



PROTOCOLLO

STUDIO INTERVENTISTICO SU PROCEDURE

Titolo dello Studio:

*Prehabilitation to improve heart Rate variability
In surgical cancer patients: a randoMized
controlled trial - PRIME TRIAL*

*La preabilitazione per migliorare la heart rate
variability in pazienti chirurgici oncologici: uno
studio randomizzato controllato – PRIME trial*

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato 1:1 e controllato, che ha lo scopo di valutare l'impatto di un programma di pre-abilitazione multimodale sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

Verranno **randomizzati** pazienti di età pari o superiori ai 18 anni candidati ad un intervento di chirurgia oncologica in elezione;

i pazienti assegnati al braccio di pre-abilitazione riceveranno un programma che coinvolge interventi fisici, nutrizionali e psicologici a domicilio per almeno 4 settimane prima della chirurgia;

i partecipanti assegnati al gruppo di controllo, riceveranno le consuete cure.

I pazienti verranno seguiti durante tutto il periodo dello studio, grazie ad una applicazione, non qualificata come Dispositivo Medico, che consente il monitoraggio in tempo reale e la raccolta dei dati durante il programma di pre-abilitazione.

Lo studio si propone due obiettivi principali:

- Obiettivo primario: valutare l'impatto della pre-abilitazione sull'aumento dell'HRV pre-operatorio nei pazienti affetti da cancro cronico sottoposti ad intervento chirurgico;



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

Istituita con L.R.T. 40/2005

Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

-
- Obiettivo secondario: valutare l'effetto della pre-abilitazione sulla durata della degenza ospedaliera, espressa considerando: " i giorni a casa nei primi 30 giorni post-intervento". La durata dei giorni trascorsi a casa dopo l'intervento chirurgico, offre una prospettiva più completa considerando la capacità del paziente di riprendere le normali attività quotidiane).

Numero di riferimento o codice identificativo dello studio clinico clinica:

PNRR-MCNT2-2023-12377934

Numero di versione del Protocollo:

1.0

Data di emissione:

07/07/2023

Promotore

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Responsabile scientifico e sperimentatore principale

Dottor. Fabio Guarracino, Direttore SC UOC Anestesia e rianimazione Cardioracovascolare AOUP
Via Paradisa, 2, 56123, Pisa (PI) Regione Toscana, Italia

Team del centro coordinatore :

Co-PI: Prof. Marco De Carlo
S.D. Laboratorio di Emodinamica AOUP
Via Paradisa, 2, 56123, Pisa (PI) Regione Toscana, Italia

Baldassarri Rubia, Dirigente Medico
Collaboratore di ricerca, UO AR CTV
Via Paradisa, 2, 56123, Pisa (PI) Regione Toscana, Italia

Protocollo versione 1.0 del 07/07/2023

Titolo/Codice dello studio: Prehabilitation to improve heart Rate variability In surgical cancer patients: a randoMized controllEd trial - PRIME TRIAL / PNRR-MCNT2-2023-12377934



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

Istituita con L.R.T. 40/2005

Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Sidoti Anna, Dirigente Medico
Collaboratore di ricerca, CMRB
Via Paradisa, 2, 56123, Pisa (PI) Regione
Toscana, Italia

Costanzo Diego, Dirigente Medico
Collaboratore di ricerca, UO AR S. Chiara
Via Paradisa, 2, 56123, Pisa (PI) Regione
Toscana, Italia

**Altri Sperimentatori coinvolti nei centri
satellite**

Landoni Giovanni Guglielmo, Professore
Universitario, Dirigente Medico,
Coordinatore del progetto
Via Olgettina, 60, 20132, Milano (MI) Regione
Lombardia, Italia

Sanfilippo Filippo, Dirigente Medico,
Coordinatore del progetto
Via Santa Sofia, 78, 95123, Catania (CT) Regione
Sicilia, Italia

Cinnella Gilda, Professore Universitario,
Dirigente Medico,
Coordinatore del progetto
Viale Gramsci, 89/91 71122, Foggia (FG)
Regione Puglia, Italia

Padalino Simona, Specialista in Psicoterapia
Dinamica Breve
Collaboratore under 40
Viale Gramsci, 89/91 71122, Foggia (FG)
Regione Puglia, Italia

Lo Giudice Giulia, Specialista in Business
Management
Collaboratore under 40
Via Santa Sofia, 78, 95123, Catania (CT) Regione
Sicilia, Italia



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

Istituita con L.R.T. 40/2005

Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Centri coinvolti:

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana,
Dottor. Fabio Guarracino
Telefono: +393281652528

Ospedale San Raffaele di Milano
Professor Landoni Giovanni Guglielmo
Telefono: +393472520801

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico
San Marco di Catania
Dottor Sanfilippo Filippo
Telefono: +393289178766

Università di Foggia
Prof.ssa Cinnella Gilda
Telefono: +393204394598

Informazioni di Contatto

Nome Contatto Promotore

Dr. Fabio Guarracino

Riferimento per progetto: pnrr-progettiricerca@ao-pisa.toscana.it



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

Istituita con L.R.T. 40/2005

Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO

Gli Sperimentatori:

- approvano il presente Protocollo;
- dichiarano che lo studio verrà condotto in conformità alle Good Clinical Practice e secondo quanto riportato nel presente protocollo.

Dott. Fabio Guarracino

Data: 26 giugno 2024

Dott. Giovanni Guglielmo Landoni

Data: 26 giugno 2024

Dott. Filippo Sanfilippo

Data: 26 giugno 2024

Dr.ssa Gilda Cinnella

Data: 26 giugno 2024

Dott. Marco De Carlo

Data: 26 giugno 2024

Dr.ssa Rubia Baldassarri

Data: 26 giugno 2024

Protocollo versione 1.0 del 07/07/2023

Titolo/Codice dello studio: Prehabilitation to improve heart Rate variability In surgical cancer patients: a randoMized controllEd trial - PRIME TRIAL / PNRR-MCNT2-2023-12377934



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

Istituita con L.R.T. 40/2005

Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Dr.ssa Anna Sidoti

Data: 26 giugno 2024

Dott. Diego Costanzo

Data: 26 giugno 2024

Dr.ssa Padalino Simona,

Data: 26 giugno 2024

Dr.ssa Lo Giudice Giulia

Data: 26 giugno 2024



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

Istituita con L.R.T. 40/2005

Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardiotoracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Indice

