



Pooperativna uporaba vazopresorjev: prospektivna mednarodna opazovalna raziskava

'SQUEEZE'

Protokol

| | |
|------------------------------|--|
| Kratika/ oznaka raziskave | Squeeze |
| Tip raziskovalnega projekta: | Multicentrična kohortna raziskava |
| ClinicalTrials.gov ID | NCT03805230 |
| Sponsor/sklad | European Society of Anaesthesiology (ESA) Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium Phone: +32 2 743 3290 E-mail: research@esahq.org |
| Glavna raziskovalca: | Dr Ib Jammer Bergen, Norway Dr Ben Creagh-Brown Guildford, UK |



DOSTOP DO RAZISKOVALNIH DOKUMENTOV

Informacije, ki jih vsebuje ta dokument so zaupne narave in last European Society of Anaesthesiology, Rue des Comédiens 24, 1000 Brusel, Belgija. Omenjene informacije se – v celoti ali po delih - ne smejo prenašati, reproducirati, objaviti ali razkriti drugemu kot le pristojni komisiji za medicinsko etiko in organom nadzora brez predhodnega pisnega dovoljenja s strani sponzorja raziskave, razen informacij, ki so potrebne za pridobitev pisne zavestne privolitve s strani bolnikov, ki bodo sodelovali v raziskavi.



PODPISNI LIST PROTOKOLA

| Glavna raziskovalca | | |
|---|--------|-------|
| Ime | Podpis | Datum |
| Ib Jammer, Bergen | | |
| Ben Creagh-Brown, Guildford | | |
| Nadzorni komite raziskave (SSC) | | |
| Ime | Podpis | datum |
| Professor Lui Forni, Guildford | | |
| Professor Ramani Moonesinghe, London | | |
| Hannah Wunsch, Toronto | | |
| Anil Gupta, Sweden | | |
| Statistik raziskave | | |
| Ime | Podpis | Datum |
| Peter Martin, London | | |
| Sponzor | | |
| Ime | Podpis | datum |
| Pierre Harlet Research and Clinical Trial Coordinator – Research Team Leader European Society of Anaesthesiology 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium | | |



| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | SPONZORSTVO | 9 |
| 2 | ETIČNI IN REGULATORNI VIDIKI | 10 |
| 2.1 | Etična izvedba raziskave | 10 |
| 2.2 | Opredelitev tveganja | 10 |
| 2.3 | Institucionalna etična komisija (angl. Institutional Review Board (IRB)) oziroma ekvivalent | 10 |
| 2.4 | Pojasnila o raziskavi za bolnike ter zavestna privolitev po poučitvi | 10 |
| 2.5 | Zasebnost sodelujočih | 11 |
| 2.6 | Temelji mednarodnega sodelovanja | 12 |
| 2.7 | Zgodnja prekinitev projekta..... | 12 |
| 2.8 | Amandmaji, spremembe | 13 |
| 3 | UVOD | 14 |
| 3.1 | Ozadje..... | 14 |
| 3.2 | Utemeljitev raziskave | 15 |
| 3.3 | Pilotni podatki - 1..... | 15 |
| 3.4 | Pilotni podatki - 2..... | 16 |
| 4 | RAZISKOVALNA VPRAŠANJA IN NAMEN | 17 |
| 4.1 | Definicije..... | 17 |
| 4.2 | Raziskovalna vprašanja..... | 18 |
| 4.3 | Namen (kaj želimo narediti) | 18 |
| 5 | NAČRT PROJEKTA..... | 18 |
| 5.1 | Tip raziskovanja in generalni načrt projekta | 18 |
| 6 | POPULACIJA PROJEKTA | 19 |



| | | |
|------------|---|-----------|
| 6.1 | Kohorta A..... | 19 |
| | Vključitveni kriteriji | 19 |
| | Izključitveni kriteriji | 19 |
| 6.2 | Kohorta B..... | 19 |
| | Vključitveni kriteriji | 19 |
| | Izključitveni kriteriji | 19 |
| 6.3 | Vključevanje (rekrutiranje) in presejanje | 20 |
| 6.4 | Vrednotenje primarnega izhoda raziskave | 21 |
| 6.5 | Vrednotenje sekundarnih ciljev/ izhodov raziskave..... | 22 |
| 6.6 | Nabor podatkov | 22 |
| 6.7 | Vrednotenje opsijskih izhodov..... | 22 |
| 6.8 | Translacijske raziskave | 22 |
| 6.9 | Metode za zmanjševanje pristranosti | 23 |
| 7 | LOGISTIKA IZVAJANJA RAZISKAVE | 24 |
| 7.1 | Centri vključeni v raziskavo, vloga nacionalnih koordinatorjev (NC) in glavnih raziskovalcev (PI)..... | 24 |
| 7.2 | Mejniki ter načrtovani časovni potek..... | 25 |
| 7.3 | Vednotenje varnosti in poročanje..... | 25 |
| | STATISTIČNA METODOLOGIJA | 26 |
| 7.4 | Določitev velikosti vzorca | 26 |
| 7.5 | Načrtovane analize..... | 26 |
| 8 | UPRAVLJANJE S PODATKI IN KVALITETO | 27 |
| 8.1 | Kvaliteta podatkov | 27 |
| 8.2 | Ravnanje s podatki ter shranjevanje (arhiviranje dokumentacije) | 28 |



| | | |
|-----|---|----|
| 8.3 | Zaupnost, varovanje podatkov | 28 |
| 9 | POLITIKA OBJAVLJANJA IN RAZŠIRJANJA | 30 |
| 9.1 | Objavljanje izsledkov..... | 30 |
| 9.2 | Sekundarne analize ter izmenjava podatkov | 30 |
| 10 | FINANCIRANJE IN PODPORA | 31 |
| 11 | ZAVAROVANJE | 31 |
| 12 | LITERATURA | 32 |

1. POVZETEK

| | |
|-------------------------------|--|
| Naslov projekta: | Pooperativna uporaba vazopresorjev: prospektivna mednarodna opazovalna raziskava |
| Kratica: | Squeeze |
| CTGOV ID | |
| Različica/datum | 1.11 (končna)/ 21. maj 2019 |
| Načrt projekta: | Mednarodna prospektivna opazovalna raziskava |
| Ozadje in utemeljitev: | <p>Pooperativna hipotenzija je pogost pojav po velikih nesrčnih operacijah. Potreba po pooperativni infuziji vazopresorjev je nadomestni indikator pomembne vazodilatacije. Pojavnost pooperativne infuzije vazopresorjev do sedaj v literaturi ni bila opisana.</p> <p>Obstajajo anekdotični podatki o razlikah v obravnavi pooperativne hipotenzije med posameznimi centri, državami in kontinenti. Naša hipoteza je, da obstajajo razlike v pojavnosti disfunkcije organov, uporabi podpornih oblik zdravljenja organom ter kliničnimi izhodi pri bolnikih, ki dobivajo pooperativno terapijo z vazopresorji.</p> |
| Namen(i): | Ugotoviti, kolikšen odstotek bolnikov dobi pooperativno infuzijo vazopresorjev, ter ugotoviti pojavnost pridružene disfunkcije organov ter klinični izhod takih bolnikov. |



