζητήσουν την προσθήκη συγκεκριμένων τύπων δεδομένων (παραμέτρων) για να υποστηρίξουν τη διεθνή συλλογή δεδομένων της Squeeze και να διενεργήσουν περαιτέρω εθνικές αναλύσεις. Όλα τα πρόσθετα σημεία δεδομένων θα πρέπει να συζητηθούν με την SSC.

Επίσης, συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τα κέντρα θα συλλεχθούν άπαξ: τύπος του νοσοκομείου (τριτοβάθμιο/δευτεροβάθμιο), αριθμός χειρουργικών αιθουσών, αριθμός και επίπεδο κλινών ΜΕΘ.

6.7 Αξιολόγηση προαιρετικών τελικών σημείων

Σε ορισμένες χώρες, οι NC σε συνεργασία με την SCC μπορεί να συμφωνήσουν στη συλλογή επιπρόσθετων στοιχείων, για τα οποία θα συνταχθεί ειδικό πρωτόκολλο για τη



συγκεκριμένη χώρα. Έτσι, π.χ. για το Ηνωμένο Βασίλειο θα εκτιμηθούν επιπρόσθετα και τα ακόλουθα:

- Όψιμη θνησιμότητα: Κατάσταση μέχρι και 5 χρόνια μετά την επέμβαση, από την κεντρική βάση δεδομένων του Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS).

6.8 Μελέτες εφαρμογής

Ομοίως, ενθαρρύνουμε τους NC να λάβουν υπόψη τους την προσθήκη συλλογής βιολογικών δειγμάτων και τη διενέργεια φυσιολογικών εκτιμήσεων σε ένα ή περισσότερα κέντρα εγγραφής στη χώρα τους. Η SCC θα εκτιμήσει όλες τις προτάσεις και αναλόγως θα προσφέρει βοήθεια με επιπρόσθετα κονδύλια για την υλοποίηση τέτοιων μελετών.



Η διερεύνηση πρόσθετων ερωτημάτων από τοπικές ή εθνικές κοόρτες και η συλλογή επιπρόσθετων δεδομένων με κοινοποίηση μέρους των παραμέτρων που συλλέγονται στο πλαίσιο της μελέτης Squeeze επιτρέπονται υπό τις ακόλουθες συνθήκες: ξεχωριστός χρηματοδότης (ήτοι άλλος πλην της ESA), ξεχωριστή έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας, ξεχωριστό έντυπο συγκατάθεσης, ανεξάρτητη διαχείριση των δεδομένων και έγκριση της λεπτομερούς πρότασης της μελέτης από την SCC. Ο χρηματοδότης και η SCC διατηρούν το δικαίωμα αρνησικυρίας (βέτο) στην αποδοχή της μελέτης. Για επιπλέον διαφάνεια, η αρχική εργασία θα πρέπει να αναφέρεται σε όλα τα άρθρα των επιπρόσθετων αναλύσεων. Οι κανόνες συγγραφής για πιθανές δημοσιεύσεις που προκύπτουν από αυτές τις επιπρόσθετες μελέτες κοορτών πρέπει να υποβάλλονται στον χρηματοδότη και την SCC μαζί με την πρόταση της μελέτης.

6.9 Μέθοδοι ελαχιστοποίησης των συστηματικών σφαλμάτων

Τα συστηματικά σφάλματα επιλογής θα ελαχιστοποιούνται μέσω της παράληψης, όπου είναι δυνατό, της λήψης ατομικής συγκατάθεσης και τον περιορισμένο χρόνο συλλογής δεδομένων για την κοόρτη A, η οποία είναι σχεδιασμένη να επιτρέψει στα συμμετέχοντα νοσοκομεία να συλλέγουν δεδομένα από όλους τους κατάλληλους ασθενείς εντός της εβδομάδας λήψης δεδομένων, με αρκετές πιθανότητες να προκύψει το αντιπροσωπευτικό δείγμα. Τα συστηματικά σφάλματα πληροφορίας θα ελαχιστοποιούνται μέσω της χρήσης ενός αξιόπιστου χώρου συζητήσεων (forum) για την αναφορά περιστατικών με ξεκάθαρους ορισμούς. Το προ-σχέδιο της στατιστικής ανάλυσης θα εξασφαλίζει ότι η διόγκωση σφαλμάτων τύπου 1, λόγω πολλαπλών δοκιμών υπόθεσης, ελαχιστοποιείται και τίθεται υπό έλεγχο.



7. ΕΠΙΜΕΛΗΤΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

7.1 Συμμετέχοντα κέντρα και ο ρόλος των εθνικών (NC) και τοπικών συντονιστών (PI)

Σκοπός μας είναι να συμπεριλάβουμε όσο το δυνατόν περισσότερα κέντρα από υψηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες (τουλάχιστον 20). Ο αριθμός των κέντρων θα ποικίλει ανά χώρα. Ο NC θα εξετάσει ενδελεχώς τη δυνατότητα των συμμετεχόντων νοσοκομείων να συλλέγουν τα απαραίτητα δεδομένα – και όπου χρειαστεί θα τους καθοδηγεί. Έκαστο κέντρο θα καταγράψει συνεχόμενα δεδομένα από όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια 7 ημερών, ακολουθούμενα από τη συλλογή δεδομένων από 30 διαδοχικούς ασθενείς που θα λάβουν PVI (βλ. ενότητες 5.1 και 5.2 για τα κριτήρια συμμετοχής/αποκλεισμού). Κατά το παρελθόν, έχει διαπιστωθεί ότι η εγγραφή ασθενών από χαμηλού εισοδήματος χώρες είναι πολύ δύσκολη⁴, λόγω περιορισμένων πόρων, ωστόσο, οι εν λόγω χώρες δεν θα εξαιρεθούν από τη συμμετοχή.

Σκοπεύουμε να ξεπεράσουμε αυτό τον στόχο μέσω των εθνικών ερευνητών και την υποστήριξη σημαντικών οργανισμών κλειδιά όπως η European Society of Anaesthesiology και άλλοι οργανισμοί (ESICM).

Κέντρα

Η εγγραφή των κέντρων που συμμετέχουν στη μελέτη γίνεται ηλεκτρονικά μέσω του ειδικού εντύπου «Call for Centres form» που διατίθεται στον ιστότοπο της ESA. Κατά την προγραμματισμένη περίοδο εγγραφής των συμμετεχόντων στη Squeeze, η έναρξη εγγραφής για μεμονωμένα κέντρα (12 μήνες) επαφίεται στη διακριτική ευχέρεια του εκάστοτε PI. Η εγγραφή θα συνεχίσει μέχρι να συλλεχθούν όλοι οι ασθενείς για μια εβδομάδα και επιπλέον 30 ασθενείς που λαμβάνουν PVI ή 12 μήνες μετά την έναρξη εγγραφών στην κοόρτη B.

Εθνικοί συντονιστές

Οι Εθνικοί συντονιστές έχουν ορισθεί από την ESA και την SCC για να ηγηθούν του έργου στις χώρες τους και ο ρόλος τους είναι:

- Ταυτοποίηση των συμμετεχόντων κέντρων στη χώρα τους και διορισμός τοπικών PI στα συμμετέχοντα νοσοκομεία
- Βοήθεια στη μετάφραση των εντύπων της μελέτης
- Διασφάλιση της λήψης όλων των απαραίτητων εγκρίσεων από τις εθνικές ή περιφερειακές ρυθμιστικές αρχές πριν από την έναρξη εγγραφής ασθενών στη μελέτη
- Παροχή βοήθειας και εκπαίδευσης στους PI και επιτήρηση της διενέργειας της μελέτης σύμφωνα με τις πρακτικές GCP
- Διασφάλιση της αποτελεσματικής επικοινωνίας μεταξύ του κεντρικού γραφείου της ESA και των συμμετεχόντων κέντρων στη χώρα του/της καθ' όλη τη διάρκεια των απαιτούμενων σταδίων, συμπεριλαμβανομένου του καθαρισμού των δεδομένων



(data cleaning).

Κύριοι ερευνητές (PI)

Οι τοπικοί PI είναι ειδικοί στον χώρο της περιεγχειρητικής ιατρικής σε έκαστο συμμετέχοντα κέντρο και έχουν τις ακόλουθες υποχρεώσεις:

- Να ηγηθούν της μελέτης στα κέντρα τους
- Να διασφαλίσουν τη λήψη όλων των απαραίτητων εγκρίσεων από τις ρυθμιστικές αρχές/επιτροπές δεοντολογίας για το κέντρο τους
- Να διασφαλίσουν την επαρκή εκπαίδευση του αρμόδιου προσωπικού που θα συλλέξει τα δεδομένα, πριν τη συλλογή των δεδομένων.
- Να επιβλέπουν τη διαδικασία εγγραφής ασθενών, την ημερήσια συλλογή δεδομένων και να επιλύουν προβλήματα που προκύπτουν από τις διαδικασίες
- Να αποφαινούνται επί συμβάντων στο πλαίσιο της μελέτης
- Να διασφαλίζουν την έγκαιρη συμπλήρωση του eCRF, την ολοκλήρωση των αξιολογήσεων των περαιτέρω ελέγχων (follow-up) και τη διευθέτηση των αμφισβητήσεων σχετικά με τον καθαρισμό των δεδομένων. Οι τοπικοί PI είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για την ακεραιότητα της συλλογής των δεδομένων. Υπογράφοντας τα δεδομένα στο eCRF, ο τοπικός PI επιβεβαιώνει την αξιοπιστία αυτών.
- Επικοινωνούν με τα κεντρικά γραφεία της ESA και τους αρμόδιους NC σε όλα τα στάδια της μελέτης, συμπεριλαμβανομένου του καθαρισμού των δεδομένων.

