

EuPreCHO: Studio europeo sulla gestione perioperatoria e i risultati conseguenti a valutazione con ecocardiografia trans-toracica nel paziente chirurgico (non cardiocirurgico).

Titolo abbreviato	EuPreCHO
Tipologia di progetto:	Studio caso controllo multicentrico
ClinicalTrials.gov ID	NCT06409234
Sponsor/finanziatori:	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium Phone: +32 2 743 3290 E-mail: research@esaic.org ; EuPreCHO@esaic.org
Ricercatori principali:	Prof. Michelle Chew, PhD Anaesthesia and Intensive Care ANOPIVA, Plan 14, Linköping University Hospital, S-58185, Sweden Prof Dr. Giovanna Lurati Buse, MSc University Hospital Düsseldorf Anesthesiology Department Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf, Germany
Project Plan Version and Date:	Version 1.0, dated 04SEPT24

Accesso ai documenti di ricerca

Le informazioni contenute all'interno del presente documento sono confidenziali e di proprietà della European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium. Le informazioni non possono - in toto o in parte – essere trasmesse, riprodotte, pubblicate, o rivelate ad altri soggetti, eccezion fatta per il Comitato Etico di competenza e le Autorità Regolatrici in assenza di consenso scritto da parte dello Sponsor, tranne per lo stretto necessario al fine di ottenere il consenso informato dei partecipanti allo studio.

PAGINA DI FIRMA DEL PROTOCOLLO

Ricercatori principali		
Nome	Firma	Data
Prof. Michelle Chew, PhD Anaesthesia and Intensive Care ANOPIVA, Plan 14, Linköping University Hospital, S-58185, Sweden		
Prof. Dr. Giovanna Lurati Buse, MSc University Hospital Düsseldorf Anesthesiology Department Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf, Germany		
Sponsor		
Nome	Firma	Data
Pierre Harlet Research and Clinical Trial Lead European Society of Anaesthesiology and Intensive Care 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium		

Ricercatori principali a livello locale (inserire le informazioni locali, ove possibile)		
Nome - Località	Firma	Data

TABELLA DEI CONTENUTI

SINOSSI (SOMMARIO)	5
1. STRUTTURA AMMINISTRATIVA	12
1.1 Comitato direttivo (SC)	12
1.2 Sponsorizzazione	13
2. ASPETTI ETICI E REGOLATORI	14
2.1 Condotta etica dello studio	14
2.2 Categorizzazione del rischio	14
2.3 Comitato di Revisione Istituzionale (IRB).....	14
2.4 Informazioni ai partecipanti e consenso informato.....	15
2.5 Privacy dei partecipanti	15
2.6 Termine anticipato del progetto.....	16
2.7 Assicurazione dei Partecipanti	16
2.8 Correzioni	16
2.9 Background	17
2.10 Razionale per il progetto di ricerca.....	18
2.11 Valutazione del rapporto rischio/beneficio	19
3. OBIETTIVI, TRAGUARDI/RISULTATI AND ALTRE VARIABILI DELLO STUDIO	19
3.1 Obiettivi	19
3.2 Definizione e valutazione degli endpoint:.....	20
3.2.1 RQ1	20
3.2.2. RQ2.....	21
3.2.3 RQ3.....	22
3.3 Altre variabili dello studio	24
4. DISEGNO DEL PROGETTO	24
4.1 Tipo di ricerca e disegno generale del progetto	24
4.2 Procedura.....	25
4.3 Reclutamento e screening	26
4.4 Metodi per mitigare i bias	28
5. POPOLAZIONE DEL PROGETTO	28
5.1 Criteri di inclusione	28
5.2 Criteri di esclusione	29
5.3 Criteri per il ritiro/interruzione della partecipazione allo studio dei partecipanti.....	29
6. VALUTAZIONI DEL PROGETTO	30
6.1 Flow chart(s) del progetto / tabella delle procedure e valutazioni.....	30
6.2 Valutazione dell'outcome all'endpoint	30
6.3 Valutazione di altre variabili dello studio	30
6.4 Valutazioni della sicurezza e segnalazioni.....	31
7. APPROCCIO STATISTICO	31
7.1 Determinazione delle dimensioni del campione.....	31
7.2 Elaborazione dei dati.....	31
7.3 Analisi previste	32
7.3.1 RQ1	32
7.3.2 RQ2	32
7.3.3. RQ3	33
Insieme dei dati da analizzare.....	34
Gestione dei dati mancanti.....	34
Analisi accessorie.....	34
Deviazioni dalla pianificazione statistica iniziale	35

8. GESTIONE DEI DATI E DELLA QUALITA' DEGLI STESSI	35
8.1 Qualità dei dati	35
8.2 Gestione, registrazione e archiviazione dei dati	36
8.3 Privacy, protezione dei dati	36
9. PUBBLICAZIONE E POLITICA DI DIFFUSIONE.....	38
9.1 Pubblicazione dei risultati.....	38
9.2 Analisi secondarie, sottostudi e condivisione dei dati	40
10. FINANZIAMENTO E SUPPORTO	41
11. ASSICURAZIONE	41
12. RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA	42
13. LISTA DELLE APPENDICI.....	44
14. CRONOLOGIA DELLE MODIFICHE DEL PROTOCOLLO.....	44

SINOSSI (SOMMARIO)

Investigatori principali:	<p>Prof. Michelle Chew, PhD Anaesthesia and Intensive Care ANOPIVA, Plan 14, Linköping University Hospital, S-58185, Sweden</p> <p>Prof. Dr. Giovanna Lurati Buse, MSc University Hospital Düsseldorf Anaesthesiology Department Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf, Germany</p>
Titolo del progetto:	EuPreCHO: Studio europeo sulla gestione perioperatoria e i risultati conseguenti a valutazione con ecocardiografia trans-toracica nel paziente chirurgico (non cardiocirurgico).
Titolo abbreviato :	EuPreCHO
CTGOV ID	NCT06409234
Versione del protocollo e data:	Versione 1.0, datata 04SEPT24
Stile del progetto:	Internazionale, studio caso-controllo prospettico
Background e rationale dello studio:	<p>In Agosto 2022 la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha aggiornato le linee guida [1] (precedente versione: 2014), le quali includono nuove raccomandazioni relative all'ecocardiografia trans-toracica (ETT) preoperatoria. Tali aggiornamenti hanno ampliato i criteri di utilizzo dell'ETT pre-operatoria. In ogni caso, l'impatto dell'ETT pre-operatoria sui pazienti rimane un argomento controverso, con la maggior parte delle prove provenienti da database amministrativi [2-8]. Sussiste una mancanza di conoscenza del meccanismo sulla cui base l'ETT influenzi la gestione perioperatoria nella quotidiana pratica clinica e il conseguente impatto sui risultati. Inoltre, un'analisi secondaria su una campione internazionale di grandi dimensioni, suggerisce che i criteri ESC riguardandanti le raccomandazioni sull'utilizzo dell'ETT, possano non essere così efficienti.</p>

Obiettivi:	<p>Obiettivi principali: L'ambizione dell'EuPreCHO è di rispondere ai seguenti tre quesiti di ricerca (RQ) riguardanti pazienti candidati a procedure chirurgiche (non cardiologiche) a medio ed alto rischio:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Nella corrente pratica clinica, vi è un cambiamento nella gestione perioperatoria del paziente valutato con ETT pre-operatorio rispetto al paziente non valutato con tale metodica?2. Nella corrente pratica clinica, vi è differenza – in termini di outcome – tra i pazienti valutati e i pazienti non valutati con ETT pre-operatorio?3. Quali fattori (modelli) migliorano la previsione delle principali patologie durante l'ETT pre-operatoria ? <p>Obiettivo secondario: Per rispondere alla domanda: il proBNP pre-operatorio, comparato alla troponina pre-operatoria, contribuisce maggiormente alla prevenzione delle maggiori patologie cardiache nei pazienti che si sottopongono a ETT pre-operatorio?</p> <p>Obiettivo terziario: Indagare come le informazioni rilevate dall'ETT hanno identificato le patologie maggiori, comparate alla troponina e al proBNP pre-operatori, rispettivamente, contribuendo alla previsione di 1) sopravvivenza senza disabilità e 2) maggiori eventi cardiaci avversi (se il numero di tali eventi è sufficiente).</p>
-------------------	---

Risultati:	<p>RQ1: L'endpoint principale sarà l'intensivizzazione della gestione perioperatoria definita come uno o più dei seguenti punti:</p> <ul style="list-style-type: none">• discussione in un gruppo pre-operatorio multidisciplinare e applicazione delle relative decisioni (variazione della tecnica anestesiológica, cancellazione o differimento, postponing of scheduled procedure),• ottimizzazione delle terapie cardiovascolari,• analisi cardiologica dettagliata,• monitoraggio emodinamico intraoperatorio invasivo o avanzato,• gestione emodinamica orientate al raggiungimento degli obiettivi• tecnica anestesiológica,• ricovero in terapia intensiva/subintensiva previsto o pianificazione di un lungo stazionamento post-operatorio in recovery room,• monitoraggio della troponina post-operatoria. <p>RQ2: L'endpoint principale sarà la sopravvivenza priva di disabilità a 30 giorni (rilevabile tramite questionario WHODAS da 12 items). L'<u>endpoint secondario</u> sarà: mortalità a 30 giorni (tutte le cause), mortalità a 30 giorni (tutte le cause + infarto del miocardio), eventi cardiac avversi maggiori a 30 giorni (morte cardiaca improvvisa, infarto del miocardio, arresto cardiaco, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco o insufficienza cardiaca acuta (su cronica), sopravvivenza extra-ospedaliera a 30 giorni, complicanze intraospedaliere di classe Clavien-Dindo ≥ 3 [9]. <u>Gli endpoint terziari</u> saranno le (ri)ammissioni in terapia intensiva e sub-intensiva, nonché la durata della degenza in tali reparti.</p> <p>RQ3: L'endpoint sarà composto dalle principali patologie indagabili tramite ETT :</p> <ul style="list-style-type: none">• Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro di tipo moderato-severo• Significativa (di II grado o più) disfunzione diastolica del VS_n con evidenza di aumentata pressione di riempimento del VS_n• Significativa disfunzione ventricolare destra• Severa valvulopatia mitralica/aortica
-------------------	--

Criteria di inclusione / esclusione:	<p><i>Inclusi</i> sono pazienti per cui sono pianificate procedure elettive, intra-ospedaliere, non cardiocirurgiche, a rischio intermedio/elevato E di età ≥ 65 anni o con ≥ 2 fattori di rischio cardiovascolare o con patologia cardiovascolare nota. 'Esposti' saranno pazienti che hanno eseguito un ETT nei 6 mesi antecedenti la procedura chirurgica. 'non esposti' saranno pazienti che non hanno effettuato l'ETT.</p> <p><i>I criteri di esclusione</i> sono l'età minore di 18 anni, day surgery, procedure urgenti/emergenti, pazienti ricoverati in terapia intensiva all'atto dell'arruolamento, in cardiocirurgia nei 30 giorni antecedenti la procedura non cardiocirurgica, non in grado o non volontà di fornire il consenso informato, non in grado di completare il questionario WHODAS (analfabetismo o barriera linguistica), pregresso arruolamento nel EuPreCHO (in caso di revisione chirurgica o nuovo intervento).</p>
Valutazione:	<p>Baseline: questionario WHODAS a 12 punti [10, 11] e la misurazione della troponina (ove applicabile + proBNP [1]); estrazione dei dati clinici rilevanti (storia di malattia, procedura programmata, ecc.) dalle cartelle cliniche; estrazione dei riscontri all'ETT dagli ETT clinicamente indicati.</p> <p>Alla dimissione: estrazione dei dati clinici rilevanti (ammissione alla Terapia Intensiva, complicanze intra-ospedaliere, durata della degenza, ecc.) dalle cartelle cliniche.</p> <p>Al giorno 30 post-intervento: follow-up tramite mail o telefono per valutazione dei risultati (questionario WHODAS da 12 punti e l'ottenimento di informazioni sugli eventi accaduti nel post-operatorio).</p>
Numero dei partecipanti:	<p>5393 casi (ETT nei 6 mesi antecedenti la chirurgia) e 2696 controlli.</p> <p><i>Da notare che, il rapporto 2:1 tra casi e controlli è stato scelto per non gravare eccessivamente sui Centri sia in termini di raccolta dei dati, sia in termini di analisi laboratoristiche richieste, pur mantenendo la capacità del progetto di migliorare la previsione delle principali patologie tramite ETT.</i></p>
Durata del progetto, programmata:	<p>La durata del follow up è di 30 giorni.</p>
Considerazioni Statistiche:	<p>RQ1: regressione logistica multilivello a variabili predefinite. Come approccio statistico alternativo (analisi di sensibilità), verrà calcolato il punteggio di propensione nel venire sottoposti a ETT usando la regressione logistica e inserendo questo come co-variabile in un modello a regressione logistica, entrambi bivariabili e multivariabili (doppia robustezza).</p> <p>RQ2: regressione logistica multilivello a variabili predefinite. Nelle analisi di sensibilità, i fattori clinici sostituiscono i punteggi di rischio (RCRI, NSQIP MICA, AUB-HAS2 Indice di rischio cardiovascolare). Come approccio statistico alternativo (analisi di sensibilità), verrà calcolato il punteggio di propensione nel venire sottoposti a ETT usando la regressione logistica e inserendo questo come co-variabile in un modello a regressione logistica, entrambi bivariabili e multivariabili (doppia robustezza). Per il DAOH, data l'attesa distribuzione anomala, verrà condotta anche una regressione quantilica.</p> <p>RQ3: regressione logistica multivariabile a co-variabili predefinite.</p>