| | |
|--|--|
| | Ugotoviti faktorje razlik v pooperativna oskrbi (bolnik, okoliščine, operacija, intraoperativna oskrba), ki so povezani s prejetjem pooperativne infuzije vazopresorjev |
| Izhod(i): | Primarni izhod: prevalenca pooperativne uporabe vazopresorjev pri bolnikih po nesrčnih operacijah. |
| Vključitveni/izključitveni kriteriji: | Vključitveni: vsi odrasli bolniki (>18 let) po nesrčnih operacijah Izključitveni: kardiorakalna kirurgija, porodna kirurgija ter ambulantni kirurški posegi. |
| Število vključenih bolnikov: | Vzorec (angl. »convenience sample«) približno 40.000 bolnikov v kohorti A in 12.800 bolnikov v kohorti B |
| Trajanje projekta, shema: | Jesen 2018: elektronska anketa o trenutni praksi ter obveščanje Pomlad- jesen 2019: rekrutiranje potencialnih raziskovalcev, prošnje nacionalnim etičnim komisijam Od pomladi 2020: začetek vključevanja bolnikov za kohorti A in B Od pomladi 2021: analiza podatkov in pisanje rokopisa (članka) Konec 2021: oddaja primarnega raziskovalnega članka |



OKRAJŠAVE

| | |
|---------|--|
| AUC | Area under the curve – površina pod krivuljo |
| CI | Confidence interval – interval zaupanja |
| CRF | Case report form – obrazec za vnašanje podatkov posameznega bolnika |
| eCRF | Elektronski CRF |
| CTN | Clinical Trial Network – Mreža kliničnih raziskav |
| EPCO | European Perioperative Clinical Outcome definitions – evropska definicija perioperativnih kliničnih izhodov |
| ESA | European Society of Anaesthesiology – Evropsko združenje za anesteziologijo |
| EuSOS | European Surgical Outcome Study |
| ICH-GCP | International Council for Harmonisation - Good Clinical Practice – mednarodne smernice dobre klinične prakse |
| ICF | Informed Consent Form |
| ICU | Intensive care unit – enota intenzivne terapije |
| IRB | Internal review board – interna nadzorna (etična) komisija |
| NC | Nacional coordinator- nacionalni koordinator |
| OR | Odds ratio – razmerje obetov |
| PI | Principal investigator – glavni raziskovalec |
| ROC | Receiver operating characteristics (curve) – ROC krivulja |
| RR | Relative risk – relativno tveganje |
| SAE | Serious adverse event – resni neželeni dogodek |
| SOP | Standard operational procedure – standardni operativni postopek |
| SSC | Study steering committee – nadzorni svet raziskave |
| MAP | Mean arterial pressure – srednji arterijski pritisk |



1 SPONZORSTVO

Squeeze je sponzorirana s štipendijo Mreže kliničnih raziskav Evropskega združenja za anesteziologijo (angl. European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network (ESA CTN)). Namen ESA CTN je ustvarjanje infrastrukture za klinično raziskovanje na področju anesteziologije, bolečine, intenzivne medicine in urgentne medicine v okviru skupnih meddržavnih evropskih raziskav.

Kontakt z Mrežo kliničnih raziskav Evropskega združenja za anesteziologijo je možen preko:

Pierre Harlet, koordinator raziskave

ESA Research Department

European Society of Anaesthesiology

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Belgium

Tel: +32 2 743 32 91

Fax: +32 2 743 32 98

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



2 ETIČNI IN REGULATORNI VIDIKI

2.1 Etična izvedba raziskave

Raziskovalni projekt se bo izvajal v skladu z raziskovalnim načrtom in principi trenutno veljavne različice Helsinške deklaracije (amandma 2013) Svetovnega zdravniškega združenja in smernicami dobre klinične prakse ICH-GCP Guidelines E6(R2). Prav tako bomo upoštevali specifično nacionalno in lokalno regulativo.

2.2 Opredelitev tveganja

Squeeze je prospektivna kohortna raziskava, s katero bomo zbirali klinične podatke bolnikov, ki potrebujejo nesrčno operacijo.

Predvidene niso nobene z raziskavo povezane intervencije. Vsi bolniki bodo deležni standardne medicinske oskrbe po lokalnem protokolu posamezne bolnišnice.

Posamezne države se lahko odločijo za zbiranje dodatnih podatkov o bolnikovem kliničnem izhodu ali zbiranju morebitnih laboratorijskih vzorcev ali za izvajanje dodatnih kliničnih preiskav. Podrobnosti takih dodatnih raziskav bodo opisane izven glavnega protokola.

2.3 Institucionalna nadzorna (etična) komisija (angl. Institutional Review Board (IRB)) oziroma ekvivalent

V vseh primerih se bo lokalni glavni raziskovalec pred pričetkom raziskave povezal z nacionalnim koordinatorjem (NC) in zagotovil, da so bili izvedeni vsi potrebni koraki za pridobitev dovoljenja za začetek raziskave s strani ustrezne komisije za medicinsko etiko. Nobene spremembe protokola ne bodo narejene brez predhodnega dovoljenja pristojne komisije za medicinsko etiko, razen ukrepi, ki bi bili potrebni za preprečitev škode pri sodelujočih bolnikih.

2.4 Pojasnila o raziskavi za bolnike ter zavestna privolitev po poučitvi

Predvidevamo tri možne pristope:

1. Raziskava se smatra kot taka, da je potrebna individualna bolnikova privolitev
2. V nekaterih državah ustrezni organi dovolijo opustitev bolnikove privolitve – v Veliki Britaniji je tak organ Confidentiality Advisory Group (CAG) of the Health Research Authority (HRA)
3. V nekaterih državah bo možno zbirati podatke brez bolnikove privolitve, saj bodo le psevdonimizirani (anonimizirani) podatki, ki se tudi sicer zbirajo o posameznem bolniku, zapustili posamezno bolnišnico, raziskava pa ne predvideva nobenih intervencij

SSC meni, da bi bil najbolj idealni pristop opustitev potrebe po bolnikovi privolitvi, saj bi se s tem zmanjšala tudi možnost selekcijske pristranosti (angl. selection bias). Tak pristop je bil



uporabljen v nacionalni raziskavi SNAP-2 v Veliki Britaniji 2017, kot tudi globalno v veliki mednarodni raziskavi International Surgical Outcomes Study^{1,2}. Bolniki, ki potrebujejo pooperativno infuzijo vazopresorjev, so pogosto v slabšem splošnem stanju, imajo morda pridružen delirij, potrebujejo nujen poseg – to so vse okoliščine, ki otežijo pridobitev bolnikove privolitve po poučitvi. Zato bo v primeru zahteve, da vsak bolnik poda pisno privolitev po poučitvi, lahko prišlo do sistemske izključitve bolnikov, ki so za našo raziskavo najbolj zanimivi in bo s tem onemogočena generalizacija naših izsledkov. Signifikantne razlike med sodelujočimi in nesodelujočimi bolniki v raziskavi namreč ogrožajo veljavnost rezultatov opazovalnih raziskav³.