7.2 Ορόσημα και χρονοδιαγράμματα

| | | 2019 | | | | 2020 | | | | 2021 | | | |
|---|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 ^ο τρίμ. | 2 ^ο τρίμ. | 3 ^ο τρίμ. | 4 ^ο τρίμ. | 1 ^ο τρίμ. | 2 ^ο τρίμ. | 3 ^ο τρίμ. | 4 ^ο τρίμ. | 1 ^ο τρίμ. | 2 ^ο τρίμ. | 3 ^ο τρίμ. | 4 ^ο τρίμ. |
| 1 | Πρωτόκολλο και CRF | | | | | | | | | | | | |
| | Εθνικοί συντονιστές | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Εγκρίσεις από εθνικές επιτροπές δεοντολογίας και αρμόδιες αρχές | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Εγγραφή ασθενών | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Καθαρισμός δεδομένων | | | | | | | | | | | | |
| | Ανάλυση, συγγραφή | | | | | | | | | | | | |
| | Αποτελέσματα | | | | | | | | | | | | |

7.3 Αξιολόγηση ασφάλειας και αναφορές

Ως αμιγής μελέτη παρατήρησης που δεν προϋποθέτει τη διενέργεια πρόσθετων αξιολογήσεων, δεν υπάρχει κίνδυνος από τη συμμετοχή στη μελέτη που θα μπορούσε να οδηγήσει στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως εκ τούτου, δε θα υπάρξουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών.



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.4 Προσδιορισμός του δείγματος

Αναμένουμε να λάβουμε δεδομένα από τουλάχιστον 400 νοσοκομεία με εκτιμώμενο μέσο όρο 100 ασθενών στην κοόρτη A, ήτοι αναμένεται η συλλογή δεδομένων από 40.000 ασθενείς στην κοόρτη A. Η δευτερεύουσα ανάλυση της EuSOS (μη δημοσιευμένη) κατέδειξε μέση χρήση αγγειοδραστικών που ανέρχεται σε 2,7%. Θεωρώντας ότι ένα μικρό μέρος των προαναφερθέντων φαρμάκων αφορά ινότροπα, εκτιμούμε ότι το ποσοστό χρήσης αγγειοσυσπαστικών ανέρχεται σε 2%. Βασισμένοι σε αυτήν την εκτίμηση, θεωρούμε ότι περίπου 800 ασθενείς (95% CI: μεταξύ 745 και 855 ασθενών, με διωνυμική κατανομή) θα λάβουν PVI. Αναμένουμε επαρκή αριθμό συμβάντων για διερευνητικές αναλύσεις που θα ερευνήσουν δυνητικούς παράγοντες κινδύνου από τη χρήση αγγειοσυσπαστικών και τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις τους.

Για την κοόρτη B, εκτιμούμε την εγγραφή 12.000 ασθενών (30 ασθενείς από κάθε ένα από τα 400 νοσοκομεία). Έτσι, αναμένουμε ότι το συνολικό δείγμα ασθενών με PVI θα είναι περίπου 12.800 ασθενείς (12.000 από την κοόρτη B συν 800 που ήταν στην κοόρτη A, οι οποίοι έλαβαν και PVI και το CRF2 είναι συμπληρωμένο). Θεωρούμε ότι θα είναι ένα επαρκές δείγμα για την παροχή αξιόπιστων εκτιμήσεων αναφορικά με τη διάρκεια χρήσης των αγγειοσυσπαστικών, το οποίο θα επιτρέψει τη διεξαγωγή διερευνητικών αναλύσεων σχετικά με το χρονοδιάγραμμα της διακοπής και τις σχετιζόμενες εκβάσεις.