Rapporto rischi-benefici:	<p>Lo studio è osservazionale, cioè raccoglierà dati pseudonimizzati dagli ETT pre-operatori che vengono richiesti per decisione clinica del medico (cioè l'ETT NON è richiesto direttamente dallo studio) e le informazioni registrate dalla conseguente gestione peri-operatoria. Quindi, la routinaria gestione clinica non verrà intaccata. L'organizzazione dello studio consiste nel rispondere al questionario WHODAS e ad un prelievo ematico (5 mL) pre-operatorio. Il trattamento dei dati si adegnerà al General Data Protection Regulation (GDPR) (EU) 2016/679. Con tali premesse, il rischio associato allo studio appare minimo. Il beneficio per i futuri pazienti chirurgici (non cardiocirurgici) è rilevante in quanto i dati raccolti potranno contribuire a ETT pre-operatori più mirati, riducendo procedure diagnostiche non necessarie e riducendo la procrastinazione di procedure chirurgiche in relazione ai tempi di attesa degli ambulatori ecografici. Dall'altra parte, lo studio potenzierà l'identificazione di eventuali popolazioni a rischio, in cui l'ETT mirato ridurrà l'eventualità di sorvolare su problematiche rilevanti.</p>
----------------------------------	---

Abbreviations

ACC	American College of Cardiology
AIC	Akaike Information Criterion
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASR	Annual Safety Report
AUC	Area under the curve
CAD	Coronary artery disease
CHF	Congestive heart failure
CI	Confidence interval(s)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRF	Case report Form
eCRF	Electronic Case Report Form
ESAIC	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
ESC	European Society of Cardiologists
GDPR	General data protection regulation
GFR	Glomerular filtration rate
HR	Hazard Ratio
Hx	History
ICF	Informed consent form
ICH-GCP	Good Clinical Practice
ICU/IMC	Intensive care unit/intermediate care unit
ID	Identification
IRB	Institutional Review Board
MACE	Major adverse cardiac events
MI	Myocardial infarction
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
NSQIP MICA	National Surgical Quality Improvement Program, Risk calculator for myocardial infarction and cardiac arrest
NTproBNP	N-Terminal PROhormone of Brain Natriuretic Peptide
OR	Odds ratio
PI	Principal Investigator
PVD	Peripheral vascular disease
RCRI	Revised Cardiac Risk Index (Lee-Index)
ROC	Receiver operating characteristics (curve)

SC	Steering Committee
SOP	Standard operating procedure
TTE	Transthoracic echocardiography
TOE	Transoesophageal echocardiography
VDx	Ventricolo Destro
VSn	Ventricolo Sinistro
ADx	Atrio Destro
ASn	Atrio Sinistro
ETT	Ecocardiografia trans-toracica
ETE	Ecocardiografia trans-esofagea

1. STRUTTURA AMMINISTRATIVA

1.1 Comitato direttivo (SC)

Gli investigatori principali dello studio sono:

Prof. Michelle Chew, PhD
Anaesthesia and Intensive Care
ANOPIVA, Plan 14, Linköping University Hospital,
S-58185, Sweden

Prof. Dr. Giovanna Lurati Buse, MSc
University Hospital Düsseldorf
Anaesthesiology Department
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf, Germany

La Prof. Michelle Chew e la Prof. Giovanna Lurati Buse condividono il ruolo di investigatore principale.

Membri del comitato direttivo:

Fernando Abelha, MD, PhD	Porto, Portugal
Gareth Ackland, PhD FRCA FFICM	London, UK
Kateryna Bielka, MD	Kiev, Ukraine
Bernardo Bollen Pinto, MD, PhD	Geneva, Switzerland
Stefan De Hert, MD, PhD	Ghent, Belgium
Jean-Luc Fellahi, MD, PhD	Lyon, France
Simon Howell MA (Cantab) MRCP FRCA MSc MD	Leeds, UK
Daniela Ionescu, MD, PhD	Cluj Napoca, Romania
Katarzyna Kotfis MD, PhD	Szczecin, Poland
Jan Larmann MD, PhD	Heidelberg, Germany
Purificación Matute, MD, PhD	Barcelona, Spain
Ekatarina Popova, MD, PhD	Barcelona, Spain
Christian Puelacher, MD, PhD	Innsbruck, Austria
Spadaro Savino, MD, PhD	Ferrara, Italy
Judith van Waes, MD PhD	Utrecht, The Netherlands
Peter Zahn, MD PhD	Bochum, Germany

Statistico dello studio:

He Zhang, PhD Linköping University, Sweden

Statistico esperto dello studio:

Malachy Columb, FRCA FFICM, Manchester University, UK

1.2 Sponsorizzazione

EuPreCHO è sponsorizzato da una sovvenzione della Società Europea di Anestesiologia e Terapia Intensiva - Network dei Trial Clinici (ESAIC CTN). L'obiettivo di ESAIC CTN è di creare una struttura per la ricerca clinica nei campi dell'Anestesia, del Dolore, delle Cure Intensive e della Medicina d'Emergenza grazie a studi internazionali di cooperazione Europea. Il Network dei Trial Clinici dell'ESAIC può essere contattato tramite:

ESAIC Research Department

European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Belgium

E-mail : research@esaic.org; EuPreCHO@esaic.org

2. ASPETTI ETICI E REGOLATORI

2.1 Condotta etica dello studio

Il progetto di ricerca verrà condotto in aderenza al GDPR (EU) 2016/679 e dei principi enunciati nella Dichiarazione di Helsinki (versione di Ottobre 2013) e di Taipei (versione di Ottobre 2016) della World Medical Association, e delle Linee Guida ICH-GCP E6(R2). I requisiti posti dalle autorità regolatrici nazionali e locali saranno, ove possibile, seguiti.

2.2 Categorizzazione del rischio

EuPreCHO è uno studio osservazionale prospettico. Raccoglierà dati pseudonimizzati dagli ETT preoperatori che vengono richiesti per decisione clinica del medico (cioè l'ETT **NON** è richiesto direttamente dallo studio) e le informazioni registrate dalla conseguente gestione peri-operatoria. Quindi, la gestione clinica routinaria in accordo con gli standard disposti dalle varie istituzioni non verrà intaccato. L'organizzazione dello studio prevede la compilazione del questionario WHODAS 2.0 nel preoperatorio e nel follow-up, nonché la rilevazione della troponina nel pre-operatorio.

I rischi per la salute sono limitati ad un singolo prelievo ematico (di 5 mL di volume) per il campionamento di determinati parametri laboratoristici (troponina; se fattibile, il proBNP viene quantificato sul medesimo campione ematico). Il campione ematico può essere prelevato contestualmente al prelievo ematico per altre ragioni cliniche (cioè indipendentemente dalla partecipazione dei pazienti allo studio) nella maggior parte dei casi. La gestione dei dati rappresenta l'altra potenziale fonte di rischio. Le misure per la protezione dei dati personali sono riportate nella sezione "8.3. Dati confidenziali, Protezione dei Dati".

2.3 Comitato di Revisione Istituzionale (IRB)

In tutti i casi, prima dell'inizio dello studio, il ricercatore principale (PI) locale di ogni centro deve sottoporre i documenti dello studio all'IRB competente per il giudizio etico e ottenere la prova documentata che lo studio è stato sottoposto alla revisione dell'IRB e ha ottenuto l'approvazione/parere favorevole. Non saranno apportate modifiche sostanziali al protocollo senza la preventiva approvazione dell'IRB, tranne nel caso in cui sia necessario eliminare rischi immediati evidenti per i partecipanti allo studio.

Nell'improbabile caso di conclusione anticipata o di interruzione dello studio, deve essere inoltrata una relazione all'IRB entro 15 giorni. La regolare conclusione dello studio viene comunicata all'IRB entro 90 giorni; la relazione finale dello studio deve essere presentata entro un anno dalla sua conclusione. Le modifiche vengono comunicate seguendo quanto riportato nella sezione "2.8. Emendamenti,

modifiche". Tutte le comunicazioni, i rapporti e gli aggiornamenti all'IRB di pertinenza sono di responsabilità del PI locale.

2.4 Informazioni ai partecipanti e consenso informato

Prima dell'arruolamento, ogni paziente dovrà fornire un consenso informato scritto, utilizzando il modulo di consenso informato (ICF) approvato dall'IRB competente. L'ICF, nonché qualunque altra informazione scritta fornita al paziente, devono essere sottoposti alla revisione dell'IRB e ricevere l'approvazione/parere favorevole.

Il consenso del paziente sarà acquisito come segue: fino alla data dell'intervento chirurgico, ai pazienti sarà presentato l'ICF approvato dall'IRB e saranno forniti un lasso di tempo e informazioni sufficienti per consentire al partecipante di prendere una decisione informata in merito alla sua partecipazione allo studio. Ciò include la spiegazione della natura dello studio, del suo scopo, delle procedure previste, della durata prevista, dei potenziali rischi e benefici e degli eventuali disagi che la partecipazione può comportare. Ogni partecipante sarà informato relativamente al fatto che la sua partecipazione allo studio è volontaria e che può ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e senza spiegazioni, e che il ritiro del consenso non influirà sulla sua successiva assistenza e trattamento medico. In caso di ritiro dallo studio (procedure) non saranno raccolti ulteriori dati, mentre i dati già raccolti e codificati saranno conservati e l'analisi potrà essere effettuata fino al termine della raccolta dei dati. Il partecipante sarà informato che la sua cartella clinica sarà esaminata da personale autorizzato, diverso dal suo medico curante. Il partecipante leggerà e prenderà in considerazione la dichiarazione e avrà l'opportunità di porre domande prima di firmare e datare l'ICF; gli verrà inoltre consegnata una copia del documento firmato. I pazienti confermeranno di aver avuto a disposizione un tempo adeguato per prendere una decisione. L'ICF deve essere firmato e datato anche dallo sperimentatore (o da chi ne fa le veci) e sarà conservato come parte della documentazione dello studio.

Lo Sponsor fornisce i modelli del Foglio informativo per il paziente e dell'ICF per il partecipante allo studio principale in inglese (vedi Appendice 1). Ogni centro/paese avrà il proprio ICF tradotto e approvato in base alla legislazione locale. Tutte le traduzioni e gli adattamenti degli ICF devono essere inviati allo Sponsor (ESAIC) per la convalida. A questo proposito, occorre seguire le SOP e le linee guida pubblicate dallo sponsor.

2.5 Privacy dei partecipanti

ESAIC, in qualità di Sponsor e di soggetto sperimentatore, afferma e sostiene il principio del diritto alla privacy dei partecipanti e si impegna ad attenersi ai requisiti stabiliti dal Regolamento generale sulla protezione dei dati dell'UE (GDPR 679/2016) e alle sue successive modifiche, come applicabili. In

particolare, l'anonimato dei partecipanti sarà garantito in caso di presentazione dei dati a riunioni scientifiche o di pubblicazione su riviste scientifiche. Le informazioni mediche dei singoli soggetti ottenute per questo studio sono considerate riservate e la loro divulgazione a terzi è vietata. La riservatezza dei soggetti sarà ulteriormente garantita dall'uso di codici di identificazione dei soggetti e solo i dati codificati saranno registrati nel database centrale.

Ai fini della verifica dei dati, i rappresentanti autorizzati dallo Sponsor o di un comitato etico possono richiedere l'accesso diretto a parti delle cartelle cliniche rilevanti per lo studio, compresa l'anamnesi dei partecipanti. Il protocollo dello studio e tutti i documenti dello studio saranno presentati dal principale ricercatore locale al responsabile locale della protezione dei dati, per la revisione in ogni sede, ove richiesto dalla normativa locale.

2.6 Termine anticipato del progetto

EuPreCHO è uno studio osservazionale. Quindi, è molto improbabile che lo studio venga interrotto prematuramente per motivi etici o di sicurezza. In caso di reclutamento insufficiente di partecipanti, il periodo di studio può essere prolungato per raggiungere la dimensione del campione calcolata.