Pridobivanje bolnikove privolitve ter zagotavljanje poučitve bolnika se bo izvajalo v skladu z lokalnimi zahtevami. Če bo potrebno (1, zgoraj), se bo bolnikova privolitev pridobila kot sledi: pred operacijo bo bolnik dobil list Pojasnilo o raziskavi za bolnike, imel bo dovolj časa ter informacij o sodelovanju v raziskavi, da se bo lahko odločil glede sodelovanja. Razložena mu bo narava raziskave, njen namen, postopki v zvezi z raziskavo, njeno pričakovano trajanje, potencialna tveganja in koristi ter možne neprijetnosti za bolnika, ki bi lahko bile povezane z raziskavo. Vsakemu bolniku bo razloženo, da je njegovo sodelovanje v raziskavi popolnoma prostovoljno in da lahko od sodelovanja v raziskavi brez navedbe razloga vsak trenutek odstopi, njegova odločitev pa ne bo vplivala na njegovo medicinsko oskrbo in zdravljenje. Prav tako se od trenutka odstopa od sodelovanja ne bodo več zbirali nobeni podatki, podatki zbrani do takrat pa se bodo anonimizirani obdelali v kasnejših analizah. Vsakemu sodelujočemu bo razloženo, da bodo njihovo dokumentacijo za zbiranje podatkov pregledali avtorizirani raziskovalci, ki bodo drugi kot njegov lečeči zdravnik. Vsak sodelujoči bo prebral pojasnila, jih premislil in bo imel možnost dodatnih vprašanj v zvezi s sodelovanjem, preden bo podpisal privolitev (ICF). Dobil bo kopijo podpisanega soglasja. Bolniki bodo potrdili, da so imeli dovolj časa za odločitev. ICF mora podpisati in datirati tudi raziskovalec in se bo shranila kot del dokumentacije raziskave. Sponzor bo priskrbel predlogo Pojasnila o raziskavi za bolnike in Pisno privolitev po poučitvi (ICF).

2.5 Zasebnost sodelujočih

Vsak raziskovalec zatrjuje in zagovarja principe pravice vsakega sodelujočega do njegove zasebnosti ter mora upoštevati ustrezne zakone o pravici do zasebnosti. Še posebej mora biti zagotovljena anonimnost podatkov pri predstavljanju na strokovnih srečanjih ali pri objavljanju v strokovnih literaturi.

Individualni medicinski podatki posameznika se smatrajo kot zaupni, njihovo razkritje tretjim osebam pa je prepovedano. Zaupnost oseb bo dodatno zagotovljena z uporabo bolnikove



identifikacijske številke, v centralno podatkovno bazo pa se bodo vnašali le psevdonimizirani podatki (anonimni).

Za namen verifikacije bodo lahko pooblaščen predstavniki sponzorja ali pristojne komisije za medicinsko etiko zahtevali direktni dostop do delov medicinske dokumentacije, ki je relevantna za raziskavo, vključno s popisom bolezni.

2.6 Temelji mednarodnega sodelovanja

V sodelovanje v raziskavi se bo dovoljeno vključiti posameznim raziskovalcem iz katerekoli države, ki bodo imeli zanimanje za sodelovanje. Pogoji za sodelovanje je, da bodo zagotovili SSC in ESA, da imajo ustrezne kapacitete za izvajanje raziskave v skladu z zahtevanimi standardi ter da bodo lahko zbrali ustrezen vzorec populacije iz večih bolnišnic njihove države.

Ker raziskavo spozorira in podpira evropska organizacija, imajo prednost pri sodelovanju raziskovalci iz zdravstvenih sistemov podobnih evropskim (ob zavedanju, da med evropskimi sistemi obstajajo določene razlike). Podatki bolnikov iz držav evropskega sveta (47 držav), Kanade, ZDA, Avstralije in Nove Zelandije bodo analizirani in poročani v glavnem rokopisu (članku).

Informacije iz drugih kontinentov (Afrika, Azija in Južna Amerika) niso manj dragocene vendar bo o njih poročano posebej v izogib skupni obravnavi neprimerljivih zdravstvenih sistemov. Kot primer: primerjava bolnikov iz raziskav »African Surgical Outcomes Study« (ASOS4) in »Europe Surgical Outcomes Study« (EuSOS) je pokazala velike razlike med obema populacijama.

Podatke posameznih držav bomo primerjali med seboj in jih natančno predstavili s primernim poudarkom na z razlikami povezane omejitve, vključujoč mednarodne razlike v vzorcih kirurških boleznih, genetskega ozadja in zdravstvenih sistemov. Narejene bodo primerjave med državami glede na prihodek (visok/srednji/nizek po podatkih Svetovne banke – worldbank.org) ob zavedanju, da ima omenjena metodologija precejšnje omejitve. V primeru zadostnega zanimanja s kontinenta, ki bi imel primerne priznanega in izkušenega vodjo z željo po koordiniranju aktivnosti v svoji regiji, bosta SSC in ESA preučila predlog v pozitivnem smislu. Rezultat takega sodelovanja bi lahko bila ločena analiza in rokopis.

2.7 Zgodnja prekinitev projekta

Ker je raziskava opazovalna, je verjetnost predčasne prekinitve izvajanja raziskave zaradi etičnih ali varnostnih minimalna. V primeru nezadostnega vključevanja bolnikov bo trajanje raziskave podaljšano za čas, v katerem bi zbrali načrtovan izračunan vzorec 40.000 bolnikov.



2.8 Amandmaji, spremembe

Le SSC ali osebe določene s strani SSC lahko spreminjajo protokol. Nacionalni koordinatorji (NC) in glavni raziskovalci (PI) bodo pravočasno dobili obvestilo o spremembah, ki jih bodo nato izvedli na lokalnem nivoju. Pisna dokumentacija o potrjenih amandmajih bo predložena sponzorju, bistvene spremembe protokola pa bodo izvršene šele po ustrezni potrditvi s strani IRB. Zaradi opazovalne narave raziskave je verjetnost takojšnjega odstopanja od protokola z namenom zaščite pravic, varnosti in blagostanja preiskovancev oziroma bolnikov brez predhodne odobritve sponzorja in IRB minimalna. Taka odstopanja morajo biti dokumentirana in čimprej poročana sponzorju in IRB.



3 Uvod

3.1 Ozadje

Pooperativna hipotenzija

Pooperativna hipotenzija je pogost pojav po velikih nesrčnih operacijah. Kliniki v praksi rutinsko preverjajo bolnikovo stanje, ugotavljajo vzroke hipotenzije ter začnejo z ustrezno terapijo. Pooperativna hipotenzija je pogosto posledica zmanjšane predobremenitve (preload) zaradi krvavitve, relativne hipovolemije (prerazporeditev tekočin v tretji prostor) ali zmanjšane poobremenitve (afterload). Manj pogosto je hipotenzija posledica zmanjšane kontraktilnosti srca. Zmanjšan afterload imenujemo tudi vazoplegija in je lahko posledica uporabe določenih zdravil, nevraksialne anestezije ali sistemskega vnetja. Vazoplegija je neredko slabo odzivna na zdravljenje ali je podaljšana.⁶

Vazoplegija in infuzija vazopresorjev

Ni jasno, ali lahko z vazoplegijo najbolje pojasnimo skrajno vazodilatacijo ali pa je vazoplegija patofiziološko samostojna entiteta, ki predstavlja nekontrolirano odpoved homeostaze žil. Vazoplegija se najpogosteje pojavlja po operacijah na odprtem srcu, neredko pa tudi po velikih nesrčnih operacijah, predvsem če pride med operacijo do večje krvavitve in potrebe po transfuziji.⁶ Minutni volumen srca se pooperativno redko meri rutinsko, če pa ga merimo, so značilnosti pooperativne vazoplegije: nizek sistemski žilni upor in normalen ali celo povečan minutni volumen srca.

