



THE GEORGE INSTITUTE  
for Global Health

## 临床研究方案 (版本 1.0)

---

常规与早期开始肾脏替代治疗急性肾损伤(STARRT-AKI)的比较: 一项多中心, 随机, 对照临床试验

方案编号: **GI-RM-7827**

方案名称: **STARRT-AKI**

版本编号: **1.0**

日期: **2016年12月5日**

加拿大研究主席      Sean Bagshaw, MD MSc FRCPC 和 Ron Wald, MDCM MPH  
FRCPC

澳大利亚研究主席      Rinaldo Bellomo MBBS MD FRACP FCICM 和 Martin Gallagher  
FRACP PhD

中国研究主席      Bin Du, MD and Haibo Qiu, MD

加拿大重症监护研究组, 多伦多圣迈克尔医院应用健康研究中心, 加拿大和乔治全球健康  
研究院 (澳大利亚) ANZICS 临床研究组和澳大利亚肾脏研究网络合作项目

**保密文件**

仅限计划内使用

## 目录

1	一般信息	5
2	研究概要	8
3	研究评估计划表	10
4	主要缩略语	11
5	背景与原理	12
6	研究目的	13
7	研究设计	14
7.1	概述	14
7.2	观察指标	14
7.2.1	主要预后	14
7.2.2	次要预后	14
7.3	研究年限	15
7.4	研究受试者	15
7.4.1	纳入标准	15
7.4.2	排除标准	15
7.4.3	参与时间	16
8	处置分配	16
8.1	随机化处理分配	16
8.2	隐蔽分组	16
8.3	盲法	16
9	研究受试者处理	17
9.1	试验介入	17
9.2	<b>RRT</b>	17
9.2.1	<b>RRT 模式选择</b>	17
9.2.2	<b>RRT 处方</b>	18
9.2.3	<b>RRT 其他内容</b>	18
9.2.4	<b>RRT 的终止</b>	18
10	研究程序	19
10.1	知情同意书 (签署)	19
10.2	筛选和资格评估	19
10.3	基线评估	20
10.4	日常评估及随访	20
10.4.1	90 日评估	21
10.4.2	一年评估	22

10.5	退出研究	23
10.6	数据管理	23
11	安全性评定	24
11.1	定义	24
11.1.1	不良事件(AE)	24
11.1.2	严重不良事件(SAE)	24
11.1.3	可疑突发性的严重不良反应(SUSAR)	24
11.2	STARRT-AKI 中值得报告的安全事件	25
11.2.1	RRT 可能涉及的安全事件	25
11.2.2	RRT 透析导管插入可能涉及的安全事件	26
11.3	试验干预相关的不良事件的报告程序	26
11.3.1	不良事件 (非严重)	27
11.3.2	严重不良事件	27
11.4	安全监督	28
12	统计注意事项	28
12.1	研究假设	28
12.2	样本量计算	28
12.3	统计分析计划	29
13	伦理注意事项	29
13.1	知情同意书 (的签署)	29
13.2	高度依赖医疗保健的患者	30
13.2.1	患者知情同意书 (的签署)	30
13.2.2	委托决策者知情同意书 (的签署)	30
13.2.3	受试者或委托决策者的同意继续	30
14	保密和记录保存	31
14.1	受试者保密	31
14.2	直接访问源文件	31
14.3	研究人员文档和记录保留	31
15	质量保证程序	32
15.1	调查人员责任	32
15.2	协调中心责任	32
15.3	独立的伦理委员会	32
15.4	方案偏差的的管理	33
15.5	研究终止	34

15.6	审核和检查	34
15.7	指导委员会	35
15.8	数据安全和监察委员会	35
16	金融和保险	35
17	出版政策	36
18	产权	36
19	参考	37
20	附录	40
附录 1:	研究组织结构	40
附录 2:	本地研究管理委员会	41

## 1 一般信息

研究组: STARRT-AKI 是国际多中心研究, 包括以下机构:

- 加拿大重症治疗研究组
- 加拿大应用健康研究中心
- 乔治全球健康研究中心 (澳大利亚)
- ANZICS 临床研究组
- 澳大利亚肾脏研究中心
- 中国危重病医学临床研究协作组

研究发起方 (又称研究赞助方) 对 “常规与早期肾脏替代治疗急性肾损伤(STARRT-AKI) 比较” 的全球性研究全权负责。

全球 STARRT-AKI 研究将由加拿大圣迈克尔医院的李嘉诚知识研究院的应用健康研究中心 (亚洲人权委员会) 国际协调中心 (ICC) 进行总控制。亚洲人权委员会将负责开发和编程的电子病例报告表, 研究手册, 数据监控, 具体操作文件, 数据管理和分析, 并向学术委员会, 数据安全监测委员会, 参与中心提供进度和数据报告。

乔治全球健康研究中心澳大利亚分中心 (TGI) 将作为区域协调中心全权负责亚太地区 STARRT-AKI 研究。

研究发起方 (又称研究赞助方): Sean M. Bagshaw, MD MSc FRCPC

加拿大阿尔伯塔大学 医学和牙科学院教员 危重病医学部副教授

2-124E Clinical Sciences Building

8440-112 Street, Edmonton, Alberta T6G 2B7

Phone: 780-492-3817

Fax: 780-492-1500

Email: [bagshaw@ualberta.ca](mailto:bagshaw@ualberta.ca)

Ron Wald, MDCM MPH FRCPC

加拿大多伦多大学 圣迈克尔医院肾脏内科副教授

30 Bond Street, Toronto, Ontario M5B 1W8

Phone: 416-867-3703

Fax: 416-867-3709

Email: [waldr@smh.ca](mailto:waldr@smh.ca)

***Regional Coordinating Centre Investigators:***

在研究的亚太地区范围内, 区域协调中心调查员是:

Name: **A/Prof Martin Gallagher**  
Postal Address: 乔治全球健康研究院  
P.O. Box M201, Missenden Rd,  
Camperdown, NSW, 2050, Australia  
Ph: +61 2 8052 4552  
Fax: +61 2 8052 4502  
Email: [mgallagher@georgeinstitute.org.au](mailto:mgallagher@georgeinstitute.org.au)

Name: **Prof Rinaldo Bellomo**  
Postal Address: Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre,  
School of Public Health and Preventive Medicine, Monash  
University, Melbourne, Victoria, Australia  
Ph: +61 3 9496 5992  
Fax: +61 3 9496 3932  
Email: [Rinaldo.BELLOMO@austin.org.au](mailto:Rinaldo.BELLOMO@austin.org.au)

Name: **Dr Amanda Wang**  
Postal Address: The George Institute for Global Health  
P.O. Box M201, Missenden Rd,  
Camperdown, NSW, 2050, Australia  
Ph: +61 2 8052 4573  
Fax: +61 2 8052 4502  
Email: [awang@georgeinstitute.org.au](mailto:awang@georgeinstitute.org.au)

**中国地区负责人**

姓名: **杜斌教授**

联系地址: 北京协和医院内科 ICU, 中国北京市东城区帅府园 1 号

联系电话: +86 10 69154036

传真: +86 10 69155037

姓名: **邱海波教授**

联系地址: 东南大学附属中大医院重症医学科, 中国江苏省南京市丁家桥 87 号

联系电话: +86 25 83262553

传真: +86 25 83272123

***Regional Coordinating Centre for China:***

姓名: 北京大学医学部乔治健康研究所

联系地址: 知春路 6 号锦秋国际大厦 B 座 18 层北京 海淀区 100088 中国

联系电话: +86 10 8280 0577

传真: +86 10 8280 0177

网址: [www.georgeinstitute.org.cn](http://www.georgeinstitute.org.cn)

## 2 研究概要

<b>澳大利亚 资助方&amp;研 究协助中 心</b>	乔治全球健康研究院, 澳大利亚 (肾脏代谢中心)
<b>项目标题:</b>	常规与早期肾脏替代治疗急性肾损伤的比较(STARRT-AKI)
<b>研究分期</b>	III 期临床
<b>主要目的</b>	该研究旨在明确早期启动肾脏替代治疗(RRT), 相比延迟启动 RRT 是否改善合并严重急性肾损伤危重患者的肾功能 (无需 RRT) 和 90 天生存率。
<b>患者类别</b>	危重患者合并严重急性肾损伤: 符合肾脏替代治疗指征 经治医生可评估患者参与早期对比常规肾脏替代治疗研究的获益与危险度
<b>患者人群</b>	总入组人群是 2,866 名患者, 在中国 500-700 例患者。
<b>研究设计</b>	前瞻性多中心, 开放标签随机对照临床研究
<b>研究干预 措施</b>	使用随机框按中心分层, 随机分配到以下俩组: 早期接受肾替代治疗 (符合条件后 12 小时内) 或常规肾替代治疗。
<b>治疗持续 时间</b>	肾替代治疗持续到以下三种结局之一, 死亡、放弃治疗、肾功能恢复
<b>预计入组 时间</b>	预计 2017 年 3 月到 2019 年 12 月
<b>研究期限</b>	预计 2017 年 3 月到 2020 年 12 月
<b>研究观察 期</b>	患者参与研究观察期是 1 年, 总的研究期限是约 2.5 – 3.5 年
<b>入选标准</b>	入选在 ICU 接受治疗成年 (> 18 岁), 合并早期严重急性肾损伤危重患者, 血清肌酐女性 > 100 $\mu\text{mol/L}$ , 男性 $\geq 130 \mu\text{mol/L}$ , 而且与之前 48 小时内最高值相比下降不超过 27 $\mu\text{mol/L}$ 并有以下情况之一: 1)血清肌酐较发病前的基线水平升高 > 2 倍; 2)血清肌酐 > 354 $\mu\text{mol/L}$ 伴有肌酐升高 > 27 $\mu\text{mol/L}$ ; 3)12 小时以上总尿量 < 6.0 mL/kg
<b>排除标准</b>	1. 血清钾 > 5.5 mmol/L 2. 血清碳酸氢盐 < 15 mmol/L 3. 存在药物中毒需要肾替代治疗 4. 主治医师认为患者生命支持不需要肾替代治疗 5. 任何在过去 2 月内接受过肾替代治疗