2.7 Assicurazione dei Partecipanti

Lo studio è di tipo osservazionale, cioè raccoglierà dati pseudonimizzati da ETT preoperatori, non demandati dallo studio, e registrerà informazioni sulla gestione perioperatoria, come deciso dai medici. La gestione clinica non è influenzata e la valutazione dello studio consiste nel rispondere al questionario WHODAS 2.0 e in un prelievo di sangue nel pre-operatorio (5 ml). Il protocollo non prevede l'obbligo di assicurazione per i partecipanti. In alcune rare giurisdizioni, l'assicurazione potrebbe essere richiesta a seconda dei requisiti locali. È responsabilità dei PI verificare se i requisiti assicurativi locali sono applicabili.

2.8 Correzioni

Solo il Comitato Scientifico o le persone da esso delegate sono autorizzati a modificare il protocollo. I coordinatori nazionali della ricerca e i PI locali riceveranno una tempestiva notifica delle modifiche e saranno tenuti a introdurre le modifiche a livello locale. L'approvazione scritta della modifica sarà fornita allo Sponsor e, le modifiche sostanziali del protocollo, saranno attuate solo dopo l'approvazione dell'IRB responsabile.

In considerazione della natura osservazionale dello studio, la necessità di alterazioni del protocollo per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani senza la preventiva approvazione dello Sponsor e dell'IRB, appare inverosimile. Tali deviazioni devono essere documentate e comunicate allo Sponsor e all'IRB il più precocemente possibile.

Tutte le modifiche non sostanziali, come variazioni di carattere amministrativo, saranno comunicate all'IRB come necessario dal PI. È responsabilità del PI locale comunicare con il proprio IRB.

2.9 Background

In Europa, ogni anno vengono eseguiti quasi 40 milioni di interventi chirurgici [12]. Con oltre 4 milioni di decessi all'anno entro 30 giorni dall'intervento [13]; la mortalità post-operatoria è una delle principali cause di morte a livello mondiale. Le complicanze cardiache sono frequenti e associate a mortalità a breve [14, 15] e medio termine [16] dopo interventi chirurgici non cardiocirurgici. La percentuale attribuibile a danno miocardico, nella mortalità a 30 giorni dopo chirurgia non cardiocirurgica, è stata stimata al 16% [17]. Per ridurre il rischio cardiovascolare, le società internazionali hanno emanato linee guida sulla gestione perioperatoria dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Nell'agosto 2022, la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha pubblicato linee guida aggiornate [1] (versione precedente risalente al 2014) che includono raccomandazioni sull'ecocardiografia transtoracica (ETT) preoperatoria.

L'aggiornamento del 2022 ha ampliato i criteri di inclusione per l'ETT preoperatoria, includendo tutti i pazienti con: scarsa capacità funzionale, aumento dei peptidi natriuretici di tipo B (NP) o nuovi soffi cardiaci, che devono essere sottoposti a chirurgia ad alto rischio (raccomandazione di classe I). Inoltre, le linee guida raccomandano di considerare l'ETT preoperatoria per i pazienti con scarsa capacità funzionale, ECG anormale, BNP elevato o >1 fattore di rischio clinico prima di un intervento chirurgico a rischio intermedio (Classe IIb). L'attuazione di queste raccomandazioni aggiornate comporterebbe un aumento sostanziale del numero di ETT preoperatorie eseguite. Schweizer et al. [18] hanno quantificato in uno studio trasversale di un giorno, in un centro di cura di terzo livello, che nel 17% dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiocirurgica era raccomandata/consigliata l'esecuzione di un ETT preoperatorio (secondo le linee guida aggiornate). I nostri dati non pubblicati suggeriscono che, in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare (campione METREPAIR), l'aggiornamento delle linee guida comporterebbe, per il 33,4% (5177/15529) dei pazienti, una raccomandazione più forte per l'ETT preoperatorio rispetto alle linee guida del 2014. La maggior parte dei centri di terzo livello potrebbe non essere in grado di gestire tali volumi, con il rischio di ritardare l'intervento o rendendo necessaria la riorganizzazione logistica delle valutazioni ETT preoperatorie [18]. Non solo l'impatto dell'ETT preoperatoria sull'esito è controverso - e nella maggior parte dei casi deriva da database amministrativi [2-8] - ma esiste anche un gap di conoscenze relativamente alle modifiche della gestione perioperatoria sulla base dell'ETT nella pratica quotidiana attuale in Europa, nonché il loro potenziale impatto sull'esito.

È necessario porre l'attenzione sul fatto che, i criteri aggiornati suggeriti dalle linee guida ESC 2022 per definire le classi di raccomandazione finalizzate all'esecuzione dell'ETT, non sembrano migliorare la

resa dei risultati in termini patologici in un ampio campione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare (dati non pubblicati). Tra i 3.285 (21,2% del totale) pazienti del campione METREPAIR sottoposti a ETT nei 6 mesi precedenti a un intervento chirurgico non cardiocirurgico, l'applicazione delle linee guida aggiornate comporterebbe un 11% [95%CI (6%-17%)] in meno di pazienti con FE <40% (n=151) destinatari di una raccomandazione più forte per ETT, mentre il 26% [95%CI (25%-28%)] in meno di pazienti con FE ≥40% (n=3134) riceverebbe una raccomandazione più debole per la TTE, rispetto alle linee guida del 2014. Particolarmente preoccupanti sono i risultati di una simulazione con il metodo Monte Carlo all'interno dello stesso campione (dati non pubblicati). Il modello ha confrontato il numero di ETT eseguite e il numero di pazienti con FE <40%, rilevate sia secondo le linee guida del 2014 che del 2022. In un'analisi di sensibilità, il modello è stato eseguito più volte ipotizzando che la proporzione di ETT eseguiti classificati come IIb ("possono essere considerati") aumentasse dallo 0% al 100%. Se fossero stati eseguiti dall'8% al 63% di ETT con una raccomandazione di classe IIb ("può essere considerato"), l'aggiornamento del 2022 avrebbe portato a una situazione deficitaria: sarebbero stati eseguiti più esami ETT, ma sarebbero stati rilevati meno casi di pazienti con FE <40%. L'intervallo compreso tra l'8 e il 63% delle ETT eseguite, con raccomandazione IIb, rientra ampiamente nella proporzione probabile all'interno della quotidiana pratica clinica. L'esecuzione di tutte le ETT raccomandate e di tutte quelle "che possono essere prese in considerazione" secondo le linee guida del 2022 comporterebbe 329 (95%CI 306-350) ETT in più, ma solo 6 (95%CI -2-13) pazienti con FE <40% sarebbero rilevati in più. Sebbene l'analisi secondaria nell'ambito di METREPAIR abbia risentito del fatto di essere focalizzata solo sulla FE, suggerisce che i criteri approvati dalle linee guida ESC per definire la classe di raccomandazione delle ETT potrebbero non essere efficaci. Pertanto, si rende necessario raffinare i criteri che influenzano la decisione relativa all'esecuzione dell'ETT prima delle procedure di chirurgia non cardiaca, per migliorare la gestione delle principali patologie che possono avere un impatto rilevante sulla gestione perioperatoria.

2.10 Razionale per il progetto di ricerca

In accordo alle recenti linee guida [1], una rilevante porzione dei pazienti europei per cui è stata pianificata una procedura chirurgica non cardiocirurgica a rischio elevato e intermedio, dovrebbero essere sottoposti a ETT preoperatorio. Il rapporto rischio/beneficio di tale approccio è sconosciuto e potrebbe provocare ritardi nell'intervento chirurgico derivanti dalla disponibilità limitata delle agende per l'esecuzione di ETT e i costi intrinseci per le istituzioni locali, in assenza di un chiaro beneficio clinico. Inoltre, allo stato attuale, gli anestesisti europei si devono confrontare con una linea guida di cui potrebbero non desiderare il potenziamento, in relazione ad un gap di conoscenza o per barriere di carattere logistico. Quindi, prima di considerare la riorganizzazione logistica della gestione degli ETT

pre-operatori, c'è un bisogno impellente di generare dati relativamente all'impatto sui risultati dell'ETT precedente un intervento chirurgico non cardiocirurgico, stabilendo criteri che possano condurre ad un utilizzo più mirato dell'ETT pre-operatorio.

2.11 Valutazione del rapporto rischio/beneficio

Lo studio è di tipo osservazionale, cioè raccoglierà dati pseudonimizzati da ETT preoperatorie richieste in base alla decisione clinica dei medici curanti (cioè, l'ETT non è richiesta direttamente dallo studio) e registrerà informazioni sulla gestione perioperatoria risultante, come deciso dai medici. Pertanto, la routinaria gestione clinica non sarà influenzata. In un recente studio trasversale condotto in un centro europeo di assistenza di terzo livello [18], il rapporto ETT raccomandato/eseguito era di 0,21. Pertanto, i pazienti che non sono stati sottoposti a ETT non sono stati sottoposti ad alcun esame. Di conseguenza, i pazienti che non ricevono una valutazione con ETT prima di un intervento chirurgico non cardiocirurgico, sono rappresentativi di un'assistenza standard e non inferiore allo standard.

Le valutazioni dello studio consistono nella risposta al questionario WHODAS e nel prelievo di un campione ematico preoperatorio (5 mL). Tutti i trattamenti dei dati saranno conformi al GDPR (UE) 2016/679. Prima dell'arruolamento, in tutti i centri dovrà essere ottenuta l'approvazione del Comitato Etico e verrà richiesto il consenso informato dei pazienti. Pertanto, i rischi associato allo studio appaiono di scarsa rilevanza. Al contrario, il beneficio per i futuri pazienti sottoposti a chirurgia non cardiocirurgica appare rilevante, in quanto i dati raccolti possono contribuire a selezionare meglio la tipologia di paziente che necessita di essere sottoposto a ETT preoperatoria, riducendo così gli esami potenzialmente inutili e riducendo la latenza di procedure chirurgiche potenzialmente derivanti dalle liste d'attesa per l'esecuzione di indagini ultrasonografiche. D'altra parte, un'ETT più mirata ridurrà la possibilità di bypassare riscontri rilevanti.

3. OBIETTIVI, TRAGUARDI/RISULTATI AND ALTRE VARIABILI DELLO STUDIO

3.1 Obiettivi

Obiettivo principale:

EuPreCHO si prepone di rispondere alle seguenti tre domande riguardanti pazienti candidati a chirurgia (non cardiocirurgica) a rischio intermedio e elevato [1]:

- 1) ***La gestione perioperatoria differisce tra i pazienti valutati e non valutati con ETT, nella corrente pratica clinica?*** Le misure specifiche da valutare nel corso di una gestione perioperatoria intensivizzata includeranno la discussione nella riunione multidisciplinare preoperatoria (ad es. modifiche, cancellazioni, rinvio dell'intervento programmato), la tempistica tra la valutazione preoperatoria e il giorno dell'intervento, l'ottimizzazione della

gestione dei farmaci cardiovascolari, il workup cardiologico invasivo, il monitoraggio emodinamico intraoperatorio invasivo o avanzato, il ricovero programmato in terapia intensiva/subintensiva o il monitoraggio prolungato programmato in recovery room;

- 2) ***L'outcome, tra i pazienti valutati con ETT preoperatorio e quelli non valutati con tale metodica, differisce nella corrente pratica clinica?*** Gli outcome specifici di interesse dello studio saranno la sopravvivenza libera da disabilità a 30 giorni (endpoint primario), valutata con il questionario WHODAS 2, la mortalità per tutte le cause a 30 giorni, gli eventi cardiaci avversi maggiori a 30 giorni, le complicanze ospedaliere con classe Clavien-Dindo ≥ 3 [9], la (ri)ammissione in terapia intensiva/subintensiva e la durata della degenza in terapia intensiva/subintensiva, i giorni di vita e di degenza a 30 giorni dall'intervento (secondario).
- 3) ***Quali fattori (modelli) aumentano la predittività delle maggiori patologie, durante l'ETT?*** Le maggiori patologie identificate mediante ETT includono la disfunzione del VS_n moderata-severa, significativa (di grado II o superiore) disfunzione diastolica del VS_n con evidenza di aumentate pressioni di riempimento del VS_n, disfunzione del VD_x significativa e severa valvulopatia mitralica e/o aortica.

Obiettivi secondari:

Per rispondere alla quesito: il proBNP, comparato alla troponina, contribuisce alla predittività delle maggiori patologie riscontrabili all'ETT pre-operatorio.