Če hipotenzija vztraja kljub korekciji hipovolemije s tekočinami, je naslednji korak uporaba vazopresorjev (znanih tudi kot vazokonstriktorjev) za preprečevanje vazodilatacije. Bolj učinkovita je uporaba kontinuirane infuzije vazopresorjev v primerjavi z uporabo bolusnih odmerkov (»bolusna terapija«) zaradi njihovega kratkotrajnega učinkovanja.

Znan dejavnik tveganja za pojav vazodilatacije je uporaba epiduralne anestezije, za izničenje njenih vazodilatativnih učinkov tako pogosto uporabljamo infuzijo vazopresorjev v nizkih odmerkih (v tem primeru ne gre za PVI). Če bolnik tudi po operaciji potrebuje višje odmerke vazopresorjev za vzdrževanje ustreznega srednjega arterijskega tlaka (MAP), govorimo o vazoplegiji. Pogoj je, da izključimo hipovolemijo kot vzrok hipotenzije. Zaenkrat nimamo zelo zanesljive metode, s katero bi lahko zagotovo izključili, da ne gre za hipovolemijo. Za namen te raziskave se smatra potreba po uporabi vazopresorja kot nadomestni (surogatni) indikator pomembne vazoplegije. V nekaterih zdravstvenih sistemih je po tekočinski optimizaciji uporaba vazopresorjev v pooperativnem obdobju običajna praksa za vzdrževanje ustreznega sistemskega tlaka. Incidenca uporabe vazopresorjev v pooperativnem obdobju (PVI) do sedaj ni bila opisana v literaturi.



3.2 Utemeljitev raziskave

Obstajajo anekdotični podatki o tem, da med posameznimi centri (bolnišnicami), državami in celinami obstajajo velike razlike v obravnavi pooperativne hipotenzije. Razlike so tako v ocenjevanju hipotenzije (merjenje minutnega volumna srca, invazivno merjenje krvnega tlaka), zdravljenju (uporaba različnih raztopin za nadomeščanje volumna, različni vazopresorji, inotropi), kot v tem, kje se hipotenzija zdravi (zbujevalnica, intenzivna nega, intenzivna terapija). Naša hipoteza je, da je posledično tudi pojavnost popuščanja organov, njihovega zdravljenja, kliničnega izhoda, trajanja zdravljenja v bolnišnici ter smrtnost različna.

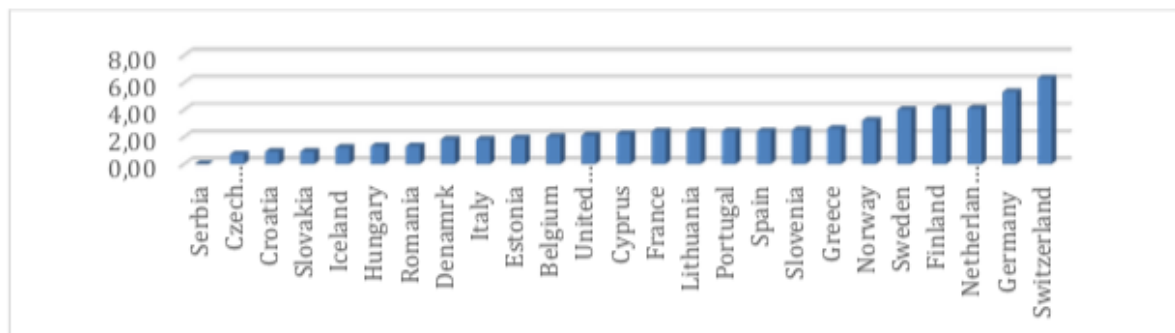
V primerjavi s septičnim šokom nimamo enotne definicije pooperativne vazoplegije. Tako bi podatek o tem, da je bolnik dobil vazopresor, lahko bil objektiven dihotomen kriterij za vazoplegijo. Omejitev je nezmožnost določitve stopnje vazoplegije, saj bi bila določitev nekega mejnega odmerka vazopresorja le zelo arbitrarna meja za določitev stopnje vazoplegije.

Na področju srčne kirurgije obstajajo raziskave o uporabi različnih vazopresorjev za zdravljenje pooperativne vazoplegije.⁷ Z načrtovano raziskavo želimo zbrati podatke za načrtovanje randomiziranih raziskav o uporabi vazopresorjev v nesrčni kirurgiji v prihodnosti.

3.3 Pilotni podatki - 1

Raziskava o izhodu po kirurških posegih v Evropi (European Surgical Outcomes Study (EuSOS)) je bila objavljena v reviji Lancet 2012 v članku "Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study".⁵ Podatki so bili zbrani na 46.539 bolnikih, od teh jih je bilo 3599 zdravljenih v enoti intenzivne terapije. Protokol je vseboval podatke o pooperativni uporabi vazopresorjev in inotropov, ki pa niso bili analizirani in objavljeni. Z dovoljenjem je bila s strani glavnih raziskovalcev raziskave Squeeze narejena sekundarna analiza podatkov, s katero so ugotovili, da je 2,7% bolnikov v 24 urah po operaciji prejelo infuzijo vazopresorja ali inotropa. Med državami so bile velike razlike (0,0-6,3%). 75% bolnikov, ki je prejelo vazopresorje ali inotrope pa je bilo zdravljenih v enoti intenzivne terapije.

Najpogosteje uporabljen vazopresor je bil noradrenalin. Podatki omenjene sekundarne analize do sedaj niso bili objavljeni.



Slika 1: Neobjavljena sekundarna analiza EuSOS podatkov. Prejetje infuzije vazopresorja ali inotropna znotraj 24 ur po operaciji

3.4 Pilotni podatki - 2

Glavna raziskovalca raziskave Squeeze sta med julijem 2018 in februarjem 2019 naredila mikro-anketo, k sodelovanju sta povabila vse člane ESA in ESICM. Dobila sta 2052 odgovorov iz 102 držav. Zdravniki, ki so odgovorili na anketo, so poročali:

- v 22% o pogosti uporabi vazopresorjev, v 58% o občasni uporabi in v 20% o redki uporabi
- najpogosteje uporabljena vazopresorja v omenjeni anketi sta bila noradrenalin in fenilefrin.



4 RAZISKOVALNA VPRAŠANJA IN NAMEN

4.1 Definicije

Definicija pooperativne infuzije vazopresorjev (PVI) za potrebe raziskave Squeeze je kontinuirana intravenska infuzija zdravila s prevladujočim vazokonstriktivnim učinkom (vazopresor). K PVI ne štejemo ponavljajočih se bolusnih odmerkov vazopresorjev in infuzije zdravil s pretežno pozitivnim inotropnim učinkom. Prav tako je iz definicije PVI izključena medoperativna infuzija vazopresorjev v namen izničenja vazodilatativnih učinkov anestetikov (splošna ali regionalna anestezija), ki lahko traja do 1 uro po končani operaciji. Če bolnik po tem času še vedno potrebuje infuzijo vazopresorjev, govorimo o PVI. O PVI ne govorimo, če se pojavi potreba po infuziji vazopresorjev po več kot 24 urah po končani operaciji. Infuzije vazopresorjev, ki so potrebne pred začetkom operacije se bodo šttele med PVI le, če bodo zadoščale zgoraj omenjenim kriterijem.