6. 过去 12 月内接受过肾移植治疗
7. 既往有肾疾病史, 定义为已证实的严重慢性肾病 (没有接受慢性透析患者  $eGFR < 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )
8. 急性肾损伤源于由于以下可治愈的原因: 肾脏阻塞性疾病; 急进性肾小球肾炎; 肾性血管炎; 血栓性微血管病; 急性间质性肾炎

如果患者满足上述入选标准同时不具备以上 8 条排除标准, 此时患者被列为‘暂时符合入选标准’。此时临床医生可根据以下 2 条标准除外

9. 临床医生权衡利弊后可以确定肾替代治疗时机的患者: 未来 24 小时很可能有绝对指征接受肾替代治疗:
10. 临床医生认为患者不需要立即启动肾替代治疗

### 3 研究评估计划表

研究阶段	筛选	基线	ICU 日常回顾 (随机后1-14 天)	随访		
				28 天	90天	365天
天(d)或年(yr)	- 30 to 0天	0天				
血清肌酐	X				X	
血红蛋白	X	X	X			
生化指标	X	X	X			
入选标准评估	X	X				
知情同意书	X	X				
人口学、既往病史、药物治疗史、血压、体重		X				
尿量		X				
尿常规	X <sup>A</sup>	X			X	
SOFA评分		X	X			
机械通气		X	X	X	X	
随机化		X				
肾替代治疗			X	X	X	X
液体平衡			X			
安全事件报告		X	X	X	X	
主要临床转归评价			X		X	
次要临床转归评价			X	X	X	X

A: 发病前蛋白尿的尿检结果将通过LMO/专科医生/医院保存的病人现有记录中寻求。

#### 4 主要缩略语

---

缩略语	对应术语
AE	不良事件
AKI	急性肾损伤
AR	不良反应
CI	首席研究员
CRF	病例报告表
CT	临床试验
CTRA	临床试验研究协议
DMC	数据监察委员会
ESRD	终末期肾病
GI	乔治全球健康研究院
GCP	临床试验管理规范
GP	全科医生
HREC	人类研究伦理委员会
ICF	知情同意书
IEC	独立伦理委员会
ICU	重症监护室
ITT	意向治疗
PI	主要研究员
PIS	受试者信息表
RRT	肾脏替代治疗
SAE	严重不良事件
SCr	血肌酐
SDM	代理决策者
SUSAR	疑似非预期严重不良反应
TMF	试验主文件

---

## 5 背景与原理

### AKI 危害

ICU 患者中急性肾损伤(AKI)发生率高达 20% (1,2)。严重 AKI 患者需要肾替代治疗(RRT), 其死亡率和医疗费用随之明显增高(1,3)。此外, AKI 存活患者的长期死亡风险也会增高(5); 部分病人更需长期入住看护机构(6,7)并最终进展为慢性甚至终末期肾衰(8), 其死亡率和医疗费用进一步增加。目前尚无被证实有效减少 AKI 疾病负担和死亡率的治疗方法。

### RRT 起始时机证据

急诊 RRT 是临床上治疗合并 AKI 危重病人时常用的治疗方法; 但关于这些患者的 RRT 最佳治疗时机尚存争议。目前一些随机临床试验着重于研究 RRT 起始剂量/强度(9-11), RRT 模式(12,13)和 RRT 清除模式(14,15)。然而, 针对 RRT 的最佳启动时间, 尤其是早期启动 RRT 是否改善临床结果, 仍缺乏明确结论, 目前更需要高质量的临床证据(16,17)。

高血钾症和明确尿毒症症状是公认的启动 RRT 的绝对指征, 但当患者合并非致命性 AKI 时, 启动 RRT 的最佳时机仍不明确。在合并 AKI 的危重患者早期启动 RRT 可以更好的控制尿毒症的, 酸碱平衡, 电解质失衡, 细胞外液潴留和全身炎症(18,19)。另一方面, 早期启动 RRT 可能潜在地阻碍患者的肾功能自然恢复, 并增加 RRT 风险及医疗成本。

在过去的几十年里许多研究都试图解决 RRT 最佳时机的问题, 但目前证据主要来源于回顾性研究, 观察性队列研究和小样本、低效力的前瞻性研究, 尚不足以取信。最近的一项系统评价和荟萃分析研究了合并 AKI 的危重患者的 RRT 起始时间(18), 回顾 1999 年到 2010 年间发表的 15 项研究 (2 项随机试验, 4 项前瞻性队列研究, 9 项回顾性队列研究) 结果显示早期启动 RRT (比延迟启动 RRT) 显著降低死亡率(OR 0.45; 95%CI, 0.28-0.72) (图 1)。然而, 大部分研究总体质量不理想, 并存在显著异质性( $I^2 = 78\%$ )。因此, 目前迫切需要高质量, 前瞻性, 随机对照试验评估早期启动 RRT, 与常规启动 RRT 相比, 能否改善合并 AKI 的危重病人临床预后。

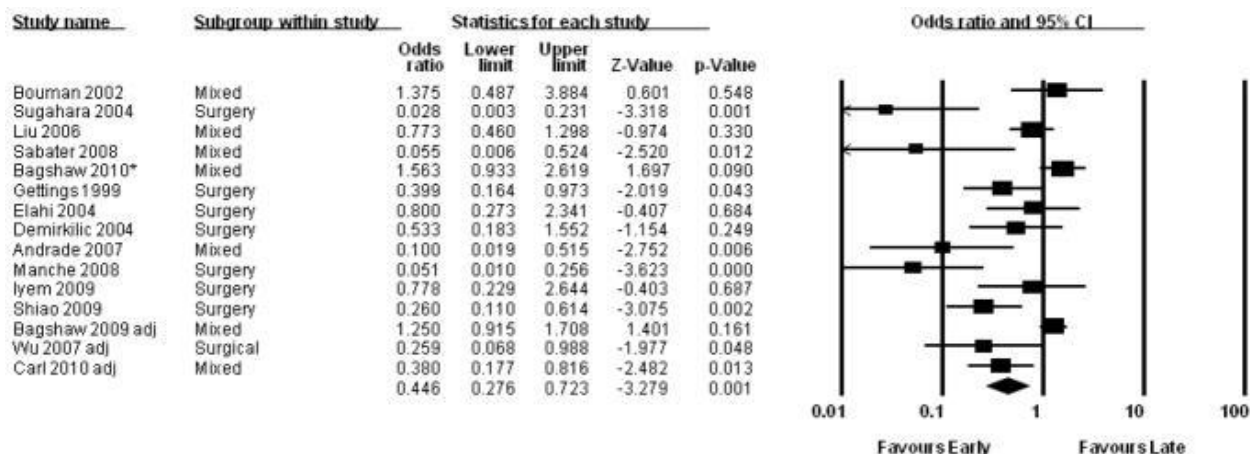


图 1: 1985 年和 2010 年 7 月间发表的为比较早期与晚期启动肾脏替代治疗研究的研究死亡比的森林图, 采用随机效应模型计算合并死亡比值比为 0.45 (95%可信区间(CI): 0.28 - 0.72) .