Obiettivo terziario:

Indagare come le informazioni sulle patologie maggiori rilevate dall'ETT, rispetto alle informazioni date dalla troponina preoperatoria e dal proBNP preoperatorio, rispettivamente, contribuiscono alla previsione di 1) sopravvivenza libera da disabilità e 2) eventi cardiaci avversi maggiori (se il numero di eventi è sufficiente).

3.2 Definizione e valutazione degli endpoint:

3.2.1 RQ1

La gestione perioperatoria dei pazienti valutati con ETT preoperatoria, rispetto a quelli non valutati con ETT preoperatoria, differisce nella pratica clinica attuale?

Gli endpoint primari per questa analisi sono un'intensivizzazione della gestione preoperatoria definita da uno o più dei seguenti criteri:

- Discussione in un gruppo preoperatorio multidisciplinare e relativi processi decisionali (es. modifiche, cancellazioni, differimento della procedura programmata),
- modifiche della terapia cardiovascolare,
- approfondimenti sul versante cardiologico (RM cardiaca, TC cardiaca, imaging sotto stress, coronarografia, PCI, valvuloplastica o TAVI),
- monitoraggio emodinamico intraoperatorio invasivo o avanzato (cateterismo arterioso, accesso venoso centrale, catetere arterioso polmonare, ETE intraoperatoria, PiCCO (Pulse index Continuous Cardiac Output) o altri dispositivi volti a misurare la gittata cardiaca,
- gestione emodinamica finalizzata all'obiettivo (as per locally implemented protocol),
- tecnica anestesiológica (ad esempio ALR),
- pianificazione del ricovero in terapia intensiva/subintensiva post-operatorio o prolungamento programmato dello stazionamento del paziente in recovery room.

Tali dati saranno estratti dalle cartelle cliniche da personale specializzato.

3.2.2. RQ2

L'outcome, tra i pazienti valutati con ETT preoperatorio e quelli non valutati con tale metodica, differisce nella corrente pratica clinica?

Per valutare l'effetto di un ETT preoperatoria recente sull'esito tra i pazienti valutati e non valutati con l'ETT preoperatoria, l'endpoint primario sarà la sopravvivenza libera da disabilità a 30 giorni, valutata con il questionario WHODAS 2 [10, 11]. L'OMS assegna una disabilità significativa in presenza di un punteggio WHODAS del 25% [10, 11]. Per il calcolo del punteggio WHODAS a 12 punti, alle categorie ordinali della scala di Linkert, per ogni item vengono assegnati valori numerici (nessuno = 0 a estremo = 4) per un punteggio totale massimo di 48, successivamente trasformato in valore percentuale [19]. Nello studio EuPreCHO applicheremo la definizione di disabilità significativa secondo l'OMS. (Nota: sebbene Shulman et al. [20] abbiano recentemente proposto valori di cut-off WHODAS specifici per il contesto postoperatorio, ossia il 35%, questi cut-off non sono stati (ampiamente) validati nella comunità; pertanto, lo studio EuPreCHO si rifarà al cut-off dell'OMS).

Gli endpoint secondari saranno: la mortalità per tutte le cause a 30 giorni, la somma delle morti per tutte le cause e per infarto del miocardio [21] a 30 giorni, gli eventi cardiaci avversi maggiori a 30 giorni (morte cardiaca improvvisa, infarto del miocardio, arresto cardiaco, rivascolarizzazione coronarica [21] e insufficienza cardiaca acuta/scompenso di insufficienza cardiaca cronica). Occorre notare che l'endpoint complesso MACE (eventi cardiaci avversi maggiori) include anche l'insufficienza cardiaca acuta/scompenso di insufficienza cardiaca cronica, che non fa parte della canonica definizione di MACE

data dagli Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) [21]. La decisione di includere l'insufficienza cardiaca acuta/scompensata nella categoria MACE è stata dettata dal fatto che l'ETT preoperatorio è condotto in una percentuale rilevante per la valutazione dell'insufficienza cardiaca e quindi l'incidenza dell'insufficienza cardiaca acuta/scompensata è di particolare rilevanza per la questione affrontata. Altri endpoint secondari includeranno i giorni di vita e fuori dall'ospedale (DAOH) a 30 giorni [22] e le complicanze ospedaliere [23] con classe Clavien-Dindo ≥ 3 [9]. Il DAOH sarà calcolato come precedentemente descritto: il DAOH a X giorni (DAOHx) è calcolato dal giorno della procedura come: X- durata della degenza (in giorni) - durata della degenza di eventuali riammissioni successive (comprese le riammissioni programmate). Se un paziente è deceduto durante il periodo di follow-up X, il suo DAOHx sarà valorizzato come 0, indipendentemente dal tempo trascorso a casa [22]. Gli endpoint terziari sono la (ri)ammissione in terapia intensiva/subintensiva e la durata della degenza nelle stesse. Per le definizioni dettagliate dei vari endpoint, consultare l'Appendice 2. Nell'improbabile caso di cancellazione dell'intervento, i pazienti rientreranno comunque nel follow up a 30 giorni dopo la decisione di cancellazione della procedura.

Gli esiti saranno valutati dal ricercatore locale sulla base dell'esame della documentazione clinica (cartelle cliniche e altra documentazione pertinente) utilizzando definizioni standardizzate (Appendice 2). I valutatori non saranno a conoscenza della disponibilità o meno di informazioni tratte da ETT preoperatoria.

3.2.3 RQ3

Quali fattori (modelli) aumentano la predittività delle maggiori patologie, durante l'ETT?

Per la prima domanda, il nostro gruppo di esperti ha considerato i seguenti riscontro all'ETT preoperatoria come patologie "maggiori" all'ETT; cioè, le patologie che, all'ETT preoperatoria, fanno maggiormente propendere per un cambiamento della gestione perioperatoria del paziente:

1) **Disfunzione sistolica del VS_n moderata-severa:**

- diminuita contrattilità (FE del VS_n $\leq 40\%$ [24, 25] secondo il metodo di Simpson o visivo) o basato sulla corrispondente refertazione dell'ETT (es. "severa riduzione"), e/o
- ogni nuova (o precedentemente documentata) anomalia della cinetica di parete (RWMA) alle immagini o alterazioni morfologiche del miocardio analizzate in rapporto ad almeno un'intermedia diminuzione dell'FE del VS_n (41-49%) [24-26]

2) **Significativa (Grado II o superiore) disfunzione diastolica del VS_n con segni di elevate pressioni di riempimento** definita da:

- Rapporto E/A > 2 o

- Rapporto E/A <0.8 e $E>50\text{cm/sec}$ e almeno ≥ 2 criteri addizionali (media del rapporto $E/e' >14$, picco di velocità di rigurgito mitralico $>2,8\text{ m/sec}$, indice volumetrico dell'ASn $>34\text{ mL/m}^2$) oppure
- Rapporto E/A tra 0.8 e 2 e almeno ≥ 2 criteri addizionali (media del rapporto $E/e' >14$, picco di velocità di rigurgito mitralico $>2,8\text{ m/sec}$, indice volumetrico dell'ASn $>34\text{ mL/m}^2$) [27] o tramite diagnosi corrispondente al referto ETT.

Occorre notare come siano stati utilizzati solo i criteri più severi, cioè i criteri per i pazienti con FE del VSn ridotta, disfunzione diastolica e aumento delle pressioni di riempimento del VSn, poiché nei pazienti con FE del VSn normale non esiste una classificazione della gravità. [27]

3) **Significativa disfunzione del VDX**

- Il fenotipo dell'insufficienza del VDX è definito dall'assottigliamento settale, dal movimento paradossale del setto e da una dilatazione della vena cava inferiore in assenza di (o in presenza di minime) escursioni di calibro durante il respiro spontaneo.
- Cuore polmonare cronico, definito come un'ipertrofia del ventricolo destro con incremento della PAPs.
- Cuore polmonare acuto definito come una dilatazione del VDX (rapporto tra volume del VSn e del VDX >0.6) e movimento del setto paradossale.
- Insufficienza ventricolare destra definita come assottigliamento settale, movimento paradossale del setto e dilatazione della vena cava inferiore in assenza di (o in presenza di minime) escursioni di calibro durante il respiro spontaneo [28] O
- Fenotipo disfunzionale acuto del VDX (definito come una o più escursioni del piano anulare tricuspidalico (TAPSE) $<17\text{mm}$, variazione frazionata dell'area di VDX $<35\%$, ipertrofia della parete libera del VDX, velocità di picco sistolico (S') dell'anello tricuspidalico ($<9.5\text{ cm/s}$) misurata mediante Doppler tissutale, ipertrofia della parete libera del VDX $> -20\%$ [29, 30] E almeno un segno di insufficienza del VDX con incremento della PAPs [29] o rilievi analoghi al referto dell'ETT.
- *Significativa ipertensione polmonare*, definita come la velocità di picco di rigurgito tricuspidalico $>2.8\text{m/sec}$ + segni ecocardiografici aggiuntivi di disfunzione del VDX [29] o rilievi analoghi al referto dell'ETT.

4) **Severe valvulopatie mitraliche e/o aortiche**

- evidenti anomalie anatomiche che, all'esame Color Doppler, mostrano importanti variazioni del flusso [28]
- stenosi/rigurgito della valvola mitrale di grado severo o stenosi/rigurgito della valvola aortica di grado severo, secondo le definizioni delle correnti linee guida ESC/EACTS [31]

Queste diverse patologie saranno la variabile dipendente principale per la RQ 3. Tali informazioni saranno estratte sulla base di definizioni standardizzate (Appendice 2) dai referti dell'ETT.

3.3 Altre variabili dello studio

Le esposizioni includeranno sintomi e segni clinici (dispnea, ortopnea, dolore toracico, edemi periferici, soffi), la scala di fragilità clinica [32, 33], l'anamnesi cardiovascolare, la funzionalità renale, la capacità funzionale auto-riferita (valutata utilizzando la capacità di salire le scale [1]) e il livello di regolare attività fisica, valutato utilizzando il questionario METREPAIR [19] e la troponina preoperatoria [7]. Ove possibile, verrà raccolto anche analizzato il BNP preoperatorio [7] (i centri avranno la possibilità di partecipare alla sottocoorte che misura il BNP preoperatorio all'inizio dello studio). Le informazioni di base sull'ECG saranno raccolte dagli ECG richiesti a scopi clinici. Le variabili necessarie per calcolare i punteggi seguenti saranno raccolte dalle cartelle cliniche: RCRI [34], NSQIP MICA [35] e AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index [36, 37].

4. DISEGNO DEL PROGETTO

4.1 Tipo di ricerca e disegno generale del progetto

EuPreCHO è uno studio prospettico, internazionale e osservazionale. L'RQ3 (vedi il paragrafo 3.2) sarà valutato in una coorte composta solo dagli esposti. Qualsiasi ospedale in Europa, o con un livello di assistenza sanitaria comparabile, può partecipare come centro di studio. La registrazione dei centri di studio avviene online tramite l'apposito modulo "Call for Centres" sul sito web di ESAIC EuPreCHO. L'ammissibilità alla partecipazione come centro sarà valutata dallo Sponsor e dal Comitato di Controllo in base alla fattibilità del protocollo di studio e all'impegno amministrativo richiesto (ad esempio, un singolo centro di dimensioni limitate in un Paese in cui non sono registrati altri centri). La decisione finale in merito spetta allo Sponsor. Ai centri sarà richiesto di arruolare un minimo di 50 soggetti esposti e 25 non esposti entro il periodo di 12 mesi previsto per l'arruolamento nello studio EuPreCHO. I centri dovranno condurre le visite e raccogliere i dati dello studio, tra cui la troponina preoperatoria, il WHODAS e il follow-up a 30 giorni.

Nel periodo di arruolamento, l'inizio del reclutamento per i singoli centri è a discrezione del ricercatore locale, a condizione che vi sia una precedente approvazione dell'IRB. Il reclutamento in tutti i centri continuerà fino all'arruolamento della dimensione del campione prevista. Dopo aver ricevuto l'approvazione dell'IRB, è obbligatorio compilare e firmare la scheda di documentazione dell'approvazione dello studio da parte del ricercatore locale e inviarla al Dipartimento di ricerca ESAIC. I coordinatori nazionali dei ricercatori sono anestesisti/rianimatori o cardiologi nominati da ESAIC e dai membri del comitato direttivo, per guidare il progetto nei singoli paesi e le loro responsabilità comprendono:

- Identificare i centri partecipanti nel loro Stato e reclutare i ricercatori locali negli ospedali partecipanti;
- Assistere nella traduzione dei documenti dello studio;
- Assicurarsi che tutte le approvazioni nazionali o regionali siano state concesse, prima di iniziare l'arruolamento dei pazienti;
- Assistere e formare i ricercatori locali, monitorando la condotta dello studio in accordo al GCP;
- Assicurare una buona comunicazione con il quartier generale ESAIC e i siti partecipanti nella rispettiva nazione, durante tutte le fasi dello studio (inclusa la raffinatura dei dati).