Informazioni sulla procedura oggetto di studio	8
Analisi della letteratura e rationale dello studio clinico.....	7
Obiettivi dello studio.....	7
Considerazioni etiche.....	11
Modalità per l'ottenimento del consenso informato	11
Popolazione vulnerabile.....	11
Informazioni relative allo studio clinico.....	11
Descrizione dello studio.....	11
Endpoint.....	11
Variabili da misurare.....	11
Errori sistematici-bias.....	13
Selezione dei pazienti.....	15
Punto di arruolamento	16
Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati.....	16
Fattori noti o prevedibili che possono compromettere gli esiti e l'interpretazione dei risultati... ..	18
Interruzione e ritiro dei soggetti dalla studio clinico	19
Assicurazione della qualità, procedure di controllo, gestione dei dati e conservazione della documentazione	19
Utilizzo App ed alimentazione della CRF	19
Comunicazione dati al centro promotore	19
Tipo di Dati Personali oggetto di ..to.....	19
Natura e finalità del trattamento.....	19
Deviazioni al piano di valutazione clinica.....	20
Eventi avversi.....	20
Emendamenti al piano di valutazione clinica.....	20
Termine anticipato e sospensione della valutazione clinica	20
Statistica	21
Assicurazione.....	21
Responsabilità e politiche di pubblicazione.....	21
Bibliografia	17



Informazioni sulla procedura oggetto di studio

Durante lo studio utilizzeremo un'applicazione innovativa per tracciare e monitorare i progressi dei nostri pazienti. Questa app, non qualificata come dispositivo medico, verrà fornita solo al gruppo di pre-abilitazione come parte del suo approccio multimodale. L'app sarà sviluppata come applicazione mobile per iOS e Android utilizzando un framework del sistema operativo. L'interfaccia utente sarà progettata utilizzando strumenti di progettazione UI/UX e includerà schermate per la creazione del profilo, la gestione del piano di allenamento e nutrizionale, il monitoraggio dei progressi e la navigazione delle risorse. Il backend dell'app sarà implementato utilizzando un linguaggio di programmazione lato server (ad esempio Python, Node.js) per gestire l'archiviazione dei dati. Per archiviare e gestire i dati verrà utilizzato un sistema di gestione di database relazionali (ad esempio MySQL, PostgreSQL). I profili utente possono essere creati e aggiornati attraverso un sistema di registrazione e login. Gli amministratori possono creare e aggiornare i propri piani di allenamento e nutrizione tramite un'interfaccia basata su moduli, mentre gli utenti possono registrare i propri progressi. I video dimostrativi degli esercizi e i materiali di lettura educativi e consigliati verranno archiviati localmente o recuperati da fonti esterne. Verranno implementate notifiche push e messaggistica per inviare promemoria, aggiornamenti e messaggi motivazionali e per consentire la comunicazione tra utenti e formatori/allenatori.

Riguardo alla attività di trattamento dei dati mediante la App si specifica quanto segue.

Tipo di Dati Personali oggetto di trattamento:

- dati personali per gli operatori
- dati pseudonimizzati relativi alla salute e dati comuni per i pazienti arruolati

Natura e finalità del trattamento:

- i dati dei pazienti sono pseudonimizzati
- ai dati accedono solo gli operatori coinvolti nel progetto
- i dati non vengono inviati a soggetti terzi

Analisi della letteratura e rationale dello studio clinico

I pazienti affetti da cancro necessitano di una gestione a lungo termine e di cure continue a causa della natura cronica della loro condizione. I principali interventi chirurgici contro il cancro pongono sfide significative, con conseguente declino della capacità fisiologica e funzionale. Tradizionalmente, la riabilitazione post-operatoria era l'intervento più adatto per migliorare il recupero funzionale. La pre-abilitazione, che mira a migliorare la capacità funzionale dei pazienti prima dell'intervento chirurgico e a migliorare la capacità dei pazienti di far fronte allo stress fisiologico, è considerata la migliore forma di riabilitazione (Durrand, 2019). Attraverso strategie multimodali come esercizio fisico, alimentazione e supporto psicologico, la pre-abilitazione può migliorare esiti chirurgici dei pazienti oncologici. Tuttavia, la pre-abilitazione non dispone di una valutazione dell'efficacia (Orange, 2018). La variabilità della frequenza cardiaca (HRV), un parametro fisiologico che misura la variazione dei battiti cardiaci, riflette l'attività del sistema nervoso autonomo e un aumento dell'HRV è associato alla forma fisica e alla capacità di recupero nella medicina dello sport (Lundstorm, 2023). Fattori psicologici, stato nutrizionale ed esercizio fisico



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

influenzano l'HRV (Kemp, 2013). Pertanto, l'HRV potrebbe essere utilizzato per valutare oggettivamente gli interventi di pre-abilitazione. Inoltre, l'HRV è ampiamente utilizzato nella valutazione del rischio in cardiologia ed è riconosciuto che una riduzione dell'HRV è associata a complicanze e mortalità (Dekker, 2000). Nonostante il suo evidente potenziale nella valutazione del rischio, l'HRV non è mai stato utilizzato nelle valutazioni preoperatorie.

Obiettivi dello studio

Obiettivo 1

L'obiettivo 1 si propone di valutare l'impatto della pre-abilitazione nell'aumentare la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), quindi incorporare una misura oggettiva per valutare l'impatto della stessa. Per raggiungere l'OBIETTIVO 1, sarà condotto uno studio multicentrico randomizzato e controllato per valutare l'effetto di un programma di pre-abilitazione multimodale sull'HRV. I pazienti di età pari o superiore a 18 anni programmati per un intervento chirurgico elettivo saranno idonei all'arruolamento, se non presenteranno alcun criterio di esclusione. Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore saranno sottoposti a screening per l'idoneità e tutti i pazienti idonei verranno contattati per il consenso. I pazienti sono idonei se si sottopongono ad un intervento chirurgico maggiore elettivo per cancro addominale o toracico, hanno programmato un intervento chirurgico almeno 28 giorni dopo l'arruolamento e hanno la volontà e la capacità di utilizzare un'applicazione. I criteri di esclusione includono le classi 5-6 dello stato fisico dell'American Society of Anesthesiologists e altre condizioni mediche che precludono un addestramento sicuro. Tutti i pazienti idonei saranno randomizzati con un'assegnazione 1:1 per ricevere la pre-abilitazione o lo standard di cura. Entrambi i gruppi riceveranno la stessa assistenza perioperatoria standard che include la valutazione del rischio, la gestione dei farmaci, e la consulenza per smettere di fumare. Inoltre, il gruppo del braccio di pre-abilitazione riceverà un programma di pre-abilitazione consistente in interventi fisici, nutrizionali e psicologici a domicilio. La prima visita sarà condotta di persona e includerà la registrazione dei dati medici, demografici e HRV di base dei partecipanti. I pazienti verranno monitorati per 5 minuti in una stanza isolata, il giorno dello screening e il giorno prima dell'intervento. Verranno valutate la misurazione nel dominio del tempo dell'HRV e la misurazione nel dominio della frequenza dell'HRV. Per valutare l'HRV i dati registrati verranno analizzati ed elaborati utilizzando il software Kubios HRV (Tarvainen, 2014), che è stato precedentemente validato. L'analisi aderirà alle linee guida raccomandate dalla Task Force della Società Europea di Cardiologia e della Società Nord Americana di Pacing ed Elettrofisiologia (TFESC e NASPE, 1996), garantendo una valutazione accurata e affidabile delle misurazioni dell'HRV. Durante questo studio, utilizzeremo un'applicazione innovativa dedicata e sviluppata appositamente per lo studio per tracciare e monitorare i progressi dei nostri pazienti. Questa app verrà fornita solo al gruppo di pre-abilitazione come parte di un approccio di gestione multimodale. Questo strumento fornirà dati e approfondimenti in tempo reale e garantirà che i partecipanti ricevano la massima qualità di cure e attenzioni. Inoltre, l'app consentirà di semplificare l'intero processo, la comunicazione e la collaborazione tra i team, garantendo praticità ed efficienza sia per i nostri pazienti che per il nostro team di