Vazoaktivna zdravila, grupirana gleden na pretežen učinek

| Vazopresor | V glavnem ni vazopresor |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• dopamin• adrenalin• metaraminol• noradrenalin• fenilefrin• vazopresin ali terlipresin• akrinor• angiotensin II | <ul style="list-style-type: none">• atropin• dobutamin• efedrin• etilefrin• glikopirulat• nitrati• milrinon |

Tabela 1: Klasifikacija vazoaktivnih zdravil. Zavedamo se, da imajo številna zdravila mežane učinke



4.2 Raziskovalna vprašanja

- Kakšen delež bolnikov potrebuje PVI?
- Pri bolnikih, ki potrebujejo PVI:
 - incidenca pridružene disfunkcije organov, klinični izhod
 - ali obstajajo razlike v incidenci disfunkcije organov v različnih zdravstvenih sistemih
 - kateri dejavniki (značilnosti bolnika, okoliščin, operacije in obravnave bolnika med operacijo) so povezani s potrebo po PVI
- ali obstajajo razlike v obravnavi bolnikov (ki potrebujejo PVI) med bolniki, bolnišnicami in državami:
 - ali zgoraj omenjene razlike v obravnavi bolnikov vplivajo na izhod bolnikovega zdravljenja
- kakšne so ekonomske posledice zdravljenja s PVI?

4.3 Namen (kaj želimo narediti)

- določiti karakteristike povezane s prejemom PVI – bolniki, okoliščine, operacija in intraoperativna oskrba
- karakterizirati variabilnost med posameznimi zdravstvenimi sistemi, med bolnišnicami (ne med posameznimi zdravniki) v uporabi PVI
- določiti odmere, trajanje in klinični izhod pri bolnikih, ki dobivajo PVI

5 NAČRT PROJEKTA

5.1 Tip raziskovanja in generalni načrt projekta

Squeeze je prospektivna mednarodna multicentrična kohortna raziskava.



6 POPULACIJA PROJEKTA

Vključili bomo dve kohorti bolnikov.

6.1 Kohorta A

Kohorta A bo vsebovala vse bolnike, ki bodo sprejeti v posamezno bolnišnico v sedmih zaporednih dneh s sledečimi vključitvenimi in izključitvenimi kriteriji:

| Vključitveni kriteriji | Izključitveni kriteriji |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. podvrženi operaciji (načrtovani ali nenačrtovani)2. odpust domov na dan operacije ni načrtovan (ni ambulantna operacija)3. starost ≥ 18 let na dan operacije | <ol style="list-style-type: none">1. operacija na srcu2. operacija v porodništvu3. transplantacija4. dolgotrajna infuzija vazoaktivnega zdravila pred operacijo, npr. epoprostenol (prostaciklin)5. mehanska podpora krvnemu obtoku: podpora ventriklu, inatraaortna balonska črpalka, umetno srce ipd.6. predhodno vključen v Squeeze |

6.2 Kohorta B

V kohorto B bomo vključili 30 zaporednih bolnikov z 1 dodatnih kriterijem:

| Vključitveni kriteriji | Izključitveni kriteriji |
|--|-------------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. pooperativna infuzija vazopresorja (PVI) – kot je definirana zgoraj | |



6.4 Vrednotenje primarnega izhoda raziskave

Kohorta A:

Za kohorto A je primarni izhod prejetje PVI.

Kohorta B:

Primarni izhod za kohorto B bo smrt pred odpustom iz bolnišnice, izhod se bo ocenjeval 30. dan.



6.5 Vrednotenje sekundarnih ciljev/ izhodov raziskave

Pri vseh bolnikih se bo kot sekundarni izhod ocenjevalo popuščanje organov, trajanje zdravljenja v bolnišnici in trajanje zdravljenja v enoti intenzivne terapije. Vse to bo zapisano v CRF1.

Vrednotenje dejavnikov tveganja in drugih značilnosti bolnikov:

- ocena dejavnikov (bolnika, okoliščin, operacije, anestezije), ki potencialno povečajo možnost za PVI – natančno opisani v CRF1 v prilogi (vsi iz A).
- opis populacije, ki bo prejela vazopresorje (nekateri iz A, vsi iz B), natančno naveden v CRF2 v prilogi. Opis vsebuje vrsto vazopresorja, odmerke in trajanje njegove uporabe.

Izvajali ne bomo nobenih dodatnih testov ali evalvacij. Vsi izhodi bodo ugotovljeni na podlagi temeljitega pregleda bolnikove dokumentacije z začetkom ob sprejemu pred operacijo. Zaradi pragmatične narave raziskave bomo zbirali podatke na čim lažji in čim bolj objektivni način -npr. čeprav nas bi bolj zanimal tip pooperativnega zapleta po nedavni standardni definiciji perioperativne medicine ali po EPCO definiciji, je za lokalnega raziskovalca lažje ugotoviti: invazivna mehanska ventilacija/NIV/oboje/ nič od omenjenega.

6.6 Nabor podatkov

Za uspeh raziskave bo ključnega pomena realistični nabor podatkov. Definirali smo ključne podatke, da ne bi odvrnili centrov od sodelovanja zaradi prevelikega bremena zbiranja podatkov. NC bodo lahko prosili za dovoljenje za zbiranje omejenega števila dodatnih podatkov v podporo mednarodni raziskavi Squeeze in za nacionalno analizo. Za zbiranje vseh dodatnih podatkov se bo potrebno uskladiti s SSC.

Zbirali se bodo tudi podatki specifični za centre: sekundarni/terciarni center, število operacijskih dvoran ter število in stopnja intenzivnih postelj.

6.7 Vrednotenje opsijskih izhodov

Nekatere države bodo po uskladitvi protokola med NC in SSC lahko zbirale dodatne podatke: napisan bo specifičen protokol za državo. V Veliki Britaniji se bodo npr. zbirali podatki:

- dolgoročna umrljivost: vitalni status do 5 let po operaciji pridobljen iz centralne podatkovne baze NHS

6.8 Translacijske raziskave

Vzpodbujamo NC k zbiranju dodatnih bioloških vzorcev ali ocene fizioloških parametrov v enem ali več centrih njihove države. SSC bo preučil vse prošnje in potencialno podprl prošnje za dodatno financiranje izvajanja takih raziskav.



Lokalne ali nacionalne kohorte, na katerih se bodo zbirali in preučevali dodatni podatki poleg podatkov za Squeeze so dovoljene pod naslednjimi pogoji: pridobitev dodatnega sponzorja (drugi kot ESA), ločeno pozitivno mnenje komisije za medicinsko etiko, ločen pisni pristanek, neodvisno upravljanje s podatki ter dovoljenje za tak protokol s strani SSC. Sponzor in SSC imata pravico veta na izvajanje raziskave. Zaradi transparence mora biti pri objavah iz dodatnih raziskav naveden originalni članek. Avtorstvo potencialnih objav, ki bi sledile iz podatkov dodatnih kohort ter osnutek take raziskave je predhodno potrebno poslati sponzorju in SSC.