### 临床意义

RRT 启动的最佳时机仍是尚未跨越的知识鸿沟, 急需优先研究。在没有确切指示性指标的情况下, 早期启动 RRT 可能导致本不需要 RRT 肾功能就能恢复的患者置于 RRT 治疗的风险之中。由于 RRT 的潜在风险及随之而来的不菲的医疗费用, 确定 RRT 启动的最佳时机尤为重要(20)。本 STARRT-AKI 研究的目的是作为一个前瞻性, 多中心, 随机对照试验, 以评估立即启动 RRT 与根据传统的适应症和临床医生的判断启动 RRT 相比, 是否增加生存率和肾功能的恢复。

## 6 研究目的

### 首要目的

STARRT-AKI 研究比较早期与晚期肾替代治疗 ICU 严重急性肾损伤患者对 90 天全因死亡率的影响, 各组治疗干预方法详见 9.1 节

### 次要目的

评价 90 天肾功能恢复情况

## 7 研究设计

### 7.1 概述

STARRT-AKI研究是比较不同肾脏替代治疗启动时机策略治疗急性肾损伤危重患者的多中心, 随机, 对照临床研究。

该研究主要终点是90天全因死亡。

总入组人群是 2,866 连续入组患者, 其中在澳大利亚和新西兰 700 例患者, 在中国 10-15 家医院 500-700 例患者另外 1666 例患者来自加拿大和其他区域, 包括美国、欧洲。

患者将根据入选和排除标准进行筛选。符合入选标准受试者将按照 1: 1 比例随机分配, 接受立即启动 RRT 或延迟启动 RRT 治疗。对于所有的受试者, 收集随机前的基线信息一直到启动 RRT, 重症监护病房治疗的每一天, 直到随机后 14 天, 28 天, 90 天, 1 年信息以评估其生存情况及肾功能恢复情况。此外, 90 天评估其生活质量和医疗费用, 1 年评估其生活质量。所有这些信息将被用来进行早期启动 RRT 治疗严重 AKI 危重病人的经济评价。

### 7.2 观察指标

#### 7.2.1 主要结果

主要结果是随机后 90 天全因病死亡率。

#### 7.2.2 次要结果

- 透析依赖 (定义为随机后第  $90 \pm 7$  天接受任何形式透析治疗)。
- 第 90 天发生的死亡或透析依赖。
- 第 90 天肾功能持续下降 (定义为估计肾小球滤过率, eGFR 相比基线发病前的基线值下降 25%)。
- 90 天主要不良肾脏结局 (定义为下述任何次要结局: 死亡, 依赖透析或肾功能持续下降)。
- 28 天内机械通气总天数。
- 28 天内接受血管活性治疗总天数。
- 28 天内重症监护病房住院总天数。
- 90 天内住院总天数。
- ICU 内死亡, 28 天死亡, 和院内死亡。
- 存活者中 90 天 EQ-5D 5L 指数得分 (患者效用的量度)。
- 90 天的医疗健康费用
- 1 年全因死亡

- 幸存者中 1 年需要 CRT 依赖
- 幸存者中 1 年生活质量 EQ-5D 5L

### 7.3 研究期限

澳大利亚/新西兰地区 STARRT-AKI 研究将在入组约 700 名患者结束, 在中国 10-15 家医院将入组 500-700 例患者, 或者在数据安全监察委员会和/或研究管理委员认为合适的时候提前结束。

该研究将招募亚太地区 2~3 年内的患者, 最后一次随访是在最后一次患者入组后 1 年。总研究持续时间预计约为 3 至 4 年。

### 7.4 研究受试者

研究人群为住进重症监护病房严重 AKI, 而且完全符合透析 RRT 条件的成人患者。

#### 7.4.1 入选标准

在 ICU 接受治疗的成年 (> 18 岁) 患者, 合并早期严重急性肾损伤。严重急性肾损伤定义为: 肾功能不全 (血清肌酐女性 > 100  $\mu\text{mol/L}$ , 男性 > 130  $\mu\text{mol/L}$ ) 并有以下情况之一:

- 1) 血清肌酐较发病前的基线水平升高 > 2 倍
- 2) 血清肌酐  $\geq 354 \mu\text{mol/L}$  伴有肌酐升高 > 27  $\mu\text{mol/L}$ ;
- 3) 12 小时以上总尿量 < 6.0 mL/kg

#### 7.4.2 排除标准

排除受试者必须符合以下排除标准之一

- 1) 血清钾 > 5.5 mmol/L
- 2) 血清碳酸氢盐 < 15 mmol/L
- 3) 存在药物中毒需要肾替代治疗
- 4) 主治医师认为患者生命支持不需要肾替代治疗
- 5) 在过去 2 月内接受过肾替代治疗
- 6) 过去 12 月内接受过肾移植治疗
- 7) 既往有肾疾病史, 定义为已证实的重度慢性肾病 (没有接受规律透析患者  $\text{eGFR} < 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) (eGFR 用 CKD-EPI 来计算, 请参考以下链接)
  - a) <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>

8) 以下可治愈的原因所致急性肾损伤: 肾脏阻塞性疾病; 急进性肾小球肾炎; 肾性血管炎; 血栓性微血管病; 急性间质性肾炎

如果满足上述入选标准同时不具备以上 8 条排除标准时, 患者列为‘暂时符合入选标准’。此时临床医生可根据以下 2 条标准来排除

9) 临床医生权衡利弊后可以确定肾替代治疗时机的患者: 未来 24 小时很可能有绝对指征接受肾替代治疗

10) 临床医生认为患者不需要立即启动肾替代治疗

### 7.4.3 参与期限

参与研究的每个病人的最长期限为 1 年。所有患者将参与干预期并随防至下述任何一种情况出现:

- 随机后到 1 年随访期结束
- 由受试者或法定代理人撤销研究知情同意书
- 受试者死亡

## 8 研究干预分配

### 8.1 随机和干预分配

一个认证的, 基于云计算的临床试验供应商, 即 Medidata RAVE 系统供应商将提供网页系统进行受试者随机。受试者将在随机系统的分配下按照 1: 1 比例随机进入到早期或延迟启动 RRT 试验组, 亚洲人权委员会来管理这个系统。随机将按照每个中心进行分层, 并将在一定样本量的区组内进行随机。

参与该研究的每个病人将通过这个系统, 获得每天 24 小时, 每周 7 天的唯一随机号。随机操作手册将为随机的具体步骤提供完整的指导

### 8.2 分配隐藏

受试者的随机代码将被上传到这项研究将要使用的 Medidata 的 RAVE 电子数据采集(EDC)系统, 只有授权的独立生物统计学家(负责执行统计分析)可以访问 EDC 系统。数据储存在一个不对公众开放的数据服务器上, 并且该服务器由国际协调中心地圣迈克尔医院 (SMH) 的防火墙服务。该数据库每天被完整备份, 因此能够查到所需要的随机信息。

### 8.3 设盲

这将是一个开放性研究, 通过保证中心随机之前隐藏治疗分配和主要终点的 90 天死亡率的不确定性来减少偏倚。



## 9 治疗研究受试者

肾脏替代治疗(RRT)是严重 AKI 的危重患者必须的常规治疗。STARRT-AKI 是比较启动 RRT 治疗时机的两种不同策略的研究, 没有其它额外干预。立即启动 RRT 组将随机分组后的 12 小时内接受透析治疗。在延迟启动 RRT 组, 医疗团队将推迟启动 RRT 直到有明确的 RRT 指征。

### 9.1 试验干预

对于 STARRT-AKI 试验干预措施包括:

- 立即启动 RRT (实验组)
- 延迟启动 RRT (对照组)

在 RRT 开始后立即在 12 小时内植入透析导管, 并尽快开始 RRT。

在延迟启动 RRT 组, 满足标准才开始考虑 RRT:

持续性严重 AKI, 定义为血清肌酐维持于随机入组时血清肌酐值 > 50% 以上  
和

- 1) 血清钾  $\geq 6.0$  mmol/L, 或
- 2) 血清 pH 值  $\leq 7.2$  或碳酸氢盐  $\leq 12$  mmol/L, 或
- 3) 严重呼吸衰竭证据, 包括动脉血氧分压/氧浓度  $\leq 200$  合并容量超负荷临床征兆, 或
- 4) 严重 AKI (血清肌酐 > 50% 随机入组时肌酐值) 且持续至随机后 72 小时以上

在延迟启动 RRT 组, 主治医师可在任何时间根据临床判断决定启动 RRT。如果该组中启动 RRT 患者的条件不符合上述标准, 临床医生将被要求详细说明启动 RRT 主要原因。然而 12 小时内启动 RRT 将被视为违反研究方案, 并要求临床医生提供 RRT 开始的主要原因。

### 9.2 STARRT-AKI 研究 RRT 实施

RRT 的所有其他方面将遵循这项研究所在医院的标准治疗, 但 RRT 实施应该遵守以下一般原则:

#### 9.2.1 RRT 模式的选择

该研究中可能使用三种 RRT 模式: 间歇性血液透析(IHD), 持续缓慢低效血液透析(SLED)和连续性肾脏替代治疗(CRRT)。RRT 的启动后可以调整模式, 但调整应该依据患者的血液动力学指标进行。

## 9.2.2 RRT实施模式

表2: RRT模式实施指南

	间歇性血液透析	持续缓慢低效血液透析	连续性肾替代治疗
每次透析最短时间 (hrs)	3	8	n/a
间隔最小频次/率	3 次/周	3 次/周	-
目标血流速 (mL/min)	200-400	200-300	100-250
透析液流速 (mL/min)	500-800	200-400	-
总超滤量 (mL/kg/hr)			≥ 25 (无需因 CRRT 治疗中断增加超滤量)