7.5 Σχεδιασμένες αναλύσεις

7.5.1 Κύριες αναλύσεις

Λεπτομερές σχέδιο της στατιστικής ανάλυσης θα συνταχθεί και θα δημοσιευτεί πριν από την περάτωση της βάσης δεδομένων. Πρόκειται για διερευνητική μελέτη μεγάλου συνόλου δεδομένων συγκροτούμενου από τα επιμέρους δεδομένα εκάστου νοσοκομείου. Παρόλο που οι διαδικασίες δειγματοληψίας αυξάνουν τις πιθανότητες ενός τελικού αντιπροσωπευτικού δείγματος για έκαστο κέντρο, δεν υποστηρίζουμε ότι θα επιτύχουμε ένα τυχαίο δείγμα νοσοκομείων από έκαστη χώρα, ή ένα αντιπροσωπευτικό συνολικό δείγμα ασθενών για την χώρα συνολικά. Έτσι, η διεξοδική περιγραφή και η γραφική αναπαράσταση των δεδομένων αποτελούν σημαντικές μεθόδους ανάλυσης, και συχνά προηγούνται των επαγωγικών διαδικασιών. Μερικά στατιστικά μοντέλα θα εφαρμοστούν βοηθητικά στην περιγραφή και την εκτίμηση των βασικών παραμέτρων, όπως αναφέρεται κατωτέρω. Για την περίληψη των χαρακτηριστικών των ασθενών θα χρησιμοποιηθούν μέσοι, σταθερές αποκλίσεις, διάμεσοι, ενδοτεταρτημοριακά εύρη και ποσοστά, κατά περίπτωση.

Για την κοόρτη A, η περίληψη του πρωτεύοντος τελικού σημείου θα παρουσιαστεί ως



ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν PVI. Θα περιγράψουμε επίσης τη διαφοροποίηση στη χρήση PVI μεταξύ νοσοκομείων και χωρών. Η λογιστική παλινδρόμηση μεικτών επιδράσεων θα χρησιμοποιηθεί για να καταγραφεί η διαφοροποίηση με τη χρήση εκτιμητή συρρίκνωσης (βέλτιστη αμερόληπτη γραμμική πρόβλεψη) για να ελεγχθεί η παλινδρόμηση στον μέσο, όπως και διαγράμματα κάμπιας.

Χρησιμοποιώντας ασθενείς και από την κοορτή A και την κοορτή B, θα εκτιμήσουμε τη σχέση μεταξύ PVI και δυνητικών παραγόντων κινδύνου μέσω διμεταβλητού λόγου αναλογιών. Θα χρησιμοποιήσουμε την πολυμεταβλητή παλινδρόμηση μεικτών επιδράσεων (multivariate mixed effects regression) με μια σειρά αληθοφανών προγνωστικών μεταβλητών για να εκτιμήσουμε ποιοι σχετίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό με τη λήψη PVI. Μέθοδος συρρίκνωσης (παλινδρόμηση με ποινή, μέθοδος LASSO) θα χρησιμοποιηθεί στο μοντέλο παλινδρόμησης για μειωθεί το ποσοστό σφαλμάτων τύπου 1 και ο κίνδυνος υπερεκτίμησης των συσχετίσεων. Μέσω στατιστικής μοντελοποίησης, χρησιμοποιώντας ασθενείς και από τις δύο κοόρτες, θα εκτιμήσουμε τη σχέση μεταξύ της PVI και της ενδο-νοσοκομειακής θνησιμότητας, καθώς και δευτερεύοντα τελικά σημεία με τη χρήση λογιστικής παλινδρόμησης και άλλων στατιστικών μοντέλων, κατά περίπτωση. Και πάλι, θα εφαρμόσουμε τη μέθοδο συρρίκνωσης για την αποφυγή υπερπροσαρμογής (overfitting), ενώ θα αναλύσουμε και τη μεταβλητότητα των εν λόγω εκβάσεων μεταξύ νοσοκομείων και χωρών.

Επίσης, για τους ασθενείς της κοορτής A και της κοορτής B, θα χρησιμοποιήσουμε τις καμπύλες Kaplan-Meier για τη γραφική αναπαράσταση της χρονικής διάρκειας της PVI, ώστε να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε την παρουσία διακριτών σημείων διαχωρισμού (cut-off) και ορίσουμε την παρατεταμένη χρήση αγγειοσυσπαστικών. Θα εκτιμήσουμε επίσης τη σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών (συμπεριλαμβανομένων των συνοδών παθήσεων) και της διάρκειας των αγγειοσυσπαστικών μέσω της ανάλυσης επιβίωσης. Θα περιγράψουμε συνοπτικά τη συχνότητα οργανικής δυσλειτουργίας βασισμένοι στις διαφορές στη διάρκεια χρήσης των αγγειοσυσπαστικών και της σχετιζόμενης θνησιμότητας. Ο σκοπός των ανωτέρω αναλύσεων είναι να καταγράψουμε τις παρατηρηθείσες συσχετίσεις και να παράσχουμε πληροφορίες για μελλοντικές τυχαιοποιημένες μελέτες που πιθανώς να ερευνήσουν την επίδραση της χρήσης αγγειοσυσπαστικών στην έκβαση.