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

ricerca. Il programma di pre-abilitazione multimodale sarà implementato integrando e adattando attentamente le varie componenti per soddisfare le esigenze individuali. Il programma, progettato per durare un minimo di quattro settimane, incorpora allenamento fisico, terapia nutrizionale e tecniche di riduzione dell'ansia come parte dell'intervento pre-operatorio. Per garantire un'assistenza personalizzata, viene condotta una valutazione completa per identificare specifiche sfide fisiche, nutrizionali o psicologiche. A seguito della valutazione, viene prescritto un intervento personalizzato, focalizzato su aree quali allenamento fisico su misura, alimentazione ottimizzata ed efficaci strategie di gestione del disagio. Dopo aver completato il programma di quattro settimane, i pazienti continueranno con un programma di mantenimento fino al giorno dell'intervento. Ci aspettiamo di osservare un aumento dell'HRV nei pazienti sottoposti a pre-abilitazione.

Obiettivo 2

L'obiettivo 2 si propone di valutare l'effetto della pre-abilitazione sugli esiti clinicamente rilevanti post-operatori. La pre-abilitazione, o riabilitazione pre-operatoria, consistente in esercizi fisici personalizzati, nutrizione ottimizzata ed efficaci strategie di gestione del disagio, è progettata per migliorare il benessere fisico, nutrizionale e psicologico dei pazienti prima dell'intervento chirurgico. Implementando interventi pre-riabilitativi, diversi fattori possono influenzare positivamente i risultati post-operatori. Attraverso esercizi mirati alla resistenza cardiovascolare, alla forza muscolare e alla flessibilità, la pre-abilitazione migliora le capacità fisiche individuali. La funzione respiratoria è un'altra area affrontata nella pre-abilitazione. Gli esercizi respiratori aiutano a ottimizzare la funzione polmonare e a rafforzare i muscoli respiratori. La preparazione psicologica viene enfatizzata anche nei programmi di pre-abilitazione, riducendo l'ansia, migliorando le strategie di coping e migliorando il benessere psicologico. Inoltre, essa spesso include interventi nutrizionali. Affrontare la malnutrizione o le carenze nutrizionali prima dell'intervento chirurgico garantisce uno stato nutrizionale ottimale. Una nutrizione adeguata è fondamentale per la guarigione delle ferite, la funzione immunitaria e il recupero generale. Nel complesso, la pre-abilitazione mira ad ottimizzare lo stato fisiologico e psicologico individuale prima dell'intervento chirurgico (Scheede-Bergdahl, 2019). Affrontando la forma fisica, la funzione respiratoria, la preparazione psicologica, la nutrizione e l'educazione del paziente, la pre-abilitazione può migliorare i risultati chirurgici, ridurre le complicanze, abbreviare la degenza ospedaliera, migliorare il recupero funzionale e migliorare il benessere generale dell'individuo. Confronteremo i pazienti sottoposti a pre-abilitazione con il gruppo di controllo. Questo studio ha due endpoint primari. Uno è stato descritto nella sezione precedente (obiettivo 1) e consiste nel valutare l'effetto della pre-abilitazione sull'HRV. L'altro è rappresentato dai "giorni a casa nei primi 30 giorni". L'utilizzo dei giorni a casa come misura di un risultato, rappresenta un approccio innovativo in questo campo di ricerca. Tradizionalmente, la durata della degenza ospedaliera è stata la misura principale utilizzata per valutare il recupero post-operatorio. Tuttavia, questa misura potrebbe non catturare l'intero spettro dei risultati dei pazienti. La durata dei giorni trascorsi a casa dopo l'intervento offre una prospettiva più completa, considerando la capacità del paziente di riprendere le normali attività quotidiane, riconquistare l'indipendenza e reintegrarsi nel proprio ambiente domestico. Inoltre, la durata dei giorni trascorsi a casa dopo l'intervento chirurgico tiene conto anche di importanti esiti clinici come la mortalità (che equivale a zero giorni a casa) e la riospedalizzazione (Bell, 2019). Gli endpoint secondari di questo studio saranno rappresentati dalla qualità della vita e complicanze a 30 giorni dall'intervento. La



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

valutazione dei risultati relativi alla qualità della vita in uno studio pre-riabilitativo riveste un'importanza significativa in quanto fornisce preziose informazioni sul benessere generale e sullo stato funzionale dei pazienti. La qualità della vita è un costrutto multidimensionale che comprende gli aspetti fisici, psicologici e sociali della vita individuale. La valutazione della qualità della vita consente di comprendere l'impatto dell'intervento sulle attività quotidiane dei pazienti, sul benessere emotivo e sulle interazioni sociali. Valuteremo la qualità della vita con il questionario EuroQol Five-Dimension, uno strumento ampiamente utilizzato e validato per misurare la qualità della vita correlata alla salute (Brooks, 1996). Le complicanze post-operatorie a trenta giorni saranno valutate secondo la classificazione di Clavien-Dindo (Clavien, 2009). La percentuale di pazienti che avranno gravi complicanze post operatorie, definite di grado 3 o superiore secondo la classificazione di Clavien-Dindo, sarà confrontata tra i gruppi. Valutando l'incidenza delle complicanze gravi, possiamo determinare l'efficacia degli interventi pre-riabilitativi nel ridurre il rischio di un intervento chirurgico. Ci aspettiamo che la pre-abilitazione aumenti i giorni a casa dopo l'intervento chirurgico, migliori la qualità della vita e diminuisca l'incidenza delle complicanze post-operatorie.

Obiettivo 3

Studiare l'HRV come strumento di valutazione pre-operatoria per valutare il rischio di un intervento chirurgico. L'HRV pre-operatoria sarà correlata con gli esiti post operatorie. L'HRV è una misura globale che riflette il funzionamento del sistema nervoso autonomo, che comprende vari processi fisiologici tra cui infiammazione, nutrizione, funzione cardiovascolare, e fattori psicologici (Ernst, 2014). La valutazione dell'HRV fornisce informazioni sull'interazione dinamica tra questi sistemi e può offrire informazioni preziose nella valutazione pre-operatoria dei pazienti. Le ricerche precedenti hanno dimostrato associazioni tra l'HRV e la gravità della malattia nei pazienti affetti da cancro, evidenziandone il potenziale come indicatore prognostico (Zhou, 2016). Inoltre, la riduzione dell'HRV è stata identificata come un indicatore indipendente di mortalità nelle varie popolazioni, sottolineandone l'importanza nella valutazione della salute generale (Jarczok, 2022). Mentre è fondamentale includere tutte le funzioni rilevanti, come l'infiammazione, la nutrizione, la funzione cardiovascolare e i fattori psicologici, nella valutazione pre-operatoria dei pazienti, attualmente, manca un valore oggettivo che esamini in modo esaustivo tutti questi aspetti.