6.9 Metode za zmanjševanje pristranosti

Kjer bo mogoče, se bo pristranost izbire zmanjševala z opustitvijo potrebe po bolnikovi privolitvi in s kratkim časom trajanja vključevanja bolnikov v Kohorto A. Vključevanje v kohorto A je načrtovano tako, da bodo lahko bolnišnice v sedmih zaporednih dneh na primernih bolnikih zbrale ustrezne podatke. S tem je podana dobra možnost, da bo vzorec reprezentativen. Informacijsko pristranost bo omejena z uporabo robustnega obrazca (CRF) z jasno opredeljenimi definicijami. Predhodni načrt statistične analize bo zagotovil, da bo inflacija tip 1 napake z multiplimi testiranjem hipoteze minimizirana in kontrolirana.



7 LOGISTIKA IZVAJANJA RAZISKAVE

7.1 Centri vključeni v raziskavo, vloga nacionalnih koordinatorjev (NC) in glavnih raziskovalcev (PI)

Naš namen je vključiti čimveč centrov iz držav z visokim in srednjim dohodkom. Naš namen je vključiti vsaj 20 držav. Iz vsake države pa nameravamo vključiti čimveč centrov. Število centrov se bo med državami neobhodno razlikovalo. NC bo skrbno preučil potencialne bolnišnice, ki bi želele sodelovati, da bi zagotovil ustrezno zbiranje podatkov – navodila bodo zagotovljena. Vsak center mora zbrati zaporedne podatke vseh bolnikov tekom 7 zaporednih dni ter po možnosti 30 zaporednih bolnikov s PVI. V poglavju 5.1 in 5.2 so opisani vključitveni in izključitveni kriteriji. Vključevanje bolnikov iz držav z nizkih dohodkom se je v preteklosti izkazalo za težavno zaradi pomanjkanja virov, vendar se takim državam ne bo prepovedano vključiti v raziskavo. Naš cilj nameravamo doseči in preseči s pomočjo aktivnosti nacionalnih vodilnih raziskovalcev ter podporo ključnih organizacij kot je ESA in druga podporna združenja (ESICM).

Centri

Registracija sodelujočih centrov bo potekala on-line preko obrazca "Call for Centres form" na spletni strani ESA. V načrtovanem času vključevanja v Squeeze (12 mesecev) bo začetek vključevanja določil posamezni PI. Nato se bo vključevanje nadaljevalo, dokler ne bo vsak center vključil vseh bolnikov sedmih zaporednih dni in dodatnih 30 bolnikov s PVI ali pa bo od začetka vključevanja v kohorto B preteklo 12 mesecev.

Nacionalni koordinatorji

Raziskovalci, ki bodo koordinirali raziskavo na nacionalni ravni so zadolženi s strani ESA in SSC za vodenje projekta v njihovi državi, njihove zadolžitve so:

- identifikacija sodelujočih centrov v njihovi državi ter vključevanje lokalnih PI iz takih centrov,
- pomoč pri prevajanju dokumentov raziskave,
- zagotavljanje, da so pridobljena vsa nacionalna ali regionalna dovoljenja pred začetkom raziskave,
- pomoč in trening lokalnih PI ter nadzor izvajanja raziskave v skladu z dobro klinično prakso (GCP),
- zagotavljanje dobre komunikacije med sedežem ESA ter sodelujočimi strankami v njegovi državi na vseh korakih izvajanja raziskave, vključno s čiščenjem podatkov.

Glavni raziskovalci (PI)

Lokalni PI so specialisti, ki delajo v perioperativni medicini vsake sodelujoče bolnišnice in bodo imeli naslednje zadolžitve:

- vodenje izvajanja raziskave v njihovi ustanovi



- zagotavljanje, da so pridobljena vsa dovoljenja (regulatorna/etična) pred začetkom izvajanja
- zagotavljanje zadostnega treninga sodelujočega osebja pred začetkom raziskave
- nadziranje vključevanja, dnevno zbiranje podatkov ter pomoč pri reševanju težav
- odločanje o dogodkih
- zagotavljanje pravočasnega izpolnjevanja eCRF, ocena sledenja, poizvedbe čiščenja podatkov. Glavna odgovornost lokalnega PI je zagotavljanje integritete zbranih podatkov. S podpisom podatkov v eCRF bo lokalni PI potrdil integriteto podatkov
- komunikacije s sedežem ESA in nacionalnim koordinatorjem na vseh korakih izvajanja raziskave, vključno s čiščenjem podatkov.

7.2 Mejniki ter načrtovani časovni potek

| | | 2019 | | | | 2020 | | | | 2021 | | | |
|---|--------------------------------|------|----|----|----|------|----|----|----|------|----|----|----|
| | | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| 1 | Protocol and CRF | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| | National co-ordinators | | ■ | | | | | | | | | | |
| 2 | National ethics and governance | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | |
| 3 | Recruitment | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | |
| 4 | Data cleaning | | | | | | | | | | ■ | | |
| | Analysis and write-up | | | | | | | | | | | ■ | |
| | Outputs | | | | | | | | | | | | ■ |

Tabela 2: časovni potek. Legenda: Q – quarter = četrtina, protocol and CRF = protokol in CRF, National ethics and governance = mnenje nacionalne komisije za medicinsko etiko in/ali ustreznih organov, recruitment = vključevanje bolnikov, data cleaning = čiščenje podatkov, analysis and write-up = analiza in pisanje rokopisa, outputs = izsledki

7.3 Vednotenje varnosti in poročanje

Kot popolnoma opazovalna raziskava ne predstavlja nobenega tveganja po vključitvi vanjo. Zato tudi ne bo poročanja o neželenih dogodkih.



STATISTIČNA METODOLOGIJA

7.4 Določitev velikosti vzorca

V raziskavi nameravamo zbrati podatke iz vsaj 400 centrov (bolnišnic). Pričakujemo, da se bo v kohorto A iz vsake bolnišnice zbralo povprečno 100 bolnikov, torej skupno okoli 40.000 bolnikov. Neobjavljena sekundarna analiza podatkov iz EuSOS je pokazala, da povprečno 2,7% bolnikov potrebuje infuzijo vazoaktivnih zdravil. Ker je manjšina teh zdravil inotropnih, predpostavljamo, da povprečno 2% potrebuje vazopresorje. Glede na omenjene podatke predpostavljamo, da bo okoli 800 bolnikov od 40.000 iz kohorte A potrebovalo infuzijo vazopresorjev (95% CI: 745-855 bolnikov ob binomialni porazdelitvi). Predpostavljamo, da bomo s tem imeli dovolj velik vzorec bolnikov za analizo potencialnih dejavnikov tveganja za potrebo po infuziji vazopresorjev ter potencialnih učinkov vazopresorjev.

Za kohorto B predpostavljamo vzorec 12.000 bolnikov (okoli 30 bolnikov iz vsakega od 400 centrov). Tako bo skupni vzorec bolnikov s PVI okoli 12.800 bolnikov (12.000 iz kohorte B in še 800 bolnikov s PVI iz kohorte A, ki bodo imeli izpolnjen CRF2). Predpostavljamo, da bo to dovolj velik vzorec za oceno trajanja PVI, za eksplorativne analize časa prenehanja PVI ter posledičnega kliničnega izhoda.