7.5.2 Ταυτοποίηση υπο-ομάδων

Πριν από την έναρξη συλλογής των δεδομένων, θα διενεργηθεί επανεξέταση από ομάδα ειδικών, προτού να δούμε τα δεδομένα, ώστε να αναγνωρίσουμε αληθοφανείς υπο-ομάδες για στρωματοποιημένη ανάλυση. Για παράδειγμα, μπορεί να θελήσουμε να αναλύσουμε ξεχωριστά τους ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγον χειρουργείο για σήψη. Λεπτομέρειες για αυτές τις αναλύσεις θα προσδιοριστούν λεπτομερώς στο πρωτόκολλο της μελέτης που θα υποβληθεί προς δημοσίευση.

7.5.3 Διαχείριση ελλιπών δεδομένων ή ανεπαρκούς εγγραφής ασθενών

Θα εξαιρέσουμε ασθενείς από κάθε κούρτη αν τα δεδομένα είναι ανεπαρκούς ποιότητας ή πληρότητας. Ομοίως, θα εξαιρεθούν κέντρα (και συνεπώς όλοι οι ασθενείς από αυτά τα κέντρα) αν ο αριθμός των ασθενών είναι ανεπαρκής. Τα ποσοστά των ελλιπών τιμών θα καταγραφούν για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά, όπως και για τη σειρά των δεδομένων ως σύνολο. Θα εξετάσουμε την ανάγκη και την καταλληλότητα πολλαπλής υποκατάστασης άλλων ελλιπών στοιχείων βασισμένοι στο σύνολο των συλλεχθέντων τελικών δεδομένων και τις πιθανές αιτίες μη καταγραφής των συγκεκριμένων παρατηρήσεων.

8. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

8.1 Ποιότητα δεδομένων

Ο χρηματοδότης είναι υπεύθυνος για την εφαρμογή και διατήρηση της ποιότητας των δεδομένων και την εξασφάλιση συστημάτων ελέγχου ποιότητας με γραπτές SOP, οι οποίες εξασφαλίζουν ότι η διενέργεια της μελέτης, αλλά και τα δεδομένα που θα προκύψουν και θα τεκμηριωθούν (καταγραφούν), συμμορφώνονται με το πρωτόκολλο, τις αρχές καλής κλινικής πρακτικής και τις εκάστοτε ρυθμιστικές απαιτήσεις. Σε έκαστο κάθε στάδιο επεξεργασίας των δεδομένων θα εφαρμόζονται μέτρα ποιοτικού ελέγχου, ώστε να διασφαλίζεται η αξιοπιστία και η ορθή επεξεργασία τους, όπως γραπτές SOP (στα αγγλικά για όλες τις χώρες) για τη συλλογή των δεδομένων, αυτόματοι έλεγχοι συνοχής, εκπαίδευση των NC και των PI. Οι NC φέρουν την ευθύνη της εκπαίδευσης των τοπικών ερευνητών (PI), έχοντας την υποστήριξη του συντονιστικού γραφείου της μελέτης. Οι PI θα διασφαλίσουν ότι τα δεδομένα που καταχωρούνται στην eCRF είναι ελεγμένα και σωστά συμπληρωμένα, ενώ θα πρέπει να διενεργούν τακτικούς ελέγχους για να διασφαλίσουν την ποιότητα των δεδομένων στο κέντρο τους. Ο χρηματοδότης θα διενεργεί δειγματοληπτική αξιολόγηση των κέντρων, ώστε να αποφευχθεί εσφαλμένη εισαγωγή δεδομένων στην eCRF. Επιτόπιοι έλεγχοι επιτήρησης δεν θα διεξαχθούν από τον χρηματοδότη.



μερών, ώστε να διασφαλίζεται η άμεση πρόσβαση του χρηματοδότη σε όλους τους χώρους που σχετίζονται με τη μελέτη, στα πηγαία δεδομένα/έγγραφα και αναφορές με σκοπό την επιτήρηση και τον έλεγχο, καθώς και στις τοπικές και ξένες ρυθμιστικές αρχές με σκοπό την επιθεώρηση. Οποιαδήποτε συμφωνία μεταξύ του χρηματοδότη και του ερευνητή/κέντρου και τρίτων εμπλεκόμενων μερών στη μελέτη θα είναι γραπτή και θα αποτελεί μέρος του πρωτοκόλλου ή ξεχωριστή συμφωνία. Ο PI ή/και το συμμετέχον κέντρο δεν θα λάβει καμία αμοιβή ή οικονομική αποζημίωση για την εγγραφή των ασθενών.