In questa parte dello studio verranno presi in considerazione tutti i pazienti idonei che soddisfano i criteri di inclusione. Il giorno prima dell'intervento chirurgico, tutti i pazienti verranno sottoposti a una sessione di monitoraggio di 5 minuti in una stanza isolata. Verranno valutate la misurazione nel dominio del tempo dell'HRV e la misurazione nel dominio della frequenza dell'HRV. L'analisi seguirà rigorosamente le linee guida raccomandate dalla Task Force della Società Europea di Cardiologia e della Società Nord Americana di Pacing e Elettrofisiologia, garantendo l'accuratezza e l'affidabilità delle valutazioni HRV. Verrà effettuata la raccolta dei dati per lo studio attraverso la revisione della cartella clinica o contattando direttamente i pazienti. L'accesso alle cartelle cliniche sarà effettuato quotidianamente per raccogliere informazioni rilevanti come dettagli chirurgici e risultati post-operatori. Un mese dopo l'intervento chirurgico, i pazienti saranno contattati per valutare gli esiti di interesse, che comprendono: il numero di giorni trascorsi a casa dopo l'intervento, la qualità della vita e il verificarsi di complicanze post operatorie. Questi tre risultati, compreso il numero di giorni a casa dopo l'intervento chirurgico, sono



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

essenziali per determinare l'efficacia dell'HRV come strumento di valutazione grazie alla loro rilevanza per le tre aree fondamentali di interesse. Il numero di giorni a casa dopo l'intervento chirurgico riflette il recupero generale del paziente e la capacità di riprendere le normali attività quotidiane, fornendo informazioni sull'efficienza del sistema, della procedura chirurgica e dell'assistenza post-operatoria. La qualità della vita comprende vari aspetti del benessere, come quello fisico, psicologico e sociale, indicando l'impatto dell'intervento chirurgico sulla salute generale e sulla soddisfazione del paziente. Finalmente, le complicanze post-operatorie fungono da indicatore critico del successo chirurgico e della sicurezza del paziente, valutando l'efficacia dell'HRV nel predire e prevenire gli eventi avversi. Considerando questi risultati complessivi, possiamo comprendere l'utilità dell'HRV come strumento di valutazione, che copre gli aspetti funzionali, psicologici e di sicurezza del paziente. Le analisi di sensibilità verranno eseguite utilizzando l'HRV come soglia, l'HRV basale, DELTA-HRV.

Considerazioni etiche

Il Ricercatore Principale dichiara che tutte le parti della presente proposta sono conformi ai principi etici, compresi i più elevati standard di integrità della ricerca - come stabilito, ad esempio, nel Codice di condotta europeo per l'integrità della ricerca - e compreso, in particolare, evitare la fabbricazione, la falsificazione, plagio o altra cattiva condotta nella ricerca.

Questo studio sarà condotto secondo gli standard europei e internazionali delle ICH E6 guidelines of Good Clinical Practice (GCP), le norme governative applicabili e le politiche e le procedure di ricerca istituzionale. Il presente protocollo, e le eventuali modifiche, saranno sottoposte ad un comitato etico indipendente (CE) adeguatamente costituito, in accordo con le prescrizioni legali locali, per l'approvazione formale della condotta dello studio. La decisione del CE relativa alla condotta dello studio sarà formulata per iscritto dall'investigatore, e una copia di questa decisione sarà fornita ad AOUP prima dell'inizio di questo studio.

Popolazione vulnerabile

Pazienti oncologici candidati a chirurgia maggiore non cardiaca.

Informazione relative alla studio clinico

-Descrizione dello studio clinico

Si tratta di uno studio interventistico, nazionale, multicentrico, a gruppi paralleli, randomizzato 1:1, in aperto condotto su pazienti affetti da cancro cronico sottoposti a intervento chirurgico. I pazienti adulti uomini e donne idonei in base ai criteri di inclusione/esclusione saranno randomizzati per studiare l'effetto della pre-abilitazione rispetto alle cure standard sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

-Endpoint

Questo studio ha due **endpoint primari**.

Uno consiste nel valutare l'effetto della pre-abilitazione sull'HRV.

L'altro è rappresentato dai "giorni a casa nei primi 30 giorni".



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

L'utilizzo dei giorni a casa come misura di un risultato rappresenta un approccio innovativo in questo campo di ricerca. Tradizionalmente, la durata della degenza ospedaliera è stata la misura principale utilizzata per valutare il recupero post-operatorio. Tuttavia, questa misura potrebbe non catturare l'intero spettro dei risultati dei pazienti. La durata dei giorni trascorsi a casa dopo l'intervento offre una prospettiva più completa, considerando la capacità del paziente di riprendere le normali attività quotidiane, riconquistare l'indipendenza e reintegrarsi nel proprio ambiente domestico. Inoltre, la durata dei giorni trascorsi a casa dopo l'intervento chirurgico tiene conto anche di importanti esiti clinici come la mortalità (che equivale a zero giorni a casa) e la ri-ospedalizzazione (Bell, 2019).

Gli **endpoint secondari** di questo studio saranno rappresentati dalla qualità della vita e complicità maggiore a 30 giorni dall'intervento.

-Variabili da misurare

Questo studio include due risultati primari: deviazione standard degli intervalli NN (SDNN) e giorni trascorsi al domicilio entro i primi 30 giorni dall'intervento (DAH-30). Verrà confrontato il delta SDNN dal basale al giorno prima dell'intervento tra i due gruppi. Per "giorni a casa entro i primi 30 giorni dopo l'intervento" si intende il numero medio di giorni a casa nei primi 30 giorni post-intervento che verrà confrontato tra i due gruppi.

La misura dei risultati secondari sarà: (i) qualità della vita a 30 giorni; (ii) complicità post-operatoria a 30 giorni; (iii) correlazione tra SDNN pre-operatorio e DAH-30.