I ricercatori locali sono anestesisti, chirurghi, internisti o altri specialisti impiegati nella medicina perioperatoria, all'interno delle Istituzioni che sono responsabili per lo studio all'interno dei rispettivi centri. In particolare, essi hanno le seguenti responsabilità:

- Fornire una leadership per lo studio nella rispettiva istituzione;
- Assicurare l'ottenimento di tutte le approvazioni di carattere regolatorio ed etico per la rispettiva istituzione;
- Assicurare un addestramento adeguato a tutto lo staff coinvolto, in particolare per coloro che raccoglieranno i dati;
- Supervisionare l'arruolamento, la raccolta dati quotidiana e fornire assistenza per la risoluzione dei problemi;
- Giudicare gli eventi;
- Assicurare il tempestivo completamento dell'eCRF, delle valutazioni di follow up e delle richieste di raffinazione dei dati. Il ricercatore locale è il principale responsabile nell'assicurare l'integrità della raccolta dei dati. Firmando i dati sull'eCRF, il ricercatore locale garantisce per l'integrità degli stessi;
- Comunicare con il quartier generale ESAIC e il coordinatore nazionale della ricerca durante tutte le fasi dello studio, incluse le fasi di raffinazione dei dati.

4.2 Procedura

Il giorno dello screening, solitamente durante la valutazione anestesiologicala pre-operatoria, i pazienti verranno screenati e informati. Ai pazienti verrà fornito un lasso di tempo adeguato per raggiungere una decisione e, successivamente, verrà chiesto loro di fornire il consenso informato (per i dettagli, prendere visione del paragrafo 2.4). Se i pazienti aderiscono alla partecipazione allo studio, e lo screening dimostra che sono arruolabili, gli verrà chiesto di compilare un questionario WHODAS [10, 11] e, se non sono presenti campioni ematici per altre ragioni cliniche, verrà prelevato un campione di

sangue (di circa 5 mL) per la misurazione della troponina preoperatoria negli 'esposti' [1] (e, ove applicabile, del proBNP [1]). I dati clinici rilevanti verranno quindi raccolti (anamnesi patologica, intervento programmato, ecc.). Gli 'esposti' saranno definiti come pazienti sottoposti ad ETT nei **6 mesi antecedenti la procedura chirurgica** (non nei 6 mesi precedenti la data di arruolamento). Per le procedure che vengono riprogrammate, ossia procedure nelle quali la data dell'intervento prevista non è la medesima della data inizialmente proposta, è ritenuta accettabile una finestra temporale di 8 mesi tra l'ETT e l'intervento, per definire l'esposizione.

Al 30esimo giorno post-operatorio, il paziente sarà contattato via mail o via telefono per una valutazione dell'outcome, consistente nel questionario WHODAS e la raccolta di informazioni sugli eventi post-operatori (per i dettagli, visionare cortesemente l'Appendice 2).

La finestra temporale per il follow up può essere estesa fino al 51esimo giorno (30+21) se il paziente non è raggiungibile al primo tentativo. The time window for follow-up may be extended up to day 51 (30+21) if the patient cannot be reached on the first attempt. Di rilevante importanza è che, il follow up, **NON** può essere condotto prima del 30esimo giorno post-operatorio.

La scelta sulla modalità di follow up (email o telefonica) è a discrezione del ricercatore locale (ESAIC non coprirà costi di cancelleria o telefonici). La figura in Appendice 3 esplica il flusso procedurale dello studio.

4.3 Reclutamento e screening

I pazienti saranno sottoposti a screening durante la loro visita nell'ambulatorio preoperatorio. Inoltre, i ricercatori locali possono anche esaminare il programma chirurgico dei giorni seguenti per individuare i pazienti idonei.

Il reclutamento inizierà con i pazienti ETT (periodo di reclutamento ETT), vale a dire che i centri recluteranno dapprima solo pazienti esposti (ETT) consecutivamente, fino a raggiungere il numero target di pazienti esposti (50 pazienti) e, successivamente, arruoleranno pazienti non esposti consecutivamente (periodo di reclutamento non ETT - 25 pazienti) per raggiungere il rapporto 2:1 (tale sequenza può essere ripetuta) (vedi Figura). I centri devono passare al reclutamento dei pazienti non esposti subito dopo aver arruolato i loro pazienti ETT, per ridurre al minimo i bias temporali. Le eccezioni al reclutamento graduale possono essere fatte su richiesta scritta al comitato di vigilanza, che deve includere un'ampia giustificazione dei motivi per cui la logistica locale non consente il reclutamento graduale proposto. Dopo un'attenta valutazione, caso per caso, il Comitato direttivo può approvare l'approccio alternativo.

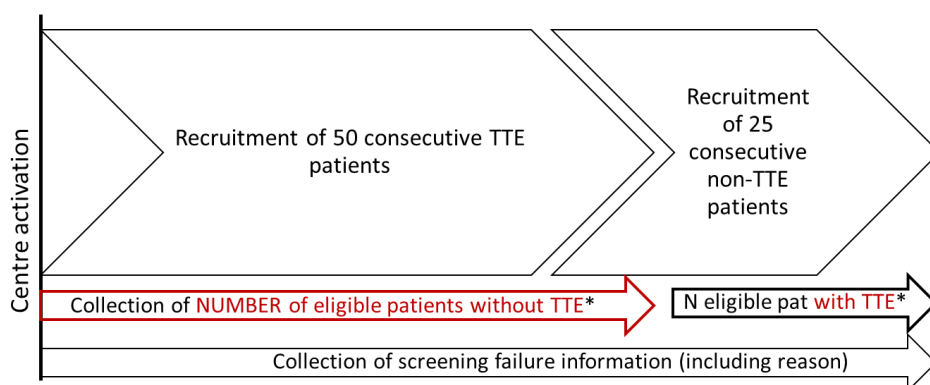
È obbligatorio per i centri tenere un registro di screening (Appendice 4), al fine di registrare il numero di pazienti arruolati e non arruolati nello studio, compreso il motivo della mancata iscrizione (ad esempio, problemi logistici o mancato consenso). La raccolta di informazioni sul motivo della mancata

iscrizione è essenziale anche per la valutazione dei bias di selezione e del diagramma di flusso STROBE. Tale registro di screening sarà raccolto alla fine del periodo di reclutamento.

Si richiede di specificare, per il periodo di reclutamento ETT, il numero di pazienti eleggibili che non sono stati reclutati perché non si sono sottoposti a ETT entro 6 mesi.

Si richiede inoltre di specificare, per il periodo di reclutamento non ETT, il numero di pazienti eleggibili che non sono stati arruolati perché sottoposti a ETT.

Ai centri verrà chiesto di compilare regolarmente un sondaggio online che riporti il numero di pazienti (ETT e non ETT) reclutati e non reclutati. Questo report è essenziale per 1) monitorare l'efficienza del reclutamento durante lo studio e 2) valutare la percentuale di pazienti sottoposti a ETT in ciascun centro.



* I centri avranno una percentuale diversa di pazienti idonei sottoposti a ETT. Per limitare l'onere per i centri, abbiamo optato per un campionamento mirato a favore dei pazienti sottoposti a ETT. Per la valutazione dei bias è di estrema importanza quantificare la percentuale di pazienti idonei sottoposti a ETT in ciascun centro. Pertanto, è obbligatorio raccogliere continuamente informazioni sul numero di pazienti idonei non sottoposti a ETT durante il periodo di reclutamento dei pazienti ETT e viceversa. Ciò viene fatto durante lo screening.

NOTA: è richiesta solo la raccolta del numero, non la compilazione della CRF.

Di rilevante importanza, se un centro non raggiunge il rapporto 2:1 alla fine dello studio, per l'authorship verranno considerati solamente pazienti arruolati con un rapporto 2:1 tra ETT e non ETT.

Ad esempio, se un centro arruola 60 pazienti ETT e 50 pazienti non ETT, questo sarà considerato come se avesse arruolato 60 pazienti ETT e 30 pazienti non ETT (per ulteriori informazioni, visionare il paragrafo 9.1).

4.4 Metodi per mitigare i bias

EuPreCHO è uno studio osservazionale e non prevede l'esecuzione di un ETT preoperatorio, ma raccoglie i risultati di un ETT richiesto per altre ragioni cliniche. Per far fronte all'intrinseco bias di selezione, applicheremo approcci statistici corrispondenti e monitoreremo e documenteremo la percentuale di ETT eseguite nei pazienti idonei nei vari centri. Inoltre, chiederemo ai centri di fornire informazioni sui protocolli locali che si utilizzano per indicare i pazienti da sottoporre a ETT e di condividere eventuali problematiche relative all'esecuzione di ETT nei loro centri. Per ridurre l'abbandono, il personale dello studio utilizzerà diversi canali di comunicazione per il follow-up (posta, telefono, social media, purché in conformità con i requisiti di sicurezza dei dati). Utilizzando questo approccio, in precedenza abbiamo raggiunto una completezza di follow-up a 30 giorni superiore al 98% [38].

Per ridurre il rischio di bias di valutazione, tutti i pazienti saranno valutati con lo stesso questionario validato e semplice (WHODAS 2 a 12 voci) che richiede circa 5 (-10) minuti per essere completato [10, 11].

Tutti i dati saranno raccolti sulla base di definizioni e categorie standardizzate. Il coordinatore nazionale della ricerca e il ricercatore locale saranno istruiti sulle varie definizioni e saranno invitati a formare il personale locale. Il personale che valuta gli endpoint a 30 giorni non sarà a conoscenza del fatto che sia stata o meno effettuata una ETT preoperatoria.

5. POPOLAZIONE DEL PROGETTO

La popolazione target è composta da pazienti con elevato rischio cardiovascolare (per i criteri, vedi sotto) in procinto di affrontare procedure chirurgiche, non cardiocirurgiche, elettive a rischio intermedio/elevato. La dimensione del campione pianificata corrisponde a 5393 esposti e 2696 non esposti (vedi calcolo della dimensione del campione, sezione 8.1). I criteri di eleggibilità sono riportati più in basso.

5.1 Criteri di inclusione

Pazienti per cui è stata pianificata una procedura chirurgica intra-ospedaliera elettiva, non cardiocirurgica, a rischio intermedio/elevato, in accordo con le linee guida ESAIC [39] (Appendice 5)

E

- con età ≥ 65 anni **O**
- in possesso di ≥ 2 fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, tabagismo, dislipidemia, diabete, familiarità per malattie cardiovascolari) **O**
- con note patologie cardiovascolari

saranno inclusi.

*Gli **esposti*** saranno pazienti che soddisfano i criteri di inclusione e nei quali l'ETT è stato effettuato nei 6 mesi precedenti la data dell'intervento chirurgico. Sia l'ETT che il focused ETT saranno considerati. I ***non esposti*** saranno pazienti che soddisfano i criteri di inclusione e nei quali l'ETT NON è stato effettuato nei 6 mesi antecedenti la data prevista per la procedura chirurgica. Se l'intervento chirurgico viene posticipato, l'ETT dovrebbe essere stato eseguito con non più di 8 mesi di anticipo rispetto alla data dell'intervento.

5.2 Criteri di esclusione

- pazienti sotto i 18 anni
- day surgery
- procedure urgenti/emergenti
- pazienti già ricoverati in terapia intensiva (cioè in Terapia Intensiva al giorno -1 rispetto alla data dell'intervento individuato (day 0)),
- intervento cardiocirurgico nel mese precedente la procedura non cardiocirurgica individuata (**importante: ciò non comprende interventi cardiologici come TAVI o valvuloplastiche**).
- diniego o pazienti non in grado di esprimere un consenso informato,
- pazienti non in grado di completare il questionario WHODAS (analfabetismo or barriera linguistica)
- pregresso arruolamento nel EuPreCHO (in caso di re-intervento chirurgico).

Di rilevante importanza: gli interventi chirurgici cancellati NON rappresentano un criterio di esclusione e i pazienti ai quali è stato cancellato l'intervento chirurgico programmato, eseguiranno il follow up a 30 giorni dalla decisione di cancellazione dell'intervento.

Considerando il minimo onere connesso alla partecipazione allo studio (questionario WHODAS e un campione ematico preoperatorio), la partecipazione ad altri studi non preclude l'inclusione nel presente studio, purchè il paziente ne sia consapevole e la potenziale concomitante inclusione sia approvata dall'IRB.