抗凝方案可能包括肝素, 局部枸橼酸钠抗凝或无抗凝剂。

## 9.2.3 RRT治疗的其他要素

这项研究可以接受每个研究医院常规使用RRT机和血液透析过滤器。

CRRT的总血液超滤量和透析剂量(以透析液流量为例)合计应不少于20 mL/kg/hr, 技术容许且符合各医院临床实践时, 血液滤过可以与IHD和SLED一起使用。

肾病和/或重症治疗医师根据患者血液动力学状态和期望的液体平衡参数来确定每次RRT液体清除速率。

重症治疗团队决定静脉输液, 强心剂, 升压药治疗。

RRT所需所有物资从医院常规库存提取。研究医院将根据当地医院的政策负责管理这些设备。

## 9.2.4 停止RRT

一旦RRT在任一治疗组开始, RRT会继续下去直到发生下列情形之一:

- 受试者死亡
- 治疗策略变化(例如: 采取姑息性治疗)

- 发现肾脏恢复证据
- 受试者（或他们的法定代理人）撤回知情

由于肾功能恢复原因终止RRT的决定将由当地中心的治疗团队临床判断和设备的检测结果确定。

参加者以任何理由从随机的治疗组退出后，我们仍将根据意向性治疗原则继续按照研究计划安排受试者访视和分析。

## 10 研究流程

### 10.1 研究知情同意

理想的情况下，将从患者获得知情同意。但是，如果病人因意识障碍或其他医学原因不能给予同意，需要法定代理决策者提供知情同意。如果是提供许可证明的合法代理人提供知情同意，则将要求可能的情况下由患者晚些时候提供自己的知情同意。

### 10.2 筛选和入选标准评估

这项研究的研究协调员将协同治疗团队日常评估可能符合入组研究条件的ICU住院病人。筛查患者主要使用本研究的入选和排除标准来评估。研究小组必须确认患者符合这些标准，才能使用研究医院伦理委员会批准知情同意书（患者，法定代理人，其他）接触病人（或他们的法定代理人）获取知情同意。

治疗团队考虑入选研究之前必须着重考虑RRT的紧迫性。如果首诊临床医生抱有患者立即启动RRT或应该延迟启动RRT的观点，以至于不能在两种方案的选择中达到均衡，则不能入组。但如果类似患者尚未接受RRT，这个问题可以在稍晚筛选患者参与研究时重新评估。

受试者筛选表用于监查在研究中心的潜在受试者并排除选择偏倚。各中心研究协调员每月将有希望入选的患者整理到受试者筛选表中。该表会记录所有筛查患者不论最终入选与否。此外，筛选表还需要记载患者被排除原因、符合入组条件但未入组研究的原因以及患者基本的人口学信息（人口学数据，一些基线实验室数据和接受RRT）。筛选记录的复印版本将被保留在研究者研究文件中。协调中心将利用各研究医院所提供信息，每月编辑汇总筛选表。

### 10.3 基线评估

基线数据是受试者的随机化之前的病情记录。

受试者或法定代理人（或同意继续，如适用）知情同意后，研究人员将审查病历获取如下数据：

- ICU 入院日期
- 基本人口学资料
- 出生日期，性别和种族的日期
- 受试者认可的发病地点
- 合并危险因素病史（慢性肾脏病，高血压，糖尿病，心脏衰竭，心肌梗塞，周围血管疾病，脑血管疾病，慢性肺疾病，先前的外科手术史，先前接触放射性对比，先前接触肾毒性药物，败血症，先前的蛋白尿）
- RRT 开始之前基线实验室评估：
  - 基本实验室指标包括钾，钠，钙，磷，尿素，葡萄糖，碳酸氢盐，白蛋白，肝功能试验，血凝指标，和全血计数分析，血气分析。
  - 基线临床检查：
    - 尿量，生命体征，采用机械通气的情况，升压药使用和剂量，使用其他有创性治疗，疾病严重程度的评估（例如：SOFA, SAPS II, APACHE）

### 10.4 每日评估及访视

收集停留在 ICU 治疗的受试者所有日常数据直到随机后第 14 日，数据收集始于随机，终止于出现以下情形之一，以最早事件发生时为准：

- 转出 ICU
- 受试者死亡
- 随机后满 14 天
- 受试者或法定代理人不同意收集数据

每日数据收集将包括：

- 临床观察：尿量，生命体征，采用机械通气的情况，使用和剂量升压药，使用其他有创性治疗，疾病严重程度评估(SOFA)，RRT 使用和属性，支持 RRT 手术操作的实施与性质（如：透析导管插入）
- 实验室评估：生化，肝功能试验，动脉血气

而 ICU 和医院住院病人每天的数据，将从医院记录来获得（包括研究医院以及患者后续转诊的医疗机构），如有需要将咨询受试者主治医师。

如果受试者是随机分组后 14 天内从 ICU 出院, 每日数据表格必须在患者停留 ICU 的最后一天完成。如若受试者随机分组后 14 天之内返回 ICU, 每日数据也将按照同样的要求收集, 直到发生上述所列情形之一。

在随机化后 28 天, 将收集每个病人以下数据:

- 随机后 28 天内医院里需透析治疗的总天数
- 随机后 28 天内医院里机械通气总天数
- 随机后 28 天内医院里住院总天数

此外, 当病人 90 天随访期结束时必须完成结局数据收集 (请参照第三部分研究评估计划表)。

从随访后 29 日到 90 天仅收集结局数据, 随机 90 天以及 365 天后将停止所有数据收集 (请参照第三部分研究评估计划表)。

不良事件将收集 14 天常规数据里及任何操作相关表格里, 包括与 RRT 实施和建立血管通路相关操作。虽然几乎所有的不良事件将以这种方法收集, 主要研究者仍然应报告上述方法收集不到但考虑与试验干预有关的不良事件。了解更多信息, 请参阅第 11 (安全评估)。

#### 10.4.1 90 日评估

任何在随机后 90 天以内发生主要和/或次要终点事件将如下评估 (前提是受试者或法定代理人还没有撤回同意数据收集):

- 死亡包括死亡日期和基于病历文档证明的死亡原因
- 90 天依赖 RRT 治疗的幸存者
- 幸存者 90 天肾功能和蛋白尿状况 (按照日常医疗护理收集数据)
- 90 天内总住院天数
- 幸存者 90 天生活质量问卷 EQ-5D 5L
- 90 天的健康医疗费用

要获得试验要求的数据以完成 90 天评估, 各医院工作人员可以访问研究医院记录、治疗受试者其他设备存储的纪录, 咨询主治医师和接触受试者, 受试者家庭成员或他们的法定代理人。为了方便 90 天的随访, 在受试者离开 ICU 之前, 将收集相关人员详细的联系信息 (受试者, 法律代理和/或指定看护人)。

生活质量和医疗保健成本调查（允许时间窗为随机后 76~120 天）将通过电话联系或亲自造访，并可以通过受试者（理想状态）或他们的法定代理人/提名监护人完成。这一评估将由研究协调员尽可能在随机盲态下进行。

**存活至 90 天患者的肾功能和蛋白尿（允许窗口期为随机后 60~120 天）** - 血清肌酐和尿蛋白数据从研究医院的现有记录中获得，或在可行的情况下从其他卫生保健机构的记录中获得。如果无法获得第 90 天的肾功能和蛋白尿的结果，则可能要求患者去本地实验室进行这些测试。肾小球滤过率（eGFR）以 CKD-EPI 方程来计算，并以 mL / min / 1.73m<sup>2</sup> 为单位来表示。

EuroQol (EQ-5D) 5L 问卷调查 - 将被用于衡量健康相关生活质量。作为一种被广泛接受的评价病人生活质量的测量工具，EQ-5D 5L 可转化为质量调整生命年(QALY) 以便进行经济学评估。

医疗成本 - 包括治疗方案本身的成本加上住院时间长短会产生任何影响，早期或延迟启动策略相关的安全事件，转出 ICU 后 RRT 的后续费用。为了测量这些影响，我们将评估医院和 ICU 使用，医生的说法，和随后为试验中的所有病人门诊索赔 RRT。

#### 10.4.2 一年评估

任何在随机后 1 年以内发生主要和/或次要终点事件将进行如下评估（前提是受试者或法定代理人没有撤离此研究）：

- 死亡包括死亡日期和基于病历文档证明的死亡原因
- 幸存者一年时是否依赖 RRT 治疗
- 幸存者一年生活质量问卷 EQ-5D 5L

要获得随访后 1 年的临床必要的的数据，各医院工作人员可以查阅医院的记录，咨询主管医师，或者通过联系患者本人，家属或他们的法定代理人。为了方便 1 年后的跟踪随访，在受试者离开 ICU 之前，我们将收集具体的联系方式（包括受试者，法定代理人和/或提名的看护者）。

生活质量的调查研究（允许窗口范围随机后 76~120 天）将通过电话或上门问卷来完成，并可以通过受试者（最好的情况下）或他们的法定代理人/提名监护人完成。只要有可能，这一评估将由研究协调员在不知道随机分组的状况下进行。