DAH-30 è una misura composita che tiene conto della durata della degenza in ospedale dopo l'intervento chirurgico (giorno 0), riammissione nello stesso ospedale o in qualsiasi altro ospedale, dimissione ospedaliera in un centro di riabilitazione/ospedale o struttura di cura, e morti precoci dopo l'intervento chirurgico. Verrà calcolato DAH-30 (che è un numero compreso tra 0 e 30), considerando i dati di mortalità e ospedalizzazione dalla data dell'intervento (giorno 0) al giorno 30 post-operatorio. Per esempio, se un paziente viene dimesso dall'ospedale il sesto giorno dopo l'intervento chirurgico, ma successivamente riammesso per un periodo di quattro giorni, prima di essere nuovamente dimesso, al paziente verranno assegnati 20 (= 30 - 6 - 4) di DAH-30. Se per un paziente, si verificano complicità post-operatorie, e trascorre 16 giorni in ospedale, poi viene trasferito in una struttura di cura per la riabilitazione e trascorre lì 24 giorni prima di essere finalmente dimesso al proprio domicilio, il DAH-30 sarebbe 0 perché il paziente non è rimasto a casa durante i primi 30 giorni dopo l'intervento. Ai decessi entro i primi 30 giorni verrà assegnato zero DAH-30 (Bell, 2019; Myles, 2017). La misura dei risultati Days at Home (DAH-30) è un prezioso indicatore del recupero post-operatorio e del benessere del paziente. Fornisce informazioni sulla durata della degenza ospedaliera e sulla capacità dei pazienti di riprendere la loro vita normale, e le attività quotidiane nel comfort della propria casa. Considera inoltre fattori significativi come la degenza ospedaliera prolungata, la dimissione dalle strutture di riabilitazione, complicità che portano alla riammissione e mortalità precoce dopo l'intervento chirurgico.

La qualità della vita al 30° giorno post-operatorio sarà valutata mediante il questionario EuroQol Five-Dimension (EQ-5D). L'EQ-5D è un questionario multidimensionale che comprende la percezione soggettiva di benessere di un individuo a livello fisico, mentale e sociale, influenzato dal suo stato di salute e dall'impatto di eventuali condizioni o trattamenti associati. Il questionario EQ-5D valuta vari ambiti, tra cui mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore e disagio, ansia e depressione.



Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardiotoracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Queste misure possono essere riferite dagli individui attraverso interviste e possono fornire informazioni sull'impatto della salute, condizioni, trattamenti e interventi sul benessere generale di una persona (Brooks, 1996).

La complicità post-operatoria a trenta giorni sarà definita utilizzando la classificazione di Clavien-Dindo (Clavien, 2009).

Ci aspettiamo di osservare nel gruppo pre-riabilitativo un aumento dei giorni a casa nei primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico ed un miglioramento della qualità della vita insieme ad una riduzione delle complicanze post-operatorie a 30 giorni.

Inoltre, ci aspettiamo che l'SDNN prima dell'intervento chirurgico sia associato a: aumento dei giorni a casa entro i primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico; miglioramento della qualità della vita a 30 giorni; riduzione delle complicanze post-operatorie a 30 giorni.

-Errori sistematici – bias

Il nostro protocollo prevede due risultati primari: i cambiamenti nella variabilità della frequenza cardiaca (HRV) (misurata quattro settimane e un giorno prima dell'intervento chirurgico) ci consentiranno di misurare l'efficacia della pre-abilitazione e del recupero fisiologico, mentre i giorni a casa entro i primi 30 giorni dopo l'intervento misureranno l'impatto di questo intervento sul sistema sanitario. Per controllare l'errore di tipo I, abbiamo adottato un livello di significatività di 0,025, utilizzando il metodo Bonferroni per aggiustare i due risultati primari. Per il primo risultato primario, il nostro calcolo della dimensione del campione si basa sui dati della letteratura disponibile. Studi precedenti hanno riportato valori di deviazione standard media degli intervalli da normali a normali (SDNN) compresi tra 32 ms (SD +/- 30) e 52 ms (SD +/- 25) nei pazienti affetti da cancro (Fadul, 2010; De Couck, 2013). Uno studio randomizzato ha dimostrato che un programma di formazione di quattro settimane ha aumentato l'SDNN di 10 ms nei pazienti affetti da cancro al seno (Mostarda, 2017). Una metaanalisi che includeva studi non randomizzati ha riferito che un programma di esercizi ha aumentato l'SDNN nei pazienti affetti da cancro di 12,79 ms (Lavín-Pérez, 2021). È stato stabilito un valore di 50 ms come limite per la normalità (TFESC e NASPE, 1996) e valori SDNN al di sotto di questa soglia sono stati identificati come marcatore prognostico indipendente per mortalità, eventi cardiaci e recupero (Nolan, 1998; ARIC, 1989). Il rischio relativo di mortalità nei pazienti con SDNN = 50 ms era 2,8 (Kleiger, 1987). Un aumento di 10 ms nell'SDNN era significativamente correlato al test del cammino di 6 minuti, alle prestazioni lavorative, all'indice di attività e al VO2 (Larsen, 2004; Kaikkonen, 2014; Leite, 2015). Sulla base di questi studi, stimiamo un SDNN medio di 40 ms (SD 30) nel gruppo di trattamento standard e un aumento fino a 50 ms (SD 30) nel gruppo di pre-abilitazione, che è considerato clinicamente rilevante. Utilizzando un livello alfa di 0,025 e una potenza del 90%, la dimensione stimata del campione per gruppo è di 223 partecipanti, per una popolazione totale di studio di 446 pazienti.

Per l'altro risultato primario (giorni a casa entro i primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico), esiste un ampio studio osservazionale su 636.885 pazienti che documenta 25 +/- 6.6 giorni trascorsi a casa nei primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico elettivo (Bell, 2019). Una metanalisi di studi randomizzati e controllati ha riportato che nella chirurgia oncologica il gruppo di pre-abilitazione ha avuto una riduzione di 2 giorni della durata della degenza ospedaliera rispetto al gruppo di controllo (Lambert, 2021). Sulla base di questi dati, abbiamo stimato che il gruppo pre-riabilitativo avrebbe trascorso 27 +/- 6.6 giorni a casa, rispetto ai 25



Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

giorni +/- 6,6 del gruppo di controllo. Utilizzando una potenza del 90% e un livello alfa di 0,025, il nostro calcolo della dimensione del campione ha prodotto un requisito di 270 partecipanti per gruppo, con una dimensione totale del campione di 540, arrotondata a 600 per tenere conto di potenziali abbandoni. Pertanto, la dimensione totale del campione del nostro studio (che comprende due risultati primari, ciascuno con una soglia statisticamente significativa di 0,025) corrisponde al più grande dei due calcoli della dimensione del campione: 600 pazienti (300 pazienti nel gruppo di controllo e 300 pazienti nel gruppo di trattamento). Di questi, almeno 446 pazienti (223 per gruppo) verranno sottoposti a misurazioni dell'HRV al basale e il giorno prima dell'intervento. Un comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza supervisionerà ed esaminerà i risultati di un'analisi provvisoria, pianificata dopo che metà della dimensione del campione target avrà completato il follow-up per l'esito primario. In questa analisi provvisoria il valore p sarà 0,0015.

-Selezione dei pazienti

Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore saranno selezionati per l'ammissibilità e quelli che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione verranno contattati per il consenso. Il personale di ricerca utilizzerà un sistema di randomizzazione basato sul web per assegnare i pazienti (rapporto 1:1) al braccio di pre-abilitazione o di controllo. Il personale dello studio raccoglierà anche dati sui tassi di reclutamento, con relative motivazioni per mancata randomizzazione.