8.2 Διαχείριση δεδομένων και αρχειοθέτηση

Τα δεδομένα θα συμπληρώνονται διαδικτυακά σε ασφαλή βάση δεδομένων, θα είναι προστατευμένα με εξατομικευμένα και απόρρητα χρηστώνυμα (username) και κωδικούς πρόσβασης (password), με καταγραφή του ονόματος του ατόμου που εισάγει τα δεδομένα και του χρόνου συμπλήρωσης αυτών. Η γλώσσα της διαδικτυακής βάσης, τα eCRF και οι σχετικές SOP θα είναι στα αγγλικά και δεν θα μεταφραστούν στις εθνικές γλώσσες. Τα δεδομένα θα συλλεχθούν απευθείας από τα αρχικά έντυπα πρώτα στο κωδικοποιημένο τυπωμένο έντυπο CRF και ακολούθως στο eCRF. Αντίγραφο των πρωτότυπων πηγαίων εντύπων θα φυλάσσεται σε κλειδωμένο ερμάριο/γραφείο που θα είναι προσβάσιμο μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό, σύμφωνα με τους τοπικούς και εθνικούς κανονισμούς. Μια σελίδα με τα δεδομένα ταυτοποίησης του ασθενή και των κωδικών ταυτοποίησης αυτού θα φυλάσσεται χωριστά σε άλλο κλειδωμένο ερμάριο/γραφείο (προσβάσιμο μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό) που θα χρησιμεύει ως αρχείο των ενδο-νοσοκομειακών εκβάσεων και των στοιχείων ελλιπών δεδομένων και θα εξυπηρετεί τους σκοπούς επιτήρησης από τους εθνικούς συντονιστές, τον χρηματοδότη, το IRB και τις ρυθμιστικές αρχές. Τα υπογεγραμμένα ICF όπου καταγράφεται η συγκατάθεση πριν από την εγγραφή στη μελέτη θα φυλάσσεται κατά τα ως άνω αναφερόμενα. Όλα τα έντυπα της μελέτης θα αρχειοθετούνται με βάση την τοπική νομοθεσία.

Ο χρηματοδότης και τα κέντρα θα διατηρούν και θα επικαιροποιούν αυτά τα κύρια αρχεία της μελέτης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ICH-GCP E6(R2).

8.3 Εμπιστευτικότητα, προστασία των δεδομένων

Για να προστατευτεί η ταυτότητα των ασθενών, σε έκαστο από αυτούς θα εκχωρηθεί ένας κωδικός ταυτοποίησης με σκοπό την κωδικοποίηση των δεδομένων. Το μητρώο καταγραφής που συνδέει τον κωδικό ταυτοποίησης του ασθενή με δεδομένα ταυτοποίησης του ασθενή θα φυλάσσεται χωριστά σε κλειδωμένο ερμάριο που θα είναι προσβάσιμο μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό, ενώ οι αντίστοιχοι ηλεκτρονικοί φάκελοι δεδομένων θα προστατεύονται από εξατομικευμένα και απόρρητα χρηστώνυμα και κωδικούς πρόσβασης.



Τα eCRF ταυτοποιούνται μέσω των κωδικών ταυτοποίησης των ασθενών και δεν θα αναγράφουν ονοματεπώνυμο, αρχικά ονομάτων, ημερομηνία γέννησης ή αριθμό μητρώου ασθενή που τους εκχωρείται στα τοπικά νοσοκομεία (ανωνυμοποίηση των δεδομένων). Κατά συνέπεια, τα δεδομένα ταυτοποίησης των ασθενών δεν θα είναι άμεσα προσβάσιμα μέσω του eCRF. Η προστασία των δεδομένων διασφαλίζεται από την κωδικοποίηση και τη χρήση ασφαλούς βάσης δεδομένων με περιορισμένη πρόσβαση σε χρήστες στους οποίους εκχωρούνται εξατομικευμένα χρηστώνυμα και κωδικοί πρόσβασης με διαβάθμιση δικαιωμάτων χρήσης. Επιπλέον, μόνο κρυπτογραφημένα δεδομένα θα αποθηκεύονται κεντρικά. Η βάση δεδομένων θα βρίσκεται σε εξυπηρετητές (servers) που είναι εγκατεστημένοι στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τα δεδομένα θα μπορούν να μεταφερθούν μόνο σε εξυπηρετητές που είναι εγκατεστημένοι σε κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης ή σε άλλες χώρες όπου το επίπεδο προστασίας των προσωπικών δεδομένων έχει χαρακτηριστεί ως επαρκές από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή σύμφωνα με το άρθρο 45 του Γενικού Κανονισμού για την Προστασία Δεδομένων (General Data Protection Regulation, GDPR).