## 10.5 退出研究

受试者或他们的法定代理人有权力在任何时候以任何理由退出研究, 研究者也有权利终止研究。受试者以任何理由退出研究后, 我们仍将根据意向性治疗原则根据研究随访计划进行随访和分析, 除非受试者或他们的法定代理人已明确拒绝使用其随访资料。如果病人或他们的法律代理人从研究退出, 研究者需完成受试者研究退出表格, 并将退出的原因记录在病历报告表(CRF)和原始记录中。

## 10.6 数据管理

加拿大圣迈克尔医院(SMH)的应用健康研究中心(AHRC)将使用安全, 密码保护的, 基于 Web 的电子数据采集(EDC)的系统 (Medidata 公司 Rave®系统) 管理的研究数据。

这项研究所有数据的数据库将被安置在 SMH 医院自有并维护的网络防火墙后, 由不能被公开访问的服务器存储。该数据库每天完全备份, 写入磁盘, 磁盘则将分开储存。此外, 该系统将由信息技术数据管理团队进行监控, 以确保所有应用规则 and 标准操作流程都严格遵循。

该 EDC 系统将允许研究人员来管理他们的病人, 处理数据清理, 纠正病人数据。因此, 在数据收集过程的每个步骤中, 电子系统将被用于创建, 修改, 维护和检索该研究的临床数据。电子审查留痕模块将保存每条记录的初始录入及其修改记录, 修改原因, 修改时间和登录日期, 修改者用户名。

在这项研究中, 源文件工作表(SDWS)将提供给研究人员, 以促进数据收集。在抄录到 EDC 系统前, 研究人员将研究方案要求的原始文件的数据记录到 SDWS 上面。如果源文件工作表被用作收集数据的主要方式 (该数据单元被新创建的, 而不是从其它数据来源转化), 那么它会被认为是源文档, 并且必须与其他根据 ICH GCP 原则的源文档一起保存。

受试者将通过在 EDC 系统的唯一识别码来识别。数据记录在 EDC 系统信息应该准确地反映受试者的源记录, 如果数据可及的话, 应该尽早在系统中完成数据记录。这个过程的目的通过数据提交过程中向研究者及时反馈以提高临床研究的质量, 同时以更及时的方式提高收集安全的信息能力。

将使用至少两种方法验证数据的准确性和可靠性:

- 1) 全面的验证核查程序将集中验证数据, 自动生成差异并由研究者解决。必要时也可以出现手动计算差异。
- 2) 研究监察员在 EDC 系统审查和验证研究数据和使用中央非现场和现场监查的方法实现其他功能角色。

数据监察的方法将在独立的功能计划里说明。在整个研究过程中, 数据将根据这些计划进行审查。此外, 将提供一个全面的 EDC 系统访问和输入数据指南。这些计划旨在协助现场工作人员, 以确保高品质的数据收集和数据录入。

## 11 安全评估

两个治疗组患者均将在 ICU 中做好透析治疗准备。立即启动 RRT 组将在随机分组后尽快接受透析治疗。延迟启动 RRT 组将进行观察后延迟启动 RRT, 但最终它们将被接受相同的治疗 (血液透析), 虽然需要基于临床判断后有非常明确指证才启动。因为该研究将比较两个常见的标准治疗, 所以受试者接受较常规治疗更高风险的可能性较低。

### 11.1 定义

#### 11.1.1 不良事件(AE)

一个 AE 或不良事件是指接受临床医疗产品的患者或临床研究受试者发生任何不可预知的医学事件, 该事件不一定和研究治疗措施存在因果关系。因此, 一个 AE 可以是与研究干预时间上相关的任何不利或无法预料的征兆 (包括异常的实验室发现), 症状或疾病。

#### 11.1.2 严重不良事件(SAE)

满足以下条件的至少一个不良事件:

- 是致命的 (死亡结果)
- 可能危及生命
- 需要住院或延长住院时间
- 导致严重残疾或工作能力丧失

#### 11.1.3 可疑不可预知的严重不良反应(SUSAR)

SUSAR 是一种严重不良反应, 其性质和严重程度不能用研究方案相关的文件解释 (例如, IEC 批准的研究方案, 知情同意书, 或经批准的产品信息) 或无法根据受试者的潜在疾病和治疗来预测。



因为 STARRT-AKI 研究干预措施是不同时机启动临床应用成熟的透析治疗, 所以 SUSARs 是不太可能发生。此外, 在研究干预存在异质性时, SUSAR 的定义可能是存在疑惑, 因此建议各中心研究者发现任何可疑 SUSAR 后立即和协调中心讨论 (24 小时内)。

## 11.2 STARRT-AKI 研究安全事件上报

观察期:

安全时间将从病人随机开始到随机后 90 天的时间内收集, 例外请清楚注明。

报告内容:

### a) 与试验干预有关事件 (直到随机后 14 天)

不良事件和严重不良事件并不是在日常数据收集、手术相关结局记录表中, 而是各中心研究者认为至少是'可能'与 RRT 开启的不同时间有关时才填写。认为与研究干预相关的严重不良事件要求使用 AE / SAE 表格收集, 并快速向协调中心报告 (发现事件发生后 24 小时内)。

注意。在 90 天的随访期间发生的所有死亡人数将由首席研究者审查并与临床医生合作确定死亡是否与研究干预相关。

### b) 研究结果相关事件 (直到随机后 90 天)

任何构成该研究的主要或次要终点的事件将在研究结局表格单独收集; 这些事件一般不必须向协调中心快速报告, 除非研究者认为事件与试验干预有关 (即, 各中心研究者认为事件有可能与立即或延迟 RRT 有关)。

### c) RRT 并发症相关事件 (直到随机后 14 天)

我们还将收集与 RRT 的治疗相关或血管通路相关的主要不良事件数据, 但这些事件不一定向协调中心报告, 这些事件将通过在 ICU 和相关操作有关表格进行常规数据收集。

有关 RRT 并发症相关的安全事件在下面 (11.2.1 和 11.2.2) 部分进行概述。

***CRF 完成指引将提供 CRF 和 EDC 系统的安全事件记录与收集综合指南。***

#### 11.2.1 RRT 可能有关的安全事件

这将包括以下临床结果, 定义如下:

- **RRT 相关低血压:** 定义为血压下降需要下列治疗之一: 在透析过程中需要升压药 或者透析过程中需要增加升压药的剂量 或者由于低血压需要提前终止透析治疗
- **严重低磷血症:** 定义为血磷 $< 0.5$  mmol/L
- **严重低钾:** 定义为血钾 $< 3.0$  mmol/L
- **严重低钙血症:** 定义为白蛋白调整的血钙 $< 1.90$  mmol/L 或游离钙 $< 0.90$  mmol/L
- **RRT 期间心律失常:** 定义为在 RRT 过程中所发生的房性 (除外窦性心动过速或窦性心律不齐) 或室性心律不齐。此心律不齐在 RRT 治疗前并不存在, 需要用药物或者是心脏复律/除颤治疗, 或需要提前结束 RRT。
- **癫痫:** 定义为 RRT 过程中所发生的经医生确诊的癫痫
- **大出血:** 定义为 1. 具有生命危险的大出血及相关性休克 (例如腹主动脉瘤破裂, 上消化道或者下消化道大出血); 2. 重要部位具有生命危险的大出血 (例如颅内出血, 腹膜后出血, 心包出血); 3. 临床明显大出血 24 小时内伴有以下特征之一: 血色素降低 $> 20$  g/L 或者是输血超过 2 袋红细胞; 4. 出血需要有创性干预 (例如再次手术)
- **过敏反应:** 定义为由于 RRT 设备所引起的临床可疑性过敏反应

#### 11.2.2 RRT 需要的透析导管植入可能有关的安全事件

这将包括以下临床结果 (在 14 天内记录), 定义如下:

- **透析中心静脉导管植入部位出血:** 定义为插管引起的出血需要输血 $>1$  单位的红细胞 以及、或者需要在 12 小时内进行手术干预或修复
- **透析中心静脉导管相关血液感染:** 定义为 2 组血培养 (一个从透析管抽血一个从其他部位抽血) 证实血路感染, 同时没有其他可发现的感染源
- **超声确诊的 CVC 引起的血栓:** 定义为在 CVC 置入的静脉处或者静脉系统所证实的阻塞性或非阻塞性血栓; 或者进一步进展为肺栓塞
- **气胸 (对于在颈内静脉或锁骨下静脉置管):** 定义为在 CVC 置管后经胸片证实的胸腔内的气体; 或者需要进一步插入胸腔导管治疗
- **血胸 (对于在颈内静脉或锁骨下静脉置管):** 定义为在 CVC 置管后胸腔内出血; 或者需要进一步插入胸腔导管治疗
- **气体栓塞**
- **CVC 置入时意外穿到动脉**
- **其他透析中心静脉导管相关的安全事件**

#### 11.3 研究干预相关的不良事件报告程序 (请见以下流程图)

研究者将按照当地伦理委员会的报告要求提交报告的不良事件相关的IEC。协调中心将为研究者及相关工作人员提供24小时紧急医疗救治咨询。联系号码将被分发到所有参与调查人员在一个单独的文件。