Numero di pazienti che si prevede arruolare

Un totale di 600 pazienti sarà reclutato mediante uno screening sistematico dei pazienti destinati a procedure chirurgiche elettive.

Ogni centro recluterà 200 pazienti, ad eccezione del centro di Catania, che si occuperà esclusivamente della analisi statistica e non recluterà pazienti.

Il personale di ricerca utilizzerà un sistema di randomizzazione basato sul web per assegnare i pazienti (rapporto 1:1) al braccio di pre-abilitazione o di controllo.

Eleggibilità

Criterio di inclusione

I pazienti sono idonei se soddisfano tutti i seguenti criteri:

1. programmati per intervento chirurgico elettivo maggiore per tumore addominale o toracico (Myles, 2018);
2. programmati per intervento chirurgico che si svolgerà almeno tre settimane dopo la valutazione di eleggibilità;
3. ≥ 18 anni, entrambi i sessi
4. fornire il consenso informato scritto;
5. disponibile e in grado di utilizzare l'app;



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Criteria di esclusione

Escluderemo i pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri:

1. capacità funzionale molto scarsa (Hlatky, 1989);
2. classi di stato fisico 5-6 dell'American Society of Anesthesiologists (ASA);
3. malattie ortopediche, neuromuscolari e psichiatriche invalidanti o altre condizioni che precludono la partecipazione ad un programma di pre-abilitazione;
4. stato di gravidanza

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

A tutti i potenziali partecipanti allo studio sarà consegnato un modulo di consenso che descrive lo studio e fornisce informazioni sufficienti per prendere una decisione consapevole sulla loro partecipazione a questo studio. Questo modulo di consenso verrà presentato con il protocollo per la revisione e l'approvazione da parte del CE per lo studio. Il consenso scritto di un soggetto, utilizzando il modulo di consenso approvato dal CE, deve essere ottenuto prima che tale soggetto subisca una qualsiasi procedura di studio.

I dati, conservati per almeno 7 anni, saranno trattati nel rispetto del Regolamento Europeo per il trattamento dei dati personali n. 679/2016 e del Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 ss.ii. come modificato dal Decreto Legislativo n. 101 del 10 agosto 2018 "Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del GDPR" e successive modificazioni, nonché alla Delibera del Garante della Privacy n. 52 del 24 luglio 2008 e successivi aggiornamenti. Il trattamento riguarda dati personali (4 n. 1 del GDPR) compresi quelli rientranti nelle categorie di cui all'art. 9 del GDPR; in particolare quelli relativi alla salute.

Punto di arruolamento

I pazienti verranno arruolati presso i centri partecipanti almeno tre settimane prima dell'intervento programmato con l'obiettivo di riabilitarli per quattro settimane (più il mantenimento in caso di intervento "ritardato").

Programma di pre-abilitazione (braccio sperimentale)

Allenamento fisico

Il programma di allenamento personalizzato seguirà i principi dell'American College of Sports Medicine (Thompson, 2013). I pazienti saranno impegnati in un allenamento di tre giorni a settimana. Le modalità di esercizio saranno adattate alle preferenze individuali, al livello di forma fisica di base del paziente, alla procedura chirurgica e a eventuali condizioni mediche preesistenti. Ogni paziente sarà sottoposto a un colloquio con un esperto per identificare le aree che richiedono un miglioramento. L'intensità, la durata e la frequenza degli esercizi aumenteranno progressivamente nel tempo. Gli esercizi di resistenza saranno finalizzati a migliorare la forza e la resistenza muscolare.

Il programma comprenderà esercizi come squat, affondi, flessioni, crunch e esercizi di ginnastica, addominali. Gli esercizi di stretching e flessibilità saranno finalizzati a migliorare la mobilità articolare e l'ampiezza di movimento.



Spedali Riuniti di S. Chiara - Ospedale di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Saranno inoltre effettuati esercizi di allungamento statico, dinamici o di esercizi specifici, esercizi di equilibrio e di coordinazione (stare in piedi su una gamba sola, camminare da tallone a punta o usare tavole di equilibrio o palle di stabilità palloni di stabilità) per migliorare la postura, la stabilità e ridurre il rischio di cadute.

Il monitoraggio e la rivalutazione regolari da parte dell'esperto consentiranno di apportare modifiche e aggiustamenti in base ai progressi del paziente e alle sue esigenze individuali.

Intervento nutrizionale

Il programma nutrizionale individualizzato seguirà le linee guida ESPEN per la nutrizione clinica nel cancro (Muscaritoli, 2021). Un esperto condurrà una valutazione nutrizionale completa di ciascun paziente per identificare le sue esigenze nutrizionali specifiche, tenendo conto dell'anamnesi, delle allergie alimentari, delle considerazioni culturali, di eventuali carenze nutrizionali specifiche, delle abitudini alimentari attuali e dei requisiti chirurgici.

A ciascun paziente verrà fornito un programma dietetico giornaliero dettagliato, che enfatizzerà l'ottimizzazione dell'apporto di calorie, fibre e proteine per garantire una nutrizione adeguata e promuovere una guarigione e un recupero ottimali (ad es. 25-30 calorie/Kg/die, 25-35 grammi/Kg/die di fibre, 1,2-1,5 grammi/Kg/die di proteine). Ai pazienti verrà consigliato di scegliere fonti di grassi insaturi. I pazienti saranno inoltre incoraggiati a bere una quantità adeguata di acqua durante il giorno e a limitare il consumo di bevande zuccherate e di caffeina. Il programma sottolinea l'importanza di ottenere una varietà di vitamine e minerali da una dieta equilibrata. Se necessario, il dietologo può consigliare un'integrazione nutrizionale, come ad esempio un integratore orale, o una specifica integrazione di micronutrienti, per affrontare eventuali carenze nutrizionali o ottimizzare lo stato nutrizionale prima dell'intervento.

Intervento di rilassamento

I partecipanti saranno istruiti da personale addestrato in psicologia su tecniche di gestione dello stress ed esercizi di rilassamento compresi esercizi di respirazione profonda, rilassamento muscolare progressivo, biofeedback, immagini guidate, meditazione mindfulness, o altre tecniche personalizzate in base alle preferenze dell'individuo (Marinelli, 2020). I pazienti riceveranno informazioni ed educazione sull'imminente intervento chirurgico e sulle strategie per affrontare lo stress e l'ansia. Se necessario, verranno indirizzati a un servizio di consulenza psichiatrica.

Pseudonimizzazione paziente e creazione CRF

Una volta arruolato nello studio ogni paziente verrà pseudonimizzato ed i relativi dati crittografati verranno inseriti in CRF elettronica.