5.3 Criteri per il ritiro/interruzione della partecipazione allo studio dei partecipanti.

Data la natura osservazionale dello studio, il protocollo non definisce alcun criterio di ritiro/interruzione della partecipazione. I pazienti che decidono di ritirarsi dallo studio, possono farlo in qualsiasi momento. In caso di ritiro dallo studio non saranno raccolti ulteriori dati, mentre i dati già raccolti e codificati saranno conservati e l'analisi potrà essere effettuata per il lasso di tempo relativo alla raccolta dei dati. La dimensione del campione prevista tiene conto della possibilità di ritiro e della

perdita del follow-up, in quanto i pazienti ritirati non saranno sostituiti. Tuttavia, il comitato scientifico può decidere di estendere il periodo di reclutamento tra i vari centri, tenendo conto (tra l'altro) del numero di eventi già registrati nel database al momento opportuno.

6. VALUTAZIONI DEL PROGETTO

6.1 Flow chart(s) del progetto / tabella delle procedure e valutazioni

Riferirsi, cortesemente, alla figura in Appendice 3.

6.2 Valutazione dell'outcome all'endpoint

Le definizioni e i metodi di valutazione agli endpoint per le varie RQs sono espressi in dettaglio ai paragrafi 3.2.1-3.2.3.

6.3 Valutazione di altre variabili dello studio

I seguenti dati saranno estratti dalle cartelle cliniche da personale qualificato: età, sesso, peso, altezza, classificazione ASA, fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo, dislipidemia, diabete, anamnesi familiare di malattie cardiovascolari), anamnesi medica rilevante, compresi sintomi e segni clinici (dispnea, ortopnea, dolore toracico, edemi periferici, crepitazioni), la scala di fragilità clinica [32, 33], l'anamnesi cardiovascolare, la funzionalità renale, la capacità funzionale auto-riferita valutata mediante la capacità di salire le scale [1] e il livello di regolare attività fisica valutato mediante il questionario METREPAIR [19]. Verranno raccolte informazioni di base sull'ECG (ritmi, anomalie di conduzione (BBDx, BBSn), alterazioni ischemiche). Inoltre, verranno estratte le variabili per il calcolo dell'indice di rischio cardiovascolare RCRI, NSQIP MICA e AUB-HAS2, che include informazioni sul tipo (gravità) e sulla sede dell'intervento chirurgico.

Per la misurazione della troponina e, nel caso, del proBNP, il sangue sarà prelevato prima dell'intervento, al momento dell'arruolamento nell'ambulatorio preoperatorio o nel reparto chirurgico al momento dei prelievi ematici richiesti per altre motivazioni cliniche. Sebbene non sia l'approccio preferito, il campionamento al momento dell'induzione dell'anestesia può essere accettato. I biomarcatori saranno analizzati localmente utilizzando i dosaggi locali della troponina ad alta sensibilità e del proBNP. I centri riporteranno il tipo di analisi, il 99° percentile e la concentrazione effettiva dei biomarcatori. Poiché ci aspettiamo che i centri utilizzino dosaggi diversi, per l'analisi le concentrazioni saranno espresse come "multipli" del 99° percentile del relativo dosaggio.

La decisione di effettuare le misurazioni giornalmente o in lotti è a discrezione del ricercatore locale e del laboratorio locale. In caso di conservazione dei campioni, si raccomanda una temperatura di conservazione di -20°C. EuPreCHO non prevede la conservazione dei campioni biologici dopo la

misurazione. Il laboratorio locale sarà responsabile della distruzione dei campioni secondo la prassi locale dopo che la concentrazione di troponina (e, nel caso, di proBNP) è stata misurata e sono stati ottenuti risultati validi.

6.4 Valutazioni della sicurezza e segnalazioni

Le valutazioni relative allo studio EuPreCHO sono la compilazione di questionari e un campione di sangue preoperatorio (5 mL). Pertanto, il potenziale rischio di eventi gravi appare troppo remoto per giustificare una valutazione e una segnalazione sistematica relativa alla sicurezza dello studio.

7. APPROCCIO STATISTICO

7.1 Determinazione delle dimensioni del campione

La dimensione del campione richiesta per uno studio di coorte indipendente, ipotizzando una probabilità di evento nel gruppo di controllo = 0,1 [20], una probabilità di evento nel gruppo sperimentale = 0,08, con un rapporto controlli per caso = 0,5, Alfa = 0,05, Potenza = 0,8, è di N = 4754 soggetti caso e 2377 soggetti controllo per il test chi-quadro non corretto e N = 4903 soggetti caso e 2451 controlli per il test chi quadrato corretto e il test esatto di Fisher. Da notare che, il rapporto 2:1 tra esposti e non esposti (campionamento mirato), è stato scelto per ridurre l'onere per i centri sia in termini di raccolta dei dati sia in termini di biomarcatori preoperatori da misurare, pur mantenendo la potenza della modellizzazione per migliorare la previsione delle principali patologie all'ETT (vedi sotto). In un recente campione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare (campione METREPAIR), il 4,6% dei pazienti sottoposti a ETT nei 6 mesi precedenti l'intervento presentava un FE <40% e il 6,6% una grave patologia valvolare. Pertanto, puntando all'arruolamento di 500 pazienti con patologie maggiori all'ETT, per consentire una solida modellazione multivariabile [40] e ipotizzando una proporzione del 10% di patologie maggiori all'ETT preoperatorio, dovremo reclutare 5000 pazienti sottoposti a ETT preoperatorio (esposti).

Per tenere conto della perdita di soggetti al follow-up e della possibilità di dati mancanti, punteremo a reclutare 5393 esposti e 2696 non esposti (ciascuno maggiorato del 10% rispetto alla dimensione del campione pianificata calcolata per il chi quadrato corretto (RQ2) e maggiorato dell'8% per la dimensione del campione stimata per RQ3, poiché RQ3 non implica il follow up postoperatorio).

7.2 Elaborazione dei dati

Per quanto concerne RQ2, ci attendiamo che i giorni di sopravvivenza extra-ospedaliera (DAOH) non presentino una distribuzione normale. Non trasformeremo i dati in logaritmi, ma applicheremo metodi di regressione adatti alla distribuzione anormale (regressione quartile o regressione beta-binomiale

zero-inflated, vedi sotto). Per quanto riguarda l'RQ3, le concentrazioni di troponina preoperatorie saranno modellate in modo continuo e dicotomizzate al 99° percentile.

7.3 **Analisi previste**

7.3.1 RQ1

La gestione perioperatoria differisce tra i pazienti valutati e non valutati con ETT, nella corrente pratica clinica?

Le statistiche descrittive saranno riportate come conteggi (percentuali) per i dati non continui. Per i dati continui verranno utilizzate la media (deviazione standard) o la mediana (intervallo interquartile), a seconda dei casi.

L'impatto dell'ETT (variabile indipendente principale) sulla gestione perioperatoria sarà valutato utilizzando la regressione logistica multilivello (ospedale inteso come cluster). Le variabili indipendenti includeranno l'età, il sesso, la classificazione ASA, la gravità e la sede dell'intervento chirurgico, la fragilità, la capacità funzionale, l'anamnesi di malattia cardiovascolare (coronarica, insufficienza cardiaca, ictus/TIA, patologia vascolare periferica), la malattia polmonare cronica e l'insufficienza renale (analisi principale). Nelle analisi di sensibilità, questi fattori clinici saranno sostituiti da punteggi di rischio clinico (RCRI, NSQIP MICA, AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index).

Come approccio statistico alternativo (analisi di sensibilità), calcoleremo il punteggio di propensione per la conduzione dell'ETT utilizzando la regressione logistica e lo inseriremo come covariabile in un modello di regressione logistica, sia bivariata che multivariata (doppia robustezza).

Un'analisi relativa al sottogruppo dei pazienti non riprogrammati, valuterà l'impatto della tempistica tra il ETT e l'intervento chirurgico, per analizzare l'ipotesi che un ETT più recente comporti maggiori cambiamenti nella gestione intraoperatoria o nella valutazione dell'indicazione al ricovero in terapia intensiva/subintensiva.

7.3.2 RQ2

L'outcome, tra i pazienti valutati con ETT preoperatorio e quelli non valutati con tale metodica, differisce nella corrente pratica clinica?

Le statistiche descrittive saranno riportate come conteggi (percentuali) per i dati non continui. Per i dati continui verranno utilizzate la media (deviazione standard) o la mediana (intervallo interquartile), a seconda dei casi.

Per valutare l'associazione tra l'esecuzione dell'ETT e gli esiti a 30 giorni, verrà eseguita una regressione logistica multilivello (ospedale inteso come cluster). La principale variabile indipendente sarà

l'esecuzione/non esecuzione dell'ETT. Altre variabili indipendenti includeranno l'età, il sesso, la classificazione ASA, la gravità e la sede dell'intervento chirurgico, la fragilità, l'anamnesi di malattie cardiovascolari (coronariche, insufficienza cardiaca, ictus/TIA, patologia vascolare periferica), malattie polmonari croniche, cancro e insufficienza renale (analisi principale). Nelle analisi di sensibilità, questi fattori clinici saranno sostituiti da punteggi di rischio clinico (RCRI, NSQUIP MICA, AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index). Per le analisi di sensibilità, il p-value sarà corretto per le analisi multiple. Come approccio statistico alternativo (analisi di sensibilità), calcoleremo il punteggio di propensione per la conduzione dell'ETT utilizzando la regressione logistica e lo inseriremo come covariabile in un modello di regressione logistica, sia bivariata che multivariata (doppia robustezza).

Ci attendiamo che i giorni di sopravvivenza extra-ospedaliera (DAOH) non presentino una distribuzione normale. Inoltre, la distribuzione del DAOH può variare a seconda della popolazione di riferimento [41-44]. Pertanto, la regressione quantilica, un metodo consolidato nella letteratura riguardante il DAOH [22, 45, 46], sarà l'approccio principale. Dal momento che, secondo Baldwin et al: "c'è sempre il rischio che i dati smentiscano le ipotesi", se necessario, il DAOH può essere modellato, in alternativa, con la regressione beta-binomiale zero-inflated, che è un altro strumento comune per l'indagine del DAOH [42, 43, 48].

7.3.3. RQ3

Quali fattori (modelli) aumentano la predittività delle maggiori patologie, durante l'ETT?

Saranno analizzati solo i pazienti che hanno eseguito l'ETT. Le statistiche descrittive saranno riportate come conteggi (percentuali) per i dati non continui. Per i dati continui verranno utilizzate la media (deviazione standard) o la mediana (intervallo interquartile), a seconda dei casi.

Per stabilire un modello per migliorare la previsione dei reperti patologici maggiori (esito binario) all'ETT preoperatoria, condurremo una regressione logistica multivariabile con covariabili predefinite. Esse includeranno sintomi e segni clinici (dispnea, ortopnea, dolore toracico, edemi periferici, soffi), anomalie all'ECG, scala di fragilità clinica [32, 33], anamnesi cardiovascolare, funzionalità renale, capacità funzionale auto-riferita valutata mediante la capacità di salire le scale [1] e livello di regolare attività fisica valutato mediante il questionario METREPAIR [19] e troponina preoperatoria [7] (per il BNP vedi sotto).

Le prestazioni del modello saranno valutate principalmente utilizzando l'area al di sotto della curva (AUC) della curva ROC (Receiver Operation Characteristic). Verificheremo la superiorità dell'AUC utilizzando il test di DeLong per due curve ROC correlate [49]. Il modello sarà validato internamente utilizzando l'indice di concordanza corretto per l'ottimismo (AUC), il punteggio medio di Brier e l'intercetta e la pendenza di calibrazione. La validazione interna del modello sarà eseguita utilizzando metodi di ricampionamento bootstrap a livello del cluster (ospedale) [50]. Le curve decisionali saranno

calcolate per fornire un ulteriore strumento di valutazione della performance predittiva per confrontare il modello proposto con l'approccio di selezione proposto dalle linee guida ESC 2022.

Come approccio alternativo (analisi di sensibilità), utilizzeremo l'analisi degli alberi di classificazione e regressione per massimizzare gli odds ratio diagnostici sui risultati patologici o altri approcci di apprendimento automatico.

Se il numero di ETT focused sarà sufficiente, verrà condotta un'analisi di sottogruppo tra ETT standard e ETT focused.

Insieme dei dati da analizzare

Tutti i pazienti partecipanti saranno analizzati compatibilmente con la disponibilità di dati completi per la specifica domanda di ricerca (RQ1-3). Di conseguenza, ci aspettiamo che gli insiemi di dati per le diverse RQ differiscano leggermente. Potrebbe quindi essere necessario presentare le caratteristiche di base separatamente per le diverse RQ. Saranno riportate le caratteristiche dei pazienti con dati mancanti (quindi esclusi dall'analisi specifica).

Gestione dei dati mancanti

Non considereremo i dati mancanti.