Άμεση πρόσβαση σε όλες τις σχετιζόμενες με τη μελέτη πληροφορίες και τα πηγαία δεδομένα/έντυπα θα επιτρέπεται μόνο για σκοπούς επιτήρησης, ελέγχου ή επιθεώρησης στον χρηματοδότη, τους NC, το IRB και τις εκάστοτε ρυθμιστικές αρχές. Ο χειρισμός των προσωπικών δεδομένων θα διεξάγεται σύμφωνα με τις αρχές της καλής κλινικής πρακτικής, τηρώντας απαρέγκλιτα το νομικό και εθνικό πλαίσιο του GDPR. Για οποιαδήποτε ερώτηση μπορείτε να απευθυνθείτε στον Υπεύθυνο Προστασίας Δεδομένων (Data Protection Officer) της ESA στην ηλεκτρονική διεύθυνση (email) privacy@esahq.org ή στην ταχυδρομική διεύθυνση 24, Ruedescomédiens 1000 Brussels, Βέλγιο.



9. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

9.1 Δημοσίευση αποτελεσμάτων

Τα κύρια αποτελέσματα της Squeeze και των υπο-μελετών αυτή θα δημοσιευτούν σε διεθνή ιατρικά περιοδικά κατόπιν αξιολόγησης από ομότιμους κριτές (peer-reviewed) και θα παρουσιαστούν στο συνέδριο της Euroanesthesia και σε εθνικά συνέδρια.

Όπως συστήνεται από την Διεθνής επιτροπή συντακτών ιατρικών περιοδικών το δικαίωμα συγγραφής θα βασίζεται στη συμμετοχή στην εγγραφή ασθενών, στη συλλογή, τον καθαρισμό, την ερμηνεία και την ανάλυση των δεδομένων, στη συγγραφή των κειμένων, στην υποβολή αιτήσεων για εθνικές/τοπικές επιχορηγήσεις ΚΑΙ στην τελική έγκριση της έκδοσης που θα δημοσιευτεί ΚΑΙ στην αποδοχή της ευθύνης για όλα τα στάδια της εργασίας, διασφαλίζοντας ότι όλα τα σχετικά θέματα (αξιοπιστίας, ακρίβειας και εγκυρότητας) έχουν διερευνηθεί και επιλυθεί δεόντως.

Τα μέλη της SCC και οι άλλοι ερευνητές (βλ. κατωτέρω) που επιδεικνύουν ιδιαίτερη δέσμευση στο έργο και πληρούν τα απαιτούμενα κριτήρια θα αποτελούν μέρος της Συγγραφικής Ομάδας. Τα μέλη της Συγγραφικής Ομάδας και οι ερευνητές της Squeeze θα είναι οι συγγραφείς των δημοσιεύσεων που θα προκύψουν από τη μελέτη. Κατά την υποβολή του κειμένου, ο υπεύθυνος για την επικοινωνία συγγραφέας θα αναφέρει την ομάδα ως «Squeeze Investigators» (Ερευνητές της Squeeze). Σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνής επιτροπή συντακτών ιατρικών περιοδικών, η υπογραφή του συντάκτη του άρθρου (byline) ταυτοποιεί τον άμεσα υπεύθυνο για το κείμενο. Στη βάση δεδομένων MEDLINE καταχωρούνται οι συγγραφείς και οι συνεργάτες, των οποίων το όνομα εμφανίζεται στο byline. Για να διασφαλιστεί ότι η λίστα στο MEDLINE θα περιέχει τα ονόματα των μελών της ομάδας που συνεισέφεραν στη μελέτη, θα υπάρχει μια σημείωση που θα συνδέεται με το byline και θα αναφέρει σαφώς ότι τα μεμονωμένα ονόματα απαντούν σε διάφορα σημεία του άρθρου και ότι αντιστοιχούν σε συνεργάτες. Από τους τοπικούς PI θα ζητηθεί να υποβάλουν τα ονόματα αυτών που συνέβαλλαν ενεργά στο κέντρο τους στο έντυπο του τέλους της μελέτης (End of Study Reporting Form).