Durata dello studio e follow-up

Lo studio avrà una durata complessiva di 24 mesi (due anni). Inizieremo ad arruolare i pazienti non appena si avrà l'approvazione da parte del Comitato Etico. La durata dell'intervento sarà guidata dalla pianificazione



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

chirurgica e idealmente durerà quattro settimane. I pazienti arruolati verranno seguiti 30 giorni dopo l'intervento chirurgico. Verrà fatta una telefonata di follow-up a 90 giorni per valutare lo stato di salute del paziente e la qualità della vita. La revisione e la "pulizia" dei dati per garantire la qualità degli stessi verranno eseguite continuamente durante tutto il corso del progetto. L'analisi dei dati inizierà una volta completato l'arruolamento allo studio e dopo un ciclo finale di pulizia di dati e controlli di qualità. Abbiamo in programma di presentare il/i manoscritto/i di studio finale/i per la pubblicazione poco dopo la fine dell'arruolamento.

Fattori noti o prevedibili che possono compromettere gli esiti e l'interpretazione dei risultati

In questo studio, che affronta la pre-abilitazione e il suo impatto sugli esiti chirurgici nei pazienti affetti da cancro, vengono esaminati diversi rischi potenziali e le sfide dovrebbero essere considerate e affrontate per garantire la credibilità e la coerenza dei risultati.

Un possibile rischio risiede nella possibilità che i pazienti non collaborino o si ritirino dallo studio, il che può introdurre distorsioni e compromettere la validità dei risultati. Per affrontare questo problema, è importante dare priorità al coinvolgimento dei pazienti e supportarli durante tutto il processo di ricerca. Il mantenimento di una comunicazione frequente, offrire una spiegazione chiara degli obiettivi dello studio e dei potenziali benefici, possono contribuire a una maggiore partecipazione dei pazienti e a una diminuzione del tasso di abbandono. L'utilizzo dell'app di monitoraggio dedicata, consente di monitorare i pazienti con l'effetto netto di aumentare l'aderenza al protocollo.

Anche l'eterogeneità della pre-abilitazione può rappresentare una sfida. Per garantire coerenza e comparabilità, il nostro studio centralizzerà la pre-abilitazione attraverso l'app e tramite esperti dedicati che seguiranno tutti i pazienti del braccio di pre-abilitazione, confermando la coerenza del trattamento e minimizzando le variazioni nella cura. L'applicazione faciliterà questo approccio centralizzato, migliorando la comunicazione e consentendo un'erogazione semplificata e standardizzata degli interventi della pre-abilitazione. Gli esperti forniranno inoltre una formazione standardizzata sui protocolli di pre-abilitazione, guideranno i pazienti attraverso il processo di intervento e si renderanno disponibili a risolvere eventuali domande o dubbi che potrebbero sorgere. Questo approccio aiuterà a mitigare la potenziale variabilità nell'educazione del paziente, garantendo una comprensione uniforme dei requisiti e delle aspettative dello studio. Avendo figure centrali dedicate all'educazione del paziente, possiamo migliorare la compliance e l'aderenza al programma di pre-abilitazione, migliorando così l'efficacia complessiva e l'affidabilità dell'intervento dello studio.

Prevediamo inoltre potenziali sfide legate alla gestione e all'analisi dei dati, inclusi errori di dati, dati mancanti e controllo della qualità dei dati. Per affrontare questi problemi, prevediamo di implementare solidi sistemi di raccolta dati, con controlli regolari, che prevedano accuratezza e completezza. Sarà possibile utilizzare metodi statistici appropriati e verranno coinvolti biostatistici esperti, al fine di migliorare ulteriormente la validità e l'affidabilità dell'analisi dei dati.

Per raggiungere tempestivamente la dimensione del campione pianificato, ulteriori centri potrebbero partecipare allo studio. Nella nostra esperienza precedente, in altri RCT perioperatori pubblicati nel NEJM (Landoni, 2017; Landoni, 2019) si è avuta una partecipazione entusiasta da diversi centri. Esploreremo quindi la possibilità di includere altri centri di reclutamento senza alcun costo per il donatore.

Le visite iniziali al sito saranno condotte tramite teleconferenza, videoconferenza o incontri di persona. Tutto il personale del sito riceverà una formazione che illustrerà il protocollo, le procedure, il sistema di



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

randomizzazione basato sul web e le CRF (case report forms) . Verrà fornito materiale scritto ed elettronico per il personale dello studio e per la formazione del personale clinico del sito partecipante. Tutti i siti riceveranno tutto il necessario per svolgere al meglio tutte le procedure della sperimentazione.

Interruzione e ritiro dei soggetti dalla studio clinico

In caso di mancato consenso il paziente non verrà arruolato per lo studio. In caso di ritiro del consenso in qualsiasi momento dello studio i dati del paziente non saranno oggetto di analisi e verranno eliminati dalla CRF.

Assicurazione della qualità, procedure di controllo, gestione dei dati e conservazione della documentazione

Gli investigatori registreranno i dettagli di tutti i pazienti sottoposti a screening confermando la loro idoneità o documentando le ragioni dello screening failure, a seconda dei casi. Verranno registrate le informazioni demografiche e la storia medica rilevante e verrà effettuato un esame fisico. I dati di base includono: dati demografici, antropometrico (ad esempio peso, altezza), farmaci, diagnosi, parametri emodinamici (ad esempio frequenza cardiaca, pressione sanguigna), risultati di laboratorio. Questa valutazione includerà anche la registrazione dell'HRV. I pazienti verranno monitorati per 5 minuti in una stanza isolata e i dati verranno analizzati ed elaborati dal Software Kubios HRV (Tavainen, 2014), secondo le linee guida (TFESC e NAISPE, 1996).

Utilizzo App ed alimentazione della CRF

Durante lo studio utilizzeremo un'applicazione innovativa per tracciare e monitorare i progressi dei nostri pazienti. La applicazione verrà sviluppata da IRCCS San Raffaele Scientific Institute.

Questa App, non qualificata come dispositivo medico, verrà fornita solo al gruppo di pre-abilitazione come parte del suo approccio multimodale. L'App verrà sviluppata come applicazione mobile nativa per iOS e Android utilizzando un framework del sistema operativo. L'interfaccia utente sarà progettata utilizzando strumenti di progettazione UI/UX e include schermate per la creazione del profilo, la gestione del piano di allenamento e nutrizionale, e monitoraggio dei progressi. Il backend dell'app sarà implementato utilizzando una programmazione (ad esempio Python, Node.js) per gestire l'archiviazione dei dati.

Un sistema di gestione di database relazionali (ad esempio, MySQL, PostgreSQL) verrà utilizzato per archiviare e gestire i dati.

Il paziente randomizzato al gruppo di preabilitazione si registrerà sulla applicazione mediante credenziali (ID e password) e gli verrà assegnato un codice identificativo che andrà alla eCRF.

Comunicazione dati al centro promotore

Tutti i dati pseudonimizzati raccolti nei centri satellite verranno inviati crittografati al promotore.

Il trasferimento dei dati al centro che si occuperà della analisi statistica avverrà secondo le modalità descritte di seguito.