Analisi accessorie

Sensibilità e analisi dei sottogruppi

Sia per RQ1 che per RQ2, condurremo le seguenti analisi accessorie:

- modello di regressione logistica multilivello, utilizzando score clinici (RCRI, NSQIP MICA, AUB-HAS2 Indice di Rischio Cardiovascolare) anziché i fattori di rischio clinici (vedi sotto per i dettagli)
- calcolo di un punteggio di propensione per l'esecuzione di ETT e la sua introduzione nel modello (vedi sotto per i dettagli).
- qualora il numero di ETT focused fosse sufficiente, condurremo un'analisi del sottogruppo volta a confrontare l'ETT standard e l'ETT focused
- nei pazienti non riprogrammati verrà valutato l'impatto della latenza tra l'esecuzione dell'ETT e l'intervento chirurgico, per analizzare l'ipotesi che un ETT più recente comporti maggiori cambiamenti nella gestione intraoperatoria o nella valutazione dell'indicazione al ricovero in terapia intensiva/subintensiva all'interno del gruppo di pazienti che hanno eseguito ETT, valuteremo la differenza in termini di outcome tra i pazienti che seguono un iter intensivo post-operatorio e pazienti che non seguono tale iter.

Per RQ3, per le analisi di sensibilità, utilizzeremo analisi di classificazione e regressione ad albero per ottimizzare la selezione dei pazienti TTE (massimizzazione dell'odds ratio diagnostico) o altri approcci di apprendimento automatico.

Obiettivi secondari

Confronteremo le caratteristiche del modello (AIC, OR, curve di analisi decisionale) e l'area sotto la curva ROC (de Long) del modello principale rispetto al modello alternativo basato sul proBNP.

Obiettivi terziari

Confronteremo le caratteristiche del modello (AIC, OR, curve di analisi decisionale) e l'area sotto la curva ROC (de Long) di RCRI (Indice di Rischio Cardiovascolare Revisionato) + età + informazioni sulle patologie rilevate all'ETT vs RCRI + età + troponina preoperatoria vs RCRI + età + proBNP per la previsione di 1) sopravvivenza libera da disabilità e 2) MACE (maggiori eventi avversi cardiaci) a 30 giorni (purché il numero di eventi sia sufficiente). Come analisi di sensibilità, sostituirò il RCRI con il punteggio NSQIP MICA come modello di base.

Deviazioni dalla pianificazione statistica iniziale

Nel lavoro di studio, indicheremo e giustificheremo ogni possibile alterazione dalla sopra citata pianificazione statistica iniziale.

8. GESTIONE DEI DATI E DELLA QUALITÀ DEGLI STESSI

8.1 Qualità dei dati

Lo Sponsor è responsabile dell'implementazione e del mantenimento di sistemi di assicurazione e controllo della qualità con procedure operative standard (SOP) scritte per garantire che lo studio sia condotto e i dati siano generati, documentati (registrati) e riportati in conformità al protocollo, alle buone pratiche cliniche (ICH-GCP) e ai requisiti normativi applicabili.

Le misure di controllo della qualità saranno applicate in ogni fase della gestione dei dati per garantire che tutti i dati siano affidabili e siano stati elaborati correttamente, comprese le linee guida scritte (in inglese per tutti i Paesi) per la raccolta e l'inserimento dei dati, i controlli automatici di coerenza e la formazione dello coordinatore nazionale della ricerca e del ricercatore locale. Sarà responsabilità del coordinatore nazionale della ricerca, con il supporto dell'ufficio di coordinamento dello studio, formare i ricercatori locali. Il ricercatore locale si assicurerà che i dati nell'eCRF siano inseriti con cura e verificati regolarmente. Sarà responsabilità del ricercatore locale effettuare controlli periodici e casuali per garantire la qualità dei dati nel proprio centro. Non sono previste visite di monitoraggio in loco da parte dello Sponsor.

Lo Sponsor si assume l'onere dell'ottenimento dell'accordo di tutte le parti coinvolte per garantire l'accesso diretto a tutti i siti relativi allo studio, ai dati/documenti di partenza e ai rapporti ai fini del monitoraggio e della revisione da parte dello Sponsor, nonché dell'ispezione da parte delle autorità regolatrici nazionali ed estere. Qualsiasi accordo stipulato dallo Sponsor con il ricercatore/istituzione (ospedale) e con qualsiasi altra parte coinvolta nello studio, sarà messo per iscritto in un contratto separato. Il ricercatore locale e/o l'istituzione (ospedale) partecipante non riceveranno alcun compenso finanziario per il reclutamento dei pazienti.

8.2 Gestione, registrazione e archiviazione dei dati

I dati saranno inseriti in un database online sicuro, protetto da nomi utente e password personali, che terranno traccia dell'ora e della persona che li ha inseriti. L'utente deve mantenere riservati i propri dati di accesso. La lingua del database online, di eCRF e delle relative buone pratiche cliniche (SOP) è l'inglese. I dati saranno raccolti direttamente dai documenti di partenza e potranno essere inseriti prima nella CRF cartacea codificata (Appendice 6) o direttamente nell'eCRF. Una copia dei documenti originali sarà conservata in un armadio/ufficio chiuso a chiave, accessibile solo al personale autorizzato, in conformità alle normative locali e nazionali.

Una pagina di dati identificativi del paziente, che riporti il codice di identificazione del paziente assegnato, sarà conservata separatamente, sempre in un armadio/ufficio chiuso a chiave (accessibile solo al personale autorizzato), al fine di registrare gli esiti in ospedale, fornire i dati mancanti e consentire eventuali visite di monitoraggio da parte dei coordinatori nazionali della ricerca, dello sponsor, dell'IRB o delle autorità regolatrici. Gli ICF firmati, che documentano l'ottenimento del consenso informato scritto prima dell'arruolamento, saranno archiviati come descritto sopra. Tutti i documenti locali dello studio saranno archiviati come richiesto dalla legislazione locale. I dati saranno conservati per 25 anni nel database centrale. Al termine di questo periodo, i dati saranno distrutti o resi anonimi. I campioni di sangue non saranno conservati dopo la misurazione e saranno distrutti a livello locale secondo la prassi del laboratorio.

8.3 Privacy, protezione dei dati

Per salvaguardare la riservatezza dei pazienti, verrà assegnato un codice di identificazione del paziente per codificare i dati. Il registro riservato che collega il codice di identificazione del paziente e i dati identificativi del paziente, sarà conservato separatamente in un armadio chiuso a chiave accessibile solo al personale autorizzato e i file elettronici corrispondenti saranno protetti da nomi utente e password personali e riservati. Le eCRF saranno identificate attraverso il codice di identificazione del paziente e non includeranno nomi, iniziali, data di nascita o codice nosologico dell'ospedale locale; pertanto, nessun dato identificabile del paziente sarà direttamente accessibile dalle eCRF. La protezione dei dati sarà garantita dalla codifica e dall'uso di un database protetto con accesso limitato

da log-in individuali e diritti di utilizzo graduati. Solo i dati criptati saranno archiviati a livello centrale. Il database sarà ospitato su server fisicamente situati nell'Unione Europea e i dati potranno essere trasferiti solo a server situati in Stati membri dell'Unione Europea o in altri Paesi in cui il livello di protezione dei dati personali è stato ritenuto adeguato dalla Commissione Europea sulla base del Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR, articolo 45). Allo Sponsor, ai coordinatori nazionali, all'IRB o alle autorità regolatrici sarà consentito l'accesso diretto e aperto a tutte le informazioni rilevanti sulla sperimentazione e ai dati/documenti di partenza a scopo di monitoraggio, audit o ispezioni. Tutti i trattamenti dei dati personali saranno conformi al GDPR (UE) 2016/679, alle linee guida GCP e seguiranno rigorosamente i requisiti legali e nazionali applicabili per la protezione dei dati. Tutti i documenti dello studio saranno sottoposti all'approvazione del responsabile della sicurezza dei dati locale.

Lo Sponsor può richiedere ulteriori requisiti, ove applicabili, anche se non espressamente elencati sopra.

9. PUBBLICAZIONE E POLITICA DI DIFFUSIONE

9.1 Pubblicazione dei risultati

I principali risultati di EuPreCHO saranno pubblicati su riviste mediche internazionali peer-reviewed e presentati a Euroanaesthesia e a convegni nazionali. Prevediamo di pubblicare i risultati delle RQ 1 e 2 insieme, in un unico documento, e i risultati della RQ 3 in un documento separato. Come raccomandato dall'International Committee of Medical Journal Editors (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals, versione aggiornata al 2023, <https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> pubblicata il 10 Novembre 2023), l'authorship verrà considerata sulla base di:

1. Contributo sostanziale all'ideazione o alla progettazione dello studio; o all'acquisizione, all'analisi o all'interpretazione dei dati per il lavoro; E
2. Redazione dell'opera o revisione critica della stessa per i contenuti intellettualmente rilevanti; E
3. Approvazione finale della versione da pubblicare; E
4. Assunzione di responsabilità relativa a tutti gli aspetti del lavoro, assicurando che le questioni relative all'accuratezza o all'integrità di qualsiasi parte del lavoro siano indagate e gestite in modo appropriato.

I membri del comitato scientifico e altri ricercatori particolarmente impegnati (vedi sotto) che soddisfano i criteri sopra citati, faranno parte del gruppo di scrittura. La bozza e il manoscritto presentato saranno condivisi solo all'interno del gruppo di scrittura. I membri del gruppo di scrittura, nominati individualmente (nome personale dell'autore), e il nome dell'autore del gruppo "EuPreCHO Investigators" saranno gli autori delle pubblicazioni. Tutti gli autori individuali devono soddisfare tutti e quattro i criteri per avere diritto di paternità sull'opera, tra cui l'approvazione del manoscritto finale, l'onere di assumersi pubblicamente la responsabilità del lavoro e la piena fiducia nell'accuratezza e nell'integrità del lavoro degli altri autori del gruppo. Inoltre, come singoli, dovranno compilare il modulo di divulgazione.

All'atto della presentazione del manoscritto, l'autore corrispondente includerà il nome del gruppo "EuPreCHO Investigators" come autore nel byline. Poiché il nome dell'autore del gruppo "EuPreCHO Investigators" è incluso nel byline come autore e i nomi individuali dei ricercatori sono riportati alla fine dell'articolo o in un'appendice; MEDLINE elencherà i nomi individuali dei membri del gruppo. Ci impegneremo al massimo per garantire che tutti gli sperimentatori di EuPreCHO siano considerati co-autori. Tuttavia, a seconda della politica della rivista, potrebbe non essere possibile definire tutti i membri del gruppo "EuPreCHO Investigators" come co-autori, in quanto il loro contributo alla raccolta dei dati potrebbe essere considerato solo una collaborazione.

Ogni centro partecipante con 50 soggetti esposti e 25 non esposti validi può designare un ricercatore da menzionare nella/e pubblicazione/i. L'arruolamento di ≥ 80 esposti e 40 non esposti e di ≥ 100 esposti e 50 non esposti darà diritto a 2 e 3 sperimentatori menzionati, rispettivamente. I centri che reclutano ≥ 150 esposti e ≥ 75 non esposti hanno diritto a 4 sperimentatori. I centri che arruolano ≥ 200 esposti e 100 non esposti designeranno 1 membro del comitato di scrittura e 4 sperimentatori (≥ 300 esposti e 150 non esposti 2 membri del comitato di scrittura e 5 sperimentatori) (vedere la tabella seguente).

Numero di pazienti <i>esposti</i> validi (con ETT nei 6 mesi precedenti)	Numero di pazienti <i>non esposti</i> validi (senza ETT nei 6 mesi precedenti)	Numero di ricercatori riportati sotto il gruppo "EuPreCHO Investigators" nella byline e individualmente alla fine del paper	Numero dei ricercatori con nomina personale nella byline
50	25	1	0
80	40	2	0
100	50	3	0
150	75	4	0
200	100	4	1
300	150	5	2

E' importante considerare che le cifre riportate non implicano solo l'inclusione dei propri dati, ma anche il completamento dell'inserimento degli stessi e una risposta adeguata alle richieste di adeguamento dei dati. AVVISIO: se un centro non rispetta il rapporto 2:1 alla fine dello studio, per le regole di authorship saranno considerati solo i pazienti in rapporto 2:1 tra TTE e non TTE.

Se il numero di pazienti reclutati da un centro è troppo basso per giustificare un coinvolgimento attivo sufficiente per la co-autorialità, il comitato scientifico può decidere sulla legittimità della paternità in base ad altri contributi. La decisione finale spetterà al Comitato scientifico in consultazione con l'ESAIC. Al ricercatore locale verrà chiesto di presentare i nomi del personale attivamente coinvolto della propria istituzione (ospedale) nel modulo di rendicontazione di fine studio (Appendice 7).