7.5 Načrtovane analize

7.5.1 Glavne analize

Natančen načrt statistične obdelave podatkov bo znan pred zaključkom zbiranja podatkov. Gre za eksplorativno raziskavo z veliko bazo podatkov iz bolnišnic. Čeprav način zbiranja podatkov omogoča, da bomo dosegli dovolj velik in reprezentativni vzorec bolnikov, ni nujno, da bo vzorec naključen, saj se bodo bolnišnice vključevale na prostovoljni bazi. Določeni podatki bodo bolj povedni v grafični, določeni v opisni obliki. Značilnosti bolnikov bomo opisali s povprečji, standardnimi odkloni, mediano, interkvartilnimi razponi in odstotki, kjer bo to primerno.

Primarni izhod v kohorti A bo odstotek bolnikov, ki bodo potrebovali PVI. Opisali bomo tudi razlike v odstotkih bolnikov s PVI med posameznimi bolnišnicami in državami s pomočjo logistične regresije z mešanimi učinki (angl. »mixed effect logistic regression«) z upoštevanjem linearne cenilke nepristranosti (angl. »shrinkage estimator« - najboljša linearna cenilka nepristranosti) za kontrolo regresije povprečja, in drevesni diagram (angl. »caterpillar plot« ali »forest plot«).

S podatki bolnikov iz kohort A in B, ki bodo potrebovali PVI, bomo analizirali povezavo med PVI in potencialnimi dejavniki tveganja s pomočjo bivariatnih razmerij obetov. Povezavo med dejavniki tveganja in PVI bomo analizirali s pomočjo multivariatne regresije z mešanimi učinki. S pomočjo »shrinkage« metode (penalizirana regresija, npr. lasso) bomo zmanjšali tip



1 napake ter tveganje za precenitev moči povezave posameznega dejavnika tveganja ter PVI. Prav tako bomo analizirali povezavo med potrebo po PVI in umrljivostjo v bolnišnici s pomočjo logistične regresije in po potrebi tudi z drugimi statističnimi orodji. Tudi tu bomo uporabili »shrinkage« metodo za preprečevanje preprileganja (angl. »overfitting«) povezave med PVI in umrljivostjo. Prav tako bomo primerjali razlike med bolnišnicami in državami. Pri bolnikih s PVI bomo s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje grafično prikazali trajanje infuzije ter analizirali morebitne mejne vrednosti, ki bi definirale potrebo po podaljšani infuziji PVI. S pomočjo analize preživetja (angl. »surviving analysis«) bomo analizirali morebitno povezavo med dejavniki tveganja (tudi pridruženimi boleznimi) in trajanjem infuzije PVI. Ugotovili bomo pogostost pojavljanja popuščanja organov glede na trajanje infuzije PVI ter povezavo z umrljivostjo. Namen omenjene analize je namreč podlaga za načrtovanje randomiziranih raziskav, ki bi preučevale vpliv PVI na klinični izhod zdravljenja.

7.5.2 Odkrivanje podkohort

Pred zbiranjem podatkov bo tim strokovnjakov preučil možnosti analize posameznih podskupin bolnikov, npr. analiza podatkov bolnikov, ki potrebujejo nujno operacijo zaradi septičnega stanja. Podrobnosti takih podanaliz bodo natančno opisane v protokolu pred objavo podatkov.

7.5.3 Rokovanje z manjkajočimi podatki ali nezadostnim vključevanjem bolnikov

Vse bolnike, ki ne bodo imeli zahtevanih podatkov glede na protokol, bomo izločili iz analize. Prav tako bomo izločili centre (in vse bolnike iz takega centra), ki ne bodo zbrali dovolj bolnikov. Odstotek manjkajočih podatkov bo zabeležen za vsako spremenljivko posebej in za celoten nabor podatkov. Preučili bomo potrebo po in ustreznost vračunanja manjkajočih podatkov glede na dokončni nabor zbranih podatkov ter glede na oceno vzroka za izpad podatkov.

8 UPRAVLJANJE S PODATKI IN KVALITETO

8.1 Kvaliteta podatkov

Sponzor raziskave je odgovoren za implementacijo ter zagotavljanje kvalitete izvajanja raziskave z napisanimi SOP-i. Odgovoren je za zbiranje, shranjevanje, obdelavo podatkov ter poročanje v skladu s protokolom, GCP in lokalnimi regulativnimi potrebami. Merila kontrole kvalitete bodo izvajana na vseh stopnjah upravljanja s podatki, tako bo zagotovljena verodostojnost podatkov ter njihovo pravilno, vključujoč pisne SOP-e (v angleščini za vse



države) za zbiranje in vnašanje podatkov, avtomatizirano preverjanje konzistence ter trening NC in lokalnih PI. NC bodo ob pomoči pisarne za koordinacijo odgovorni za trening lokalnih PI. Lokalni raziskovalci bodo skrbeli za pravilno in tekoče vnašanje podatkov v eCRF ter kvaliteto izvajanja raziskave v svojem centru. Sponzor bo naključno in nenapovedano preverjal izvajanje raziskave v posameznih centrih s preverjanjem elektronske baze podatkov, da ne bi prišlo do nepravilnega vnašanja napačnih podatkov. Fizični obiski sponzorja v posameznih centrih niso načrtovani. Sponzor je odgovoren za komunikacijo med posameznimi udeleženci v raziskavi ter dostopnost do vseh potrebnih materialov za raziskavo, prav tako je odgovoren za omogočanje preverjanja izvajanja raziskave s strani organov nadzora (regulative) posameznih držav. Vsi dogovori med sponzorji ter raziskovalci/institucijami ter katerikoli drugimi partnerji raziskave bodo obstajali v pisni obliki kot del protokola ali posebnega dogovora. PI in/ali institucije za sodelovanje v raziskavi in vključevanje bolnikov ne bodo dobili nobene finančne vzpodbude.

8.2 Ravnanje s podatki ter shranjevanje (arhiviranje dokumentacije)

Podatki bodo vpisani v varovano spletno bazo podatkov, ki bo zaščiten z gesli ter dokumentiranjem vpogledov v bazo. V spletni bazi podatkov, eCRF in SOP-ih se bo uporabljal angleški jezik brez prevajanja v nacionalne jezike. Podatki se bodo vnašali neposredno iz izvornih dokumentov v CRF ter bodo nato sekundarno vneseni v eCRF. Kopije izvornih dokumentov bodo shranjene v zaklenjenih omarah oziroma pisarnah do katerih bo lahko dostopalo le pooblaščen osebje v skladu z lokalno in nacionalno regulativo. Podatki o bolnikih, ki vključujejo bolnikovo identifikacijsko številko, bodo shranjeni ločeno prav tako v zaklenjenih prostorih z dostopom za izključno pooblaščen osebje z namenom sledenja lokalnih bolnišničnih izidov zdravljenja, dopolnjevanja manjkajočih podatkov ter v primeru kontrolnega obiska sponzorja, IRB, nacionalnega koordinatorja ali regulatornih organov. Podpisan ICF, ki bo dokazoval pridobitev pisnega soglasja bolnika pred vključitvijo v raziskavo, bo shranjen po zgoraj navedenih načelih. Vsi dokumenti v zvezi z raziskavo bodo shranjeni glede na lokalno regulativo.

Sponzor in centri bodo vzdrževali in dopolnjevali nize podatkov v skladu s priporočili ICH-GCP E6(R2) smernic.

8.3 Zaupnost, varovanje podatkov

Za zaupnost osebnih podatkov bo poskrbljeno tako, da bo vsak bolnik dobil šifro.