### 11.3.1 不良事件（非严重）

观察期内发生的可报告的非严重不良事件将记录不良事件表上，并在原始记录文件记载，上报协调中心。

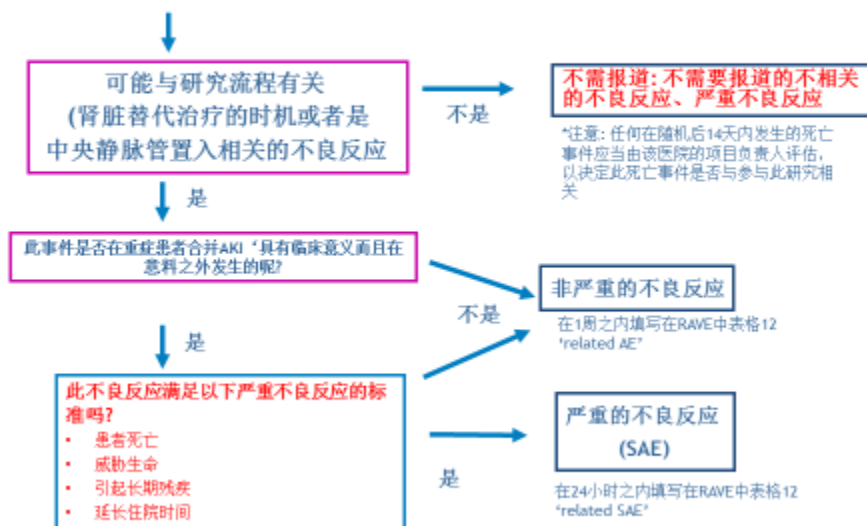
### 11.3.2 严重不良事件

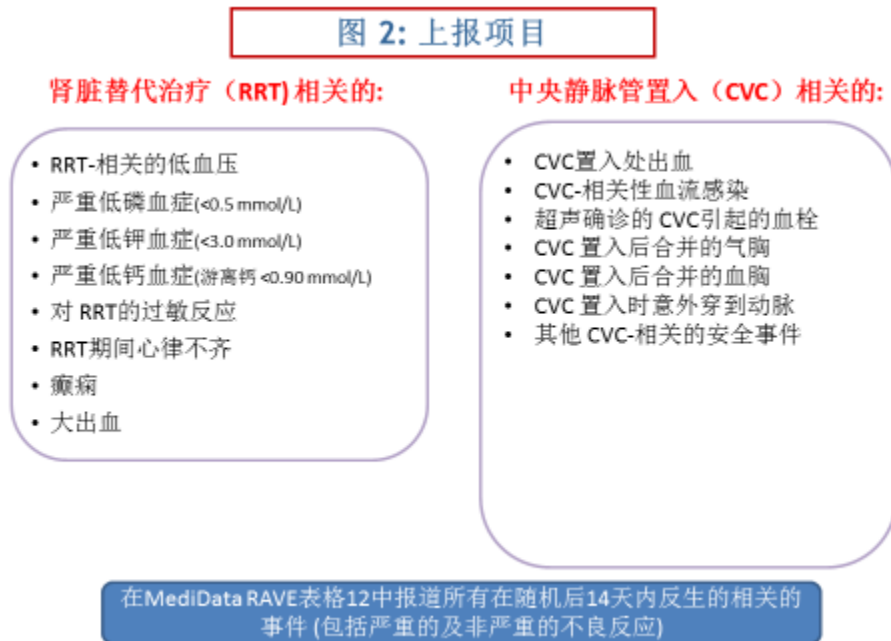
对于严重不良事件，采用以下报告程序：

- 悉知事件 24 小时内使用的电子病例报告表详细报告 SAE。研究者优选通过电话通知研究监察员。初始报告必须尽可能完整，包括当前疾病的细节和严重不良事件，该事件与研究干预之间的因果关系的判断。
- 附件形式并传真（或扫描和电子邮件）所有检查的复印件，并在检查上记录检查日期。应注意确认保密病人身份。
- 在原始记录文件记录在案
- 任何 SAE 是致命的或危及生命，应于 7 日内随访。
- 随访严重不良事件的结局，直到临床痊愈完成，实验室结果已恢复到基线水平，或者直到疾病发展变稳定。这可能意味着患者已经离开了临床研究而需要继续随访，以及协调中心要求后研究者做额外的调研。

**图 1: 安全报道流程图**

不良反应事件(指的是受试者所经历的任何不良反应，不一定和研究干预方案有直接的因果关系)





#### 11.4 安全监督

安全事件将整个研究由数据安全监测委员会(DSMB)进行监控。生物统计学家会按照DSMB设定一个时间表,产生AE和SAE的表格并提交所有AE和SAE的摘要给DSMB。数据安全监督委员会在既定的间隔时间监察主要终点,并根据有效性和安全性建议研究者是否中止研究。DSMB摘要报告将提供给相应的独立的伦理委员会。

## 12 统计相关事项

本研究将招募近 3.5-4 年来 2 866 例个体,随机分为两组,并评估每个个体在随机化 90 天后的主要预后。

### 12.1 研究假设 该研究将检验两个主要假设

- 1) 与延迟采用 RRT 的方法比较,立即开始 RRT 提高 90 天生存率。
- 2) 与延迟采用 RRT 的方法比较,即时开始 RRT 改善肾恢复(定义为 90 天不依赖 RRT)。

### 12.2 样本量计算

本研究的样本量计算,仅根据主要预后和研究的干预措施对这一结果的影响力为主,对事件发生率、影响的大小和性能,采用保守值。在标准化部署中,预期 90

天死亡率为 40%。由于纳入标准根据更严重的急性肾损伤的患者队列做了细微调整（即 KDIGO 阶段 3 AKI 患者占主导地位），我们预计招收死亡风险更大的队列，这比在加拿大的试点研究指出的 37%略高。死亡率也与芬兰和澳大利亚/新西兰当代报道的需 RRT- AKI 患者队列在 90 天死亡率具有可比性 (10, 22)。由于对即时 RRT 所提供的估计减少风险没有明确的指导，我们选择相对风险减少 15%（绝对风险降低 6%）作为专家推荐，成为一种效应尺度最低限度的影响干预的重要性可能性(23)。I 类误差 0.05，鉴别力 0.90，每个部分的样本量要求 1 359 例患者（共 2718）。为考虑到中期分析，所需的样本量增加至 2 780。考虑到交互因素和 3%脱落的结合比率（从试点阶段算），我们将总样本量定为 2 866 例。

### 12.3 统计分析计划

先验统计分析计划(SAP)将在完成研究录入前加以设计和出版。主要预后分析将以意向性治疗的原则为基础。当 2 550 和 75%计划的录入者完成 90 天的随访，基于所述主要预后效果的中期分析将完成。鉴于提前终止假阳性结果风险的好处，对于主要预后（90 天死亡率），统计学差异通过奥布莱恩 - 弗莱明区间建立的小 P 值进行描述。分析的其余细节将在 SAP 中加以概述。

## 13 伦理注意事项

本研究将按照 GCP 的 ICH 指南和当地实施的监管要求所规定的原则进行。

### 13.1 知情同意

中华人民共和国卫生和计划生育委员会制定的《涉及人体的医学技术研究管理办法（征求意见稿）》指出，如未履行知情同意程序，应当暂停或终止研究项目。从高度依赖医疗处理的患者例如 ICU 患者中获取书面知情同意书是有困难的。因为重症监护患者往往由于昏迷、镇静、插管或者病的过于严重而不能理解临床试验参与的信息。对于像重症监护室这种高度依赖医疗处理的患者，同意书及同意书签署相关程序的准备必须遵循相关的当地法律和规定。必须呈交获取知情同意的书面程序并在使用前经伦理委员会批准。研究中获取同意的标准是在意识清醒、无理解障碍的患者中获取的书面形式知情同意书较纳入研究更为重要。然而，预计大多数符合 STARRT-AKI 研究要求的患者会因疾病严重或镇静剂治疗被认为无法给出参与这项研究的知情同意书。本研究中获取同意的一系列方法已根据国家声明第 4.4 章的规定建立。国家声明通过 4.4.14 为此类患者在 4.4.9 部分加以指导。按照国家声明，只要有可能，参与研究的同意书应该在项目相关活动开展前从患者代表处征求意见。当研究前无法获取知情同意书时，必须遵循以下处理原则：

## 13.2 高度依赖医疗保健的患者

### 13.2.1 受试者知情同意书的获取:

对有意识、无理解障碍的患者, 尽可能进行研究相关处理前给予知情同意书, 研究者或研究协调员将口头向病人解释研究内容, 同时患者将有机会阅读受试者信息表。在他们疑问被解答后, 如果他们愿意参加这项研究, 将被要求签署知情同意书。重症监护医师在照顾危重患者、评估他们的患者在了解自己的病情和同意治疗干预方面的能力具有丰富经验。一旦适用, 不属于研究团队的治疗医生将就潜在的受试者是否有权同意进行研究加以评估。如果患者被认为是合格并同意参加, 他们将给予已签名并注明日期的知情同意书的复印件, 受试者信息表, 以及达成知情同意过程中讨论的其他文件。