Η παρουσίαση σε διεθνή συνέδρια θα γίνεται μόνο από μέλη της SCC ή αντιπροσώπους της. Οι NC θα παρουσιάσουν τη μελέτη σε εθνικά συνέδρια μετά από έγκριση της SCC και του χρηματοδότη. Το ESA Clinical Trial Network θα αναφέρεται σε όλες τις δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις.

9.2 Δευτερεύουσες αναλύσεις και κοινοποίηση δεδομένων

Μετά τη δημοσίευση των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων, τα κέντρα θα μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα δικά τους δεδομένα για τοπικές παρουσιάσεις και δημοσιεύσεις. Η



αντιγραφή των δημοσιευμένων δεδομένων δεν επιτρέπεται.

Η ψευδωνυμοποιημένη συγκεντρωτική σειρά δεδομένων μπορεί να είναι διαθέσιμη για δευτερεύουσες αναλύσεις κατόπιν υποβολής ειδικού αιτήματος υπό μορφή λεπτομερούς πρότασης για διενέργεια μελέτης (συμπεριλαμβανομένων των συγγραφικών κανόνων) προς την SCC. Πρόσβαση θα έχουν μόνο οι συνεισφέροντες στα δεδομένα της μελέτης. Η τελική έγκριση πιθανών δευτερευουσών αναλύσεων επαφίεται στην κρίση της SCC. Προ της υποβολής προς δημοσίευση, οποιοδήποτε άρθρο προκύπτει από τα συγκεντρωτικά δεδομένα θα εξετάζεται από τη SCC, η οποία διατηρεί το δικαίωμα να ζητήσει διορθώσεις επί του κειμένου, ενώ το δικαίωμα συγγραφής για κάθε παρόμοια δημοσίευση που προκύπτει από τα συγκεντρωτικά δεδομένα θα περιλαμβάνει το όνομα της ομάδας «Ερευνητές της Squeeze» με σαφή αναφορά και παραπομπή των αντίστοιχων ονομάτων που απαντούν σε άλλα σημεία του άρθρου. Για λόγους διαφάνειας, θα πρέπει να γίνεται παραπομπή στο κύριο άρθρο της μελέτης σε όλα τα άρθρα των δευτερευουσών αναλύσεων.

Αιτήματα για κοινοποίηση δεδομένων μετα-αναλύσεων που διεξήχθησαν μεμονωμένα θα υποβάλλονται και θα εξετάζονται από τον χρηματοδότη και την SCC.

Τέλος, ο χρηματοδότης της μελέτης (ESA CTN) μπορεί να χρησιμοποιήσει τα ψευδωνυμοποιημένα συγκεντρωτικά δεδομένα με σκοπό τη διεξαγωγή αναλύσεων για εσωτερική χρήση και την παροχή εκπαίδευσης.

10. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η Squeeze χρηματοδοτείται από το δίκτυο European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network (ESA CTN). Η υποβολή αιτήματος για εθνική ή τοπική (κατόπιν εξέτασης από ομότιμους κριτές) χρηματοδότηση της μελέτης από τις αντίστοιχες αρχές επιτρέπεται μόνο μετά από γραπτή έγκριση του χρηματοδότη και της SCC. Τα μέλη της SCC δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν συγκρούσεις συμφερόντων (κάθε μέλος της SCC θα υπογράψει ξεχωριστό έντυπο περί σύγκρουσης συμφερόντων που θα διατηρείται στο αρχείο του χρηματοδότη).

11. ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ

Η Squeeze είναι παρατηρητική μελέτη ελάχιστου ρίσκου. Η ασφαλιστική κάλυψη που πιθανώς να χρειάζεται βασίζεται στη συμφωνία μεταξύ του PI και του αρμόδιου νομικού τμήματος του κέντρου. Η ESA έχει συνάψει ασφάλεια αστικής ευθύνης για την κάλυψη της νομικής ευθύνης της ESA ως Χρηματοδότη σε περίπτωση πιθανής βλάβης συμμετέχοντα ασθενή που προκύπτει από τη διαχείριση της μελέτης από τη ESA. Αυτό δεν επηρεάζει με κανένα τρόπο την ευθύνη που φέρει έκαστο Κέντρο για ιατρική αμέλεια από μέλος του προσωπικού του εκάστοτε κέντρου.



12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

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 – όλοι οι ασθενείς της κούρτης A

CRF2 – όλοι όσοι έλαβαν μετεγχειρητική έγχυση αγγειοσυσπαστικών: κάποιοι από την κούρτη A και όλοι της κούρτης B.