Dokumentacija, ki bo omogočala dešifriranje podatkov posameznega bolnika, bo shranjena v posebnem, zaklenjenem prostoru, ločenem od tistega, v katerem bodo šifrirani podatki.

Vpogled v dokumentacijo bomo imeli le pooblašчени raziskovalci. Nato se bodo vnašali šifrirani podatki najprej v papirnato obliko (CRF 1 in 2), nato v posebej zavarovano elektronsko bazo podatkov (eCRF) s pomočjo personaliziranega uporabniškega imena in gesla, z beleženjem časa vnosa in osebe, ki je podatke vnesla. V elektronski bazi bodo le



anonimizirani (kodirani) podatki, brez imena, začetnic, rojstnih podatkov ali lokalne šifre bolnikove dokumentacije, tako ne bo mogoče identificirati posameznega bolnika. Podatki bodo shranjeni na serverjih znotraj držav članic EU, ki zagotavljajo varovanje podatkov v skladu z GDPR (45.člen).

Fizični dostop do vseh podatkov v zvezi z raziskavo bo dovoljen za namen nadzora oziroma inšpekcije s strani sponzorja, nacionalnih koordinatorjev, IRB ali državnih organov nadzora. S podatki se bo rokovalo v skladu s priporočili dobre klinične prakse po smernicah ICH-GCP Guidelines E6(R2), striktno se bo sledilo legalnim in nacionalnim zahtevam ter GDPR.

Za dodatna pojasnila v zvezi z varovanjem podatkov je pristojen ESA Data Protection Officer, dosegljiv na: privacy@esahq.org ali 24, Rue des comédiens 1000 Brussels, Belgium.



9 POLITIKA OBJAVLJANJA IN RAZŠIRJANJA

9.1 Objavljanje izsledkov

Glavni izsledki Squeeze in njenih podraziskav bodo objavljeni v »peer-reviewed« mednarodnih medicinskih revijah in predstavljeni na kongresu Euroanaesthesia in nacionalnih srečanjih.

Po priporočilih International Committee of Medical Journal Editors se bo avtorstvo določilo glede na prispevek k vključevanju bolnikov, pridobivanju in čiščenju podatkov, analizi ter interpretaciji podatkov, pisanju rokopisa, pridobivanju nacionalnih/lokalnih štipendij IN glede na končno strinjanje z različico za objavo IN strinjanja glede odgovornosti za vse v zvezi z delom, z zagotavljanjem, da bodo vsa vprašanja povezana s točnostjo ali integriteto vseh delov celotnega dela ustrezno raziskana ter rešena.

Člani SSC in drugi posebej »posvečeni« raziskovalci (glej spodaj), ki bodo izpolnjevali ustrezne kriterije bodo del skupine, ki bo pisala rokopis. Člani skupine za pisanje ter »Squeeze raziskovalci« bodo avtorji objave, ki bo rezultat Squeeze. Pri oddaji članka za objavo bo dopisni avtor imenoval člane iz skupine za pisanje rokopisa »raziskovalci Squeeze«. V skladu s priporočili Committee of Medical Journal Editors mora biti iz dela članka, kjer so navedeni avtorji, razvidno, kdo je neposredno odgovoren za rokopis. Imena vseh iz omenjenega dela o avtorjih (avtorjev in sodelavcev) so navedena v podatkovni bazi MEDLINE. Da bo V MEDLINE zagoto razvidno, kdo je sodelavec, bo v delu članka o avtorjih navedeno, kje v članku so navedena vsa imena sodelavcev. Lokalni PI bodo odgovorni za vnos podatkov v končno poročilo o raziskavi (End of Study Reporting Form) o tem, kdo iz njihove ustanove je aktivno sodeloval pri raziskavi.

Rezultate raziskave bodo na mednarodnih konferencah lahko predstavljali le člani SSC ali njihovi delegati. Nacionalni koordinatorji bodo lahko o rezultatih poročali na domačih srečanjih po pridobljenem dovoljenju s strani SSC in sponzorja. V vseh objavah in predstavitevah je potrebno navesti ESA Clinical Trial Network.

9.2 Sekundarne analize ter izmenjava podatkov

Po objavi združenih rezultatov raziskave, bo posameznim centrom dovoljeno uporabiti lastne podatke za lokalne predstavitve in objave. Podvajanje podatkov ni dovoljeno.

Pseudonimiziran set združenih podatkov bo potencialno na voljo za sekundarne analize po predloženem osnutku raziskave z vsemi podrobnostmi (tudi pravili avtorstva) in uradni prošnji za dovoljenje s strani SSC. Le sodelavci bodo potencialno dobili dostop do podatkov.



Pravico do končne odločitve glede sekundarnih analiz ima SSC. Pred vsako oddajo članka v objavo bo vsak članek, ki bo rezultat sekundarne analize združenih podatkov, pregledan s strani SSC, ki bo lahko zahteval tudi revizije. Avtorstvo vsakega takega članka bo vsebovalo ime »raziskovalci Squeeze«, z razlago, kje v članku so navedena vsa imena. Zaradi transparenca bo moral v navedbah literature vsak tak članek vsebovati tudi originalni članek Squeeze.

Prošnje za uporabo podatkov v individualnih meta-analizah morajo biti poslane sponzorju in SSC.

Sponzor raziskave (ESA CTN) sme uporabiti psevdonimizirane združene podatke za interne analize in namene učenja.

10 FINANCIRANJE IN PODPORA

Squeeze je sponzorirana s štipendijo European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network (ESA CTN). Dovoljeno je pridobivanje nacionalnih ali lokalnih štipendij za financiranje lokalnih različic raziskave po predhodnem pisnem dovoljenju sponzorja in SSC. Člani SSC zagotavljajo, da niso v nasprotju interesov (izjavo o nasprotju interesov bo podpisal vsak posamezni član SSC in bo hranjena pri sponzorju).

11 ZAVAROVANJE

Squeeze je opazovalna raziskava z minimalnim tveganjem. Zavarovanje bi lahko bilo potrebno s strani PI na zahtevo lokalnih regulativnih organov. ESA ima sklenjeno Public Liability insurance za pokrivanje odgovornosti ESA kot sponzorja v primeru možnosti škode, ki bi jo utrpel preiskovanec zaradi raziskave organizirane s strani ESA. To zavarovanje se ne tiče odgovornosti posameznega centra, da prepreči malomarnost s strani lastnega osebja.



12 LITERATURA

1. Moonesinghe SR, Wong DJ, Farmer L, Shawyer R, Myles PS, Harris SK. SNAP-2 EPICCS: the second Sprint National Anaesthesia Project—Epidemiology of Critical Care after Surgery: protocol for an international observational cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017690.
2. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries. *BJA Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-609.
3. Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *Bmj*. 2009;338:b866.
4. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts H-L, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *The Lancet*. 2018;391(10130):1589-1598.
5. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *The Lancet*. 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61148-9
6. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174. doi:10.1186/s13054-018-2102-1
7. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with Vasoplegic shock after cardiac SurgeryThe VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2017;126(1):85-93.
8. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2018;120(5). doi:10.1016/j.bja.2018.02.007
9. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measur. *Eur J Anaesthesiol*. 2015. doi:10.1097/EJA.0000000000000118



CRF1 – vsi iz kohorte A

CRF2 – vsi, ki bodo dobili pooperativno infuzijo vazopresorja = nekateri iz A, vsi iz B