### 13.2.2 委托决策者知情同意书的获取:

若潜在的受试者缺乏给予知情同意的能力, 同意书应该从受试者的监护人或由法律授权的个人或组织获取。患者参加医学研究的同意书(以及他们可能被描述术语)的标准在澳大利亚各州和领地及新西兰之间有变化。根据本研究目的, 所谓“委托决策者(SDM)”是指法律允许为患者给予同意书的个人。从 SDM 获得同意书的程序必须事前获取当地独立伦理委员会的批准。

### 13.2.3 由受试者或委托决策者同意继续:

当患者或 SDM 考虑纳入研究并签署同意书不可能或不可行时, 当提供的程序符合独立的伦理委员会和适用法律的规定和要求时, 患者可在未经事先同意的情况可能纳入研究。应尽快通知 SDM 患者已参加研究并告知他们可随时撤回他们的同意书或者继续参与。若他们选择退出研究, 如使用收集到那个时候研究相关的数据和预后数据则需获得他们许可。如果患者在获得同意前死亡且无法联系到 SDM, 知情同意弃权书必须符合当地独立的伦理委员会的要求, 且依从地方性法规。当患者康复到可以充分理解该研究释义时, 需尽快从患者处获得将继续研究程序的知情同意并提供退出研究的机会。若患者选择从研究程序中退出, 如继续使用他们的研究相关数据以及使用预后数据需征得患者许可。科研人员和潜在的或实际的受试者及其亲属之间的所有交流需考虑到重大疾病带来的压力或情绪因素, 确保潜在受试者及家属在医务人员提供治疗中决策的自由不受影响。当研究人员同时也是提供治疗的医务人员时, 应当考虑是否需要一个独立的工作人员来接触潜在的受试者或其他委托人并征求同意。书面知情同意书应由患者、或者 SDM 和进行知情同意讨论的个人进行姓名签署并亲自注明日期。签名并注明日期的书面知情同意书的副本将提供给患者和/或 SDM。

## 14 保密和记录保存

### 14.1 受试者保密

研究者和试验工作人员必须保护受试者的身份, 他们的身份得到未经授权的第三方保护, 并防止这些文件的意外或过早破坏。所有文件将安全存储, 并只能由试验工作人员和授权人员访问。这项研究符合该地区研究工作的司法管辖区患者的隐私和数据保护法。

研究者应当保存受试者入选显示的代码, 姓名和地址。研究者应严格保存受试者的书面知情同意书。当对研究者或者患者的资料进行归档或处理数据时, 协调中心应采取一切适当措施, 防止未经授权的第三方访问这些数据。

### 14.2 源文件的直接获取

这项研究可以由独立的伦理委员会、国际卫生乔治研究机构有资格的代表按照法律要求的机构审核。因此, 在研究过程中和研究完成之后, 为了监查和审核本研究, 所有的研究中心必须可以获得医疗记录或者其他源文件, 例如 ICU 图表和其他研究相关文件。

保护受试者的身份信息, 并且在医疗记录中保存患者的保密性信息。受试者的保密信息会一直保存, 除非法规要求披露。

### 14.3 研究中文件和记录的保存

研究者必须保持准确的记录完整的研究文件, 以及随后验证研究的数据。这些文件应分为两个单独的类别(1) 研究者的研究文件, (2) 受试对象的源文件。

研究者的研究文件包含研究方案或者修订版, 评估计划, 独立的伦理委员会或者机构审查委员会和政府的批件, 知情同意书模板, 治疗记录, 工作人员履历, 以及其他适当的文件或者信函。研究者必须保存这些文件至研究结束或研究中止后至少 15 年。根据当地法规, 过了保留时段后, 这些文件或单据才可以销毁。如果研究者希望将这项研究的记录分配给另一方组织或将它们转移到其他位置, 必须提前通知协调中心。

如果研究者不能保证研究中心的部分或所有文件的归档要求, 研究者和协调中心之间就必须协商安置这些文件在中心外的密封保存, 以便在监管审核的时候可以密闭返回到研究者手中。当需要保留对象的源文件时, 应在中心外存放相应的副本。

## 15 质量保证程序

### 15.1 调查人员责任

研究者需要遵循临床试验质量管理规范的 ICH 指南和合适的法规要求, 同意按照本临床研究方案进行研究。研究者需确保研究方案要求的所有的研究过程都与协调中心提供的研究过程一致。

研究者应当确保所有的研究人员有足够资质可以协助研究, 研究者还需要通知研究助理研究方案的具体内容、方案的任何修订、治疗措施和他们试验相关的职责和功能。研究者应有一个研究员下属人员和其他有资质人员的清单, 并委托这些人员承担与试验相关的重要的职责。

研究者必须同意提供可靠的数据、根据协议准确清晰的提供研究方案要求的所有资料信息。研究者需允许协调中心的代表可以直接访问源文件。

### 15.2 协调中心责任

协调中心负责采取一切合理措施确保临床方案的正常进行, 并负责向主要研究者和研究人员提供适当的培训。

每个参与中心启动研究之前, 协调中心会向主要研究者和研究人员提供培训。培训内容包括研究方案和研究过程的各个方面, 并且包括 EDC 系统的使用和研究材料的培训。所有的研究材料会在培训前或培训课程中提供。

在研究过程中, 研究监查员与研究中心联系 (采用现场监查或者非现场监查的方法), 审查研究进展、研究方案中研究者和患者的依从性情况和任何紧急问题。研究监查员的主要职责是帮助研究者和协调中心在这项研究的各个方面都保持在一个较高的水平, 包括伦理、科学性、技术性和研究的管理质量。研究者和研究人员提供所有适当的文件协助协调中心, 并且可以与协调中心合作, 以确保数据的答疑问题可以及时得到解决。

### 15.3 独立的伦理委员会

这项研究开始之前, 研究方案、知情同意书和任何提议的宣传材料以及其他相应的文件都应提交给适当的独立伦理委员会书面批准。如果法律要求, 由各个省/州的监护法庭 (或同等的机构) 的审查也可以进行。

在研究过程中, 研究方案的任何修订或完善都应该由主要研究者通知独立伦理委员



会, 并且在实施新方案之前, 必须得到独立伦理委员会的批准, 除非方案的改变是以消除对患者的即时危害, 这种情况也应尽早通知独立伦理委员会。

每一个主要研究者负责通知独立伦理委员会可能会影响患者的安全或影响临床试验继续进行的事件, 特别是在安全性方面改变的任何事件。根据他们的指南, 主要研究者负责向独立伦理委员会提供项目进度报告、不良事件报告以及其他必要的材料。每个参与医院的主要研究者有责任保持所有信件和与当地的独立伦理委员会适用文件的最新记录。

#### 15.4 方案偏离管理

方案偏离是指预料之外或无意的偏离目前批准的研究方案或知情同意文件。方案偏离可能是方案运行中的遗漏、添加或者更改。

尽管大多数临床研究都是精心策划的, 但是在研究实施过程中出现的很多问题会导致方案偏离。大多数这些实例是技术偏差, 不会损害研究患者或显著影响研究结果的完整性。无论是什么原因, 它对检测相似类型的重复偏离尤为重要, 因为它们可能预示着需要做出改变 (例如: 方案修正、再培训和/或者提高沟通)。下表介绍了 STARRT-AKI 研究的方案偏离和采取的措施。

问题	是否属于方案偏离?	采取措施
纳入了不符合入选/排除标准的患者	是	患者仍保留在本研究中, 除非研究者从安全方面考 在研究数据库的表格 18 上输入错误: 回顾性修订资格 虑此患者不适合继续在本研究中
患者随机分配到立即 RRT 组, 但是直到很久以后才开始 RRT (反之亦然)	是	按照临床适当的方法继续治疗, 根据意向性治疗分析
在研究的延迟进程臂中的患者在确认资格后 14 小时开始透析, 但不满足方案中所述的开始透析的标准	没有	RRT 可以根据临床判断由主治医生决定在任何时间在 RRT 组的延迟方法中开始。如果在该组患者中开始 RRT 的标准不符合方案中概述的临床标准, 将要求临床医生指明这样做的主要原因。然而, 除非 RRT 的起始在 12 小时内的资格, 它不会被视作违反协议, 但临床医生将被要求提供 RRT 开始的主要原因。

方案偏离必须记录在方案偏离表中并及时报告研究管理委员会 (通过研究监查) 和独立伦理委员会 (如适用)。该报告应总结所事件和所采取的措施。研究管理委员会可能会根据事件的严重性和影响的初步评估, 进行一个全面的现场审核。

### 15.5 研究终止

该研究必须在完成中心所有患者的治疗和评估后结束。此外, 这项研究可能会随时根据研究指导委员会、研究者要求或者按法律规定, 适当及时通知有关各方结束。提前结束因前尽可能充分相互协商。