La presentazione alle riunioni internazionali sarà riservata ai membri del comitato scientifico o ai loro delegati. I coordinatori nazionali potranno partecipare alle riunioni nazionali dopo l'approvazione del comitato scientifico e dello sponsor. La rete di studi clinici ESAIC sarà citata in tutte le pubblicazioni e presentazioni.

9.2 **Analisi secondarie, sottostudi e condivisione dei dati**

Dopo la chiusura del database, le pubblicazioni principali (RQ1-2 e, separatamente, RQ3) saranno pubblicate entro 4 anni. Dopo la pubblicazione dei risultati in pool nei canali di pubblicazione principali, su richiesta i centri potranno utilizzare i propri dati pseudonimizzati per la presentazione e la pubblicazione a livello locale. Non è consentita la pubblicazione di dati doppi.

L'insieme di dati aggregati pseudonimizzati può essere reso disponibile per analisi secondarie, dietro richiesta specifica sotto forma di proposta di studio dettagliata (comprese le regole di authorship), al comitato scientifico. L'approvazione finale di queste potenziali analisi secondarie spetta al Comitato scientifico. Prima dell'invio a una rivista, qualsiasi articolo derivante dal pool di dati sarà esaminato dal comitato di vigilanza, che ha anche il diritto di richiedere revisioni. La paternità di qualsiasi pubblicazione derivata dal pool di dati includerà il nome del gruppo "EuPreCHO Investigators" e riconoscerà l'ESAIC come sponsor (e, come tale, richiederà l'approvazione dell'ESAIC). Per trasparenza, in tutti gli articoli delle analisi secondarie si deve fare riferimento al documento originale.

Le coorti affiliate locali o nazionali che affrontano quesiti aggiuntivi, cioè quesiti non affrontati in EuPreCHO, e che raccolgono dati aggiuntivi condividendo parte delle variabili raccolte in EuPreCHO, sono consentite alle seguenti condizioni: nomina di uno sponsor separato (cioè diverso dall'ESAIC), approvazione etica separata, consenso informato separato, gestione dei dati indipendente e approvazione di una proposta di studio dettagliata da parte del comitato scientifico. Lo sponsor e il comitato di vigilanza hanno il diritto di porre il veto all'inserimento di uno studio in EuPreCHO. La pubblicazione di qualsiasi studio affiliato a EuPreCHO avverrà solamente dopo la pubblicazione dei risultati principali (RQ 1-2 e RQ3). Per trasparenza, in tutti gli articoli delle analisi affiliate, si deve fare riferimento all'articolo o agli articoli originali. Le regole di authorship per le potenziali pubblicazioni derivate da tali studi di coorte affiliati devono essere presentate allo Sponsor e al Comitato di Controllo, insieme alla proposta di studio.

Le richieste di condivisione dei dati per le metanalisi a livello individuale devono essere indirizzate allo Sponsor e al Comitato di Controllo.

Lo sponsor dello studio (ESAIC CTN) può utilizzare i dati anonimizzati del pool per analisi interne, scopi di ricerca futuri e scopi educativi.

Proprietà dei dati e trasferimento dei dati in paesi UE - extraUE

L'ESAIC è il proprietario dei dati pseudonimizzati dello studio. I dati possono essere trasferiti in un altro Paese (UE/extraUE) per futuri scopi di ricerca. L'ESAIC si assicurerà che il Paese che riceverà i dati codificati sia riconosciuto come dotato di un livello adeguato di protezione dei dati o che vengano messe in atto misure di salvaguardia appropriate.

10. FINANZIAMENTO E SUPPORTO

EuPreCHO è finanziato da una sovvenzione dell'ESAIC CTN. La presentazione di sovvenzioni nazionali o locali, sottoposte a peer-review, per finanziare l'implementazione nazionale o locale dello studio, è consentita a condizione di ottenere l'autorizzazione scritta dello sponsor e del comitato scientifico. Per lo studio è possibile ricevere un ulteriore sostegno finanziario, anche dall'Industria. Questo sostegno sarà gestito dai capi ricercatori e potrà includere la fornitura di kit di laboratorio (compresa la spedizione da/verso i siti locali) senza alcun costo per lo Sponsor o i siti. Qualsiasi supporto ricevuto non sarà inteso come merce di scambio in termini di fornitura di beni o servizi da parte dello Sponsor ed è subordinato all'accordo scritto dello Sponsor e del comitato direttivo, e in linea con le normative locali.

I membri del comitato direttivo dichiarano di non avere conflitti di interesse (una dichiarazione di conflitto di interesse sarà firmata da ciascun membro del comitato direttivo e conservata dallo Sponsor).

11. ASSICURAZIONE

EuPreCHO è uno studio osservazionale a rischio minimo. L'assicurazione dei partecipanti potrebbe essere richiesta in base a un accordo individuale tra i ricercatori locali e l'ufficio legale dell'istituzione (ospedale) competente (vedi "2.7 Assicurazione dei partecipanti"). L'ESAIC ha stipulato un'assicurazione di responsabilità civile per coprire la responsabilità legale dell'ESAIC in qualità di sponsor, nell'eventualità di un danno a un partecipante alla ricerca derivante dalla gestione della ricerca da parte dell'ESAIC, esplicitamente relativamente gestione e alla sicurezza dei dati.

È da notare che qualsiasi negligenza in ambito clinico o in materia di sicurezza dei dati, da parte del personale, rimane una responsabilità del relativo Centro.

12. RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA

1. Halvorsen, S., et al., *2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery*. Eur Heart J, 2022. **43**(39): p. 3826-3924.
2. AbuSharar, S.P., L. Bess, and E. Henrikus, *Pre-operative echocardiograms in acute fragility hip fractures: How effective are the guidelines?* Medicine (Baltimore), 2021. **100**(12): p. e25151.
3. Canty, D.J., et al., *One-year results of the pilot multicentre randomised trial of preoperative focused cardiac ultrasound in hip fracture surgery*. Anaesth Intensive Care, 2019. **47**(2): p. 207-208.
4. Chang, H.Y., W.T. Chang, and Y.W. Liu, *Application of transthoracic echocardiography in patients receiving intermediate- or high-risk noncardiac surgery*. PLoS One, 2019. **14**(4): p. e0215854.
5. Levitan, E.B., et al., *Pre-operative echocardiography among patients with coronary artery disease in the United States Veterans Affairs healthcare system: A retrospective cohort study*. BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**(1): p. 173.
6. Pallesen, J., et al., *The effects of preoperative focused cardiac ultrasound in high-risk patients: A randomised controlled trial (PREOPFOCUS)*. Acta Anaesthesiol Scand, 2022. **66**(10): p. 1174-1184.
7. Tank, A., et al., *Evaluation of Appropriate Use of Preoperative Echocardiography before Major Abdominal Surgery: A Retrospective Cohort Study*. Anesthesiology, 2021. **135**(5): p. 854-863.
8. Wijeyesundera, D.N., et al., *Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: population based cohort study*. BMJ, 2011. **342**: p. d3695.
9. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
10. TB, U., et al., *Measuring Health and Disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) 2010*, World Health Organization 2010: Geneva
11. Ustun, T.B., et al., *Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0*. Bull World Health Organ, 2010. **88**(11): p. 815-23.
12. Rose, J., et al., *Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate*. Lancet Glob Health, 2015. **3 Suppl 2**: p. S13-20.
13. Nepogodiev, D., et al., *Global burden of postoperative death*. Lancet, 2019. **393**(10170): p. 401.
14. Puelacher, C., et al., *Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization*. Circulation, 2018. **137**(12): p. 1221-1232.
15. Writing Committee for the, V.S.I., et al., *Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery*. JAMA, 2017. **317**(16): p. 1642-1651.
16. Puelacher, C., et al., *Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery*. Eur Heart J, 2023.
17. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study, I., et al., *Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery*. CMAJ, 2019. **191**(30): p. E830-E837.
18. Schweizer, R., M. Jacquet-Lagrece, and J.L. Fellahi, *Implementation of 2022 ESC guidelines for cardiovascular assessment before non-cardiac surgery: Major concerns to meet in the near future!* Eur J Anaesthesiol, 2023. **40**(6): p. 385-386.
19. Shulman, M.A., et al., *Measurement of disability-free survival after surgery*. Anesthesiology, 2015. **122**(3): p. 524-36.
20. Shulman, M.A., J. Kasza, and P.S. Myles, *Defining the Minimal Clinically Important Difference and Patient-acceptable Symptom State Score for Disability Assessment in Surgical Patients*. Anesthesiology, 2020. **132**(6): p. 1362-1370.
21. Beattie, W.S., et al., *Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes*. Br J Anaesth, 2021. **126**(1): p. 56-66.
22. Myles, P.S., et al., *Validation of days at home as an outcome measure after surgery: a prospective cohort study in Australia*. BMJ Open, 2017. **7**(8): p. e015828.
23. Domenghini, A., et al., *Consensus recommendations on how to assess the quality of surgical interventions*. Nat Med, 2023. **29**(4): p. 811-822.
24. Authors/Task Force, M., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2022. **24**(1): p. 4-131.
25. McDonagh, T.A., et al., *2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2023. **44**(37): p. 3627-3639.
26. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
27. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(4): p. 277-314.
28. Robba, C., et al., *Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 2021. **47**(12): p. 1347-1367.

29. Humbert, M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J, 2022. **43**(38): p. 3618-3731.
30. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
31. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2022. **43**(7): p. 561-632.
32. McIsaac, D.I., et al., *Prospective Comparison of Preoperative Predictive Performance Between 3 Leading Frailty Instruments*. Anesth Analg, 2020. **131**(1): p. 263-272.
33. Rockwood, K., et al., *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. CMAJ, 2005. **173**(5): p. 489-95.
34. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1043-9.
35. Gupta, P.K., et al., *Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 381-7.
36. Dakik, H.A., et al., *A New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(24): p. 3067-3078.
37. Dakik, H.A., et al., *AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index: Performance in Surgical Subpopulations and Comparison to the Revised Cardiac Risk Index*. J Am Heart Assoc, 2020. **9**(10): p. e016228.
38. Lurati Buse, G.A., et al., *Risk assessment for major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery using self-reported functional capacity: international prospective cohort study*. Br J Anaesth, 2023.
39. De Hert, S., et al., *Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol, 2018. **35**(6): p. 407-465.
40. Bagley, S.C., H. White, and B.A. Golomb, *Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain*. J Clin Epidemiol, 2001. **54**(10): p. 979-85.
41. Ariti, C.A., et al., *Days alive and out of hospital and the patient journey in patients with heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program*. Am Heart J, 2011. **162**(5): p. 900-6.
42. Lopes, R.D., et al., *Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2021. **325**(3): p. 254-264.
43. Reilly, J.R., et al., *Hospital costs and factors associated with days alive and at home after surgery (DAH(30))*. Med J Aust, 2022. **217**(6): p. 311-317.
44. Wu, A., et al., *An evaluation of the outcome metric 'days alive and at home' in older patients after hip fracture surgery*. Anaesthesia, 2022. **77**(8): p. 901-909.
45. Jerath, A., et al., *Socioeconomic Status and Days Alive and Out of Hospital after Major Elective Noncardiac Surgery: A Population-based Cohort Study*. Anesthesiology, 2020. **132**(4): p. 713-722.
46. Jerath, A., P.C. Austin, and D.N. Wijeyesundera, *Days Alive and Out of Hospital: Validation of a Patient-centered Outcome for Perioperative Medicine*. Anesthesiology, 2019. **131**(1): p. 84-93.
47. Baldwin, J.R., et al., *Protecting against researcher bias in secondary data analysis: challenges and potential solutions*. Eur J Epidemiol, 2022. **37**(1): p. 1-10.
48. Chen, Y., J. Lawrence, and N. Stockbridge, *Days alive out of hospital in heart failure: Insights from the PARADIGM-HF and CHARM trials*. Am Heart J, 2021. **241**: p. 108-119.
49. DeLong, E.R., D.M. DeLong, and D.L. Clarke-Pearson, *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach*. Biometrics, 1988. **44**(3): p. 837-45.
50. Bouwmeester, W., et al., *Internal validation of risk models in clustered data: a comparison of bootstrap schemes*. Am J Epidemiol, 2013. **177**(11): p. 1209-17.

13. LISTA DELLE APPENDICI

Appendice 01. Foglio informativo e modulo di consenso

Appendice 02. Definizione degli endpoint

Appendice 03. Diagramma di flusso della valutazione dello studio

Appendice 04. Modulo di screening

Appendice 05. Lista dei rischi procedurali per le procedure comuni

Appendice 06. Modulo di segnalazione dei casi

Appendice 07. Modulo di segnalazione di fine studio

14. CRONOLOGIA DELLE MODIFICHE DEL PROTOCOLLO

Numero di versione	Modifica #	Pagina	Paragrafo	Descrizione della modifica
---------------------------	-------------------	---------------	------------------	-----------------------------------