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

Riguardo alla attività di trattamento dei dati raccolti in CRF si specifica quanto segue.

Tipo di Dati Personali oggetto di trattamento:

- dati personali per gli operatori
- dati pseudonimizzati relativi alla salute e dati comuni per i pazienti arruolati

Natura e finalità del trattamento:

- vengono raccolti e conservati i dati degli operatori relativi alla compilazione della eCRF e della randomizzazione dei pazienti
- vengono raccolti e conservati i dati clinici dei pazienti unicamente per studi di analisi statistica, reportistica scientifica e rendicontazione del progetto
- i dati dei pazienti sono pseudonimizzati
- ai dati accedono solo gli operatori coinvolti nel progetto
- i dati vengono inviati tra gli operatori solo aggregati o in forma di report
- i dati non vengono inviati a soggetti terzi
- solo il Responsabile accede ai server fisicamente
- i dati vengono esportati dai database solo dal Responsabile ed consegnati a chi esegue l'analisi statistica crittografati a 512 bit
- ogni persona che ha accesso ai dati, di qualunque tipo, viene addestrata e responsabilizzata in materia di sicurezza dei dati

Eventuali complicanze post-operatorie verranno estratte dalle cartelle cliniche e registrate su CRF.

Deviazioni al piano di valutazione clinica

Nel caso in cui si dovesse rendere necessario attuare una deviazione al protocollo clinico, tale deviazione o cambiamento attuato verrà comunicata tempestivamente al Comitato Etico di competenza.

Eventi avversi

Nel caso in cui ci dovessero essere delle segnalazioni di eventi avversi riconducibili allo studio, queste, verranno prontamente comunicate al Comitato Etico di competenza.

Emendamenti al piano di valutazione clinica

Eventuali modifiche/integrazioni saranno oggetto di emendamento, in particolare nessun emendamento sostanziale potrà essere attuato senza il rilascio del parere da parte del CE competente e dell'Autorità Competente.

Termine anticipato e sospensione della valutazione clinica

Il termine anticipato e la sospensione della valutazione clinica vengono dettagliate nei "criteri di uscita" della sperimentazione. Inoltre, eventuali interruzioni o sospensioni dello studio potrebbero intervenire da parte del promotore, del CE competente qualora eventi collegati alla conduzione dello studio possano



U.O.C. Anestesia e Rianimazione Cardioracovascolare

Direttore: Dott. Fabio Guarracino

influenzare la sicurezza dei soggetti che ricevono il trattamento sperimentale. Nel caso in cui si verifichi la necessità di conclusione anticipata o sospensione temporanea della sperimentazione, il promotore procederà con la comunicazione in forma scritta al Comitato Etico, indicando le cause e le azioni che si intende intraprendere, secondo le procedure previste dalle norme di riferimento.

Statistica

Le caratteristiche demografiche e di base della malattia saranno riassunte utilizzando statistiche descrittive. Le variabili continue vengono riportate come media \pm deviazione standard (SD) o mediana e intervallo interquartile (IQR). Le variabili continue saranno analizzate utilizzando test t o test U di Mann-Whitney, a seconda della distribuzione dei dati. La normalità sarà testata utilizzando il test ShapiroWilk. Le differenze tra i gruppi verranno valutate utilizzando il t-test o il test dei ranghi con segno di Wilcoxon, in conformità con la distribuzione della normalità. Le variabili categoriali saranno riportate come numeri assoluti e percentuali e saranno analizzati utilizzando il test chi-quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. Il coefficiente di correlazione di Pearson o il coefficiente di correlazione di Spearman verranno utilizzati a seconda delle caratteristiche distribuzionali delle variabili. La significatività statistica sarà fissata a $p < 0,025$ per i risultati primari. I dati verranno archiviati elettronicamente tramite un case report form e analizzati mediante l'uso di STATA (Stata Statistical Software: versione 16, College Station, TX, USA).

Assicurazione.

Lo studio avrà copertura assicurativa il cui costo è previsto nel piano finanziario del progetto.

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Gli sperimentatori sono responsabili del disegno dello studio. Lo sperimentatore principale è inoltre responsabile dell'arruolamento delle pazienti e della raccolta dei dati, mentre agli altri sperimentatori sono demandati la gestione, l'analisi e l'interpretazione dei dati e la scrittura di un rapporto finale (dati aggregati), oltre al quale si prevede anche la pubblicazione dei risultati su riviste scientifiche internazionali indicizzate e la loro presentazione in convegni nazionali e internazionali. Tutti gli sperimentatori verranno inclusi tra gli autori.



Bibliografia

In ordine alfabetico:

- ARIC. 1989 Am J Epidemiol. PMID: 2646917.
Bell M. 2019 EClinicalMedicine. PMID: 31317130
Brooks R. 1996. Health Policy. PMID: 10158943
Clavien P. 2009. Ann Surg. PMID: 19638912
De Couck M. T Oncol Rep. PMID: 24026706.
Dekker J. 2000. Circulation. PMID: 10982537.
Durrand J. 2019. ClinMed PMID: 31732585
Fadul N. 2010. J. Pain Symptom Manage. PMID: 20152590.
Hlatky M. 1989. Am J Cardiol. PMID: 2782256
Jarczok M. 2022. Neurosci Biobehav Rev. PMID: 36243195
Kaikkonen K.M. 2014. J Phys Act Health. PMID: 24508687.
Kemp A. 2013. Int J Psychophysiol. PMID: 23797149
Kleiger R.E. 1987. Am J Cardiol PMID: 3812275.
Lambert J.E. 2021. Ann Surg. PMID: 33201129.
Landoni G. (...) Guarracino F., (...) 2019. NEJM PMID: 30888743
Landoni G. (...) Guarracino F., (...) 2017. NEJM. PMID: 28320259
Larsen A.I. 2004. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. PMID: 15187821.
Lavín-Pérez A.M. 2021. C Front Psychol. PMID: 34504462
Leite, MR 2015. Respirology. PMID: 25381699.
Lundstrom C. 2023. Int J Sports Med. PMID: 35853460
Marinelli V. 2020. PMID: 32194490
Monti G. (...) Guarracino F., (...) Landoni G (...) 2023. JAMA PMC: 10276329
Mostarda C. 2017. J Exerc Rehabil. PMID: 29114536
Muscaritoli M. 2021. Clinical Nutrition PMID: 33946039 Myles P. NEJM. 2018. PMID: 29742967 Myles P.S. 2017. BMJ Open PMID: 28821518
Nolan J. 1998. Circulation. PMID: 9769304.
Orange S. 2018 Int J Surg PMID: 29730070
Scheede-Bergdahl C. 2019. Anaesthesia. PMID: 30604416
Tarvainen M. 2014 Comput Methods Programs Biomed. PMID: 24054542
TFESC and NASPE. 1996. Circulation PMID: 8598068
Thompson P.D. 2013 Curr Sports Med Rep. PMID: 23851406
Zhou X. 2016 J Psychosom Res. PMID: 27663106