研究终止需上报独立伦理委员会, 协调中心或研究者应提供用于终止或暂停研究的原因。

### 15.6 审核和检查

研究者同意允许审核员或督查员（如适用）可以直接访问他/她的研究记录，理解这些人员是受专业保密的约束，因此不会透露任何个人身份或个人医疗信息。研究者将尽一切努力来帮助他们进行审核和督查。

通知研究者有计划内督查或审核时，需要告知协调中心，并要求协调中心参加督查，必要时赞助方也参加本次督查。研究者应该立即与协调中心（及赞助方）沟通审核或者督查出现的任何结果和信息。研究者应采取协调中心（和赞助方）要求的适当措施，纠正审核或督查过程中发现的所有问题。

### 15.7 指导委员会

指导委员会负责研究的运作、参与中心的执行情况和收集数据的质量。该委员会还将监督对方案的遵守情况。执行委员会制定发表文章计划，并监督本研究的所有数据的公布和文章的发表。本研究数据展示或者发表之前，必须获得指导委员会的许可。指导委员会每个季度以网络研讨会、电话会议或亲临的方式开一次研讨会。

### 15.8 数据安全监测委员会

应建立一个独立的数据安全监测委员会(DSMB)来审查研究的进展和监查方案的遵守情况、受试者纳入量、结局、并发症和与受试者安全相关的其他问题。他们还将监查这项研究中潜在样本量计算的假设，如果他们发现积累了大量偏离数据，会提醒研究者。

DSMB 由肾病、重症医学、生物统计学和临床试验方面的专家组成。在试验招募患者中，委员至少每 6 个月开一次会，分开和汇总审查所有的严重不良事件。

DSMB 主席在每次会议后与主要研究者沟通，亦会审查计划的中期分析的结果（第 12.3 节），并根据先前的试验中止规则的基础上，给指导委员会提出建议。

## 16 基金支持和保险

这项研究是一个学术性、联合研究组活动，受到以下的支持：

- 澳大利亚国家卫生和医学研究委员会（NHMRC）
- 乔治全球健康研究所的实物支持
- ICU 医院的实物支持

乔治全球健康研究所证实其已采取了责任保险政策，包括研究者的责任。这种保险政策与当地的法律和规定一致。协调中心的保险并不免除研究者的任何责任，只是按照相关法律的要求，维护他们自身的责任保险规定险。

## 17 发表政策

指导委员会成员参与起草 STARRT-AKI 试验主要发现的原作（即“主要文章”）。所有研究者审查并提供定稿意见，且邀请他们作为共同作者。可以预料到的是，文章的署名权将归结为“STARRT-AKI 研究者”。

STARRT-AKI 研究发表（主要文章和来自亚研究的文章）的作者遵从提交给医学杂志编辑国际委员会的生物医学期刊投稿的统一要求。这些要求声明著作权应根据 1) 对文章的构思和设计、获取数据或分析和解释数据作出重大贡献； 2) 起草文章或重大修改文章内容； 3) 发表版本的最后批准。作者应符合条件 1, 2 和 3。

## 18 知识产权

所有直接或间接以任何形式来自于本研究的结果、数据和文件应是该项目发起方的直接和专有财产。该项目发起人可以根据自己的判断使用或利用所有的结果，没有任何的产权限制（地域、领域、续篇）。研究者不得在任何知识产权的任何应用申请中提及任何信息。

## 19 REFERENCES

1. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2002 Sep;30(9):2051-8. PubMed PMID: 12352040. Epub 2002/09/28. eng.
2. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):390-7. PubMed PMID: 17888104.
3. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006 Jan;1(1):43-51. PubMed PMID: 17699189.
4. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010 Feb;21(2):345-52. PubMed PMID: 20019168. Pubmed Central PMCID: 2834549.
5. Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, et al. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PLoS medicine*. 2014 Feb;11(2):e1001601. PubMed PMID: 24523666. Pubmed Central PMCID: 3921111.
6. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006 Apr;17(4):1143-50. PubMed PMID: 16495376.
7. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Critical care*. 2007;11(3):R68. PubMed PMID: 17588270. Pubmed Central PMCID: 2206434.
8. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009 Jan;20(1):223-8. PubMed PMID: 19020007. Pubmed Central PMCID: 2615732.
9. Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England journal of medicine*. 2008 Jul 3;359(1):7-20. PubMed PMID: 18492867. Pubmed Central PMCID: 2574780.
10. Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009 Oct 22;361(17):1627-38. PubMed PMID: 19846848.

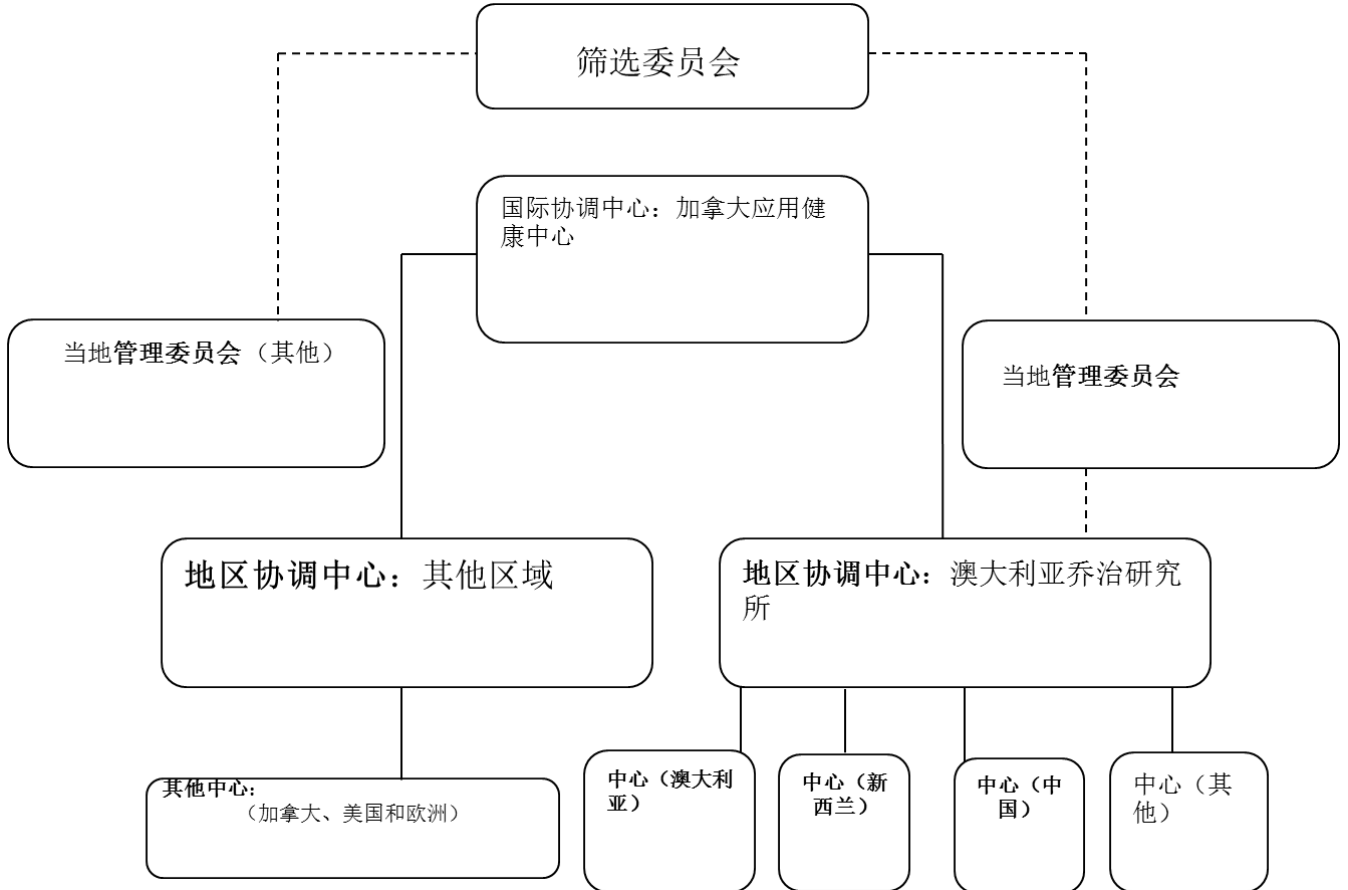
11. Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, Wald R, Adhikari NK. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2010 May;38(5):1360-9. PubMed PMID: 20308884. Epub 2010/03/24. eng.
12. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006 Jul 29;368(9533):379-85. PubMed PMID: 16876666. Epub 2006/08/01. eng.
13. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Critical care medicine*. 2008 Feb;36(2):610-7. PubMed PMID: 18216610. Epub 2008/01/25. eng.
14. Wald R, Friedrich JO, Bagshaw SM, Burns KE, Garg AX, Hladunewich MA, et al. Optimal Mode of clearance in critically ill patients with Acute Kidney Injury (OMAKI) - a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis: a Canadian Critical Care Trials Group project. *Critical care*. 2012 Oct 24;16(5):R205. PubMed PMID: 23095370. Epub 2012/10/26. Eng.
15. Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, Burns KE, Adhikari NK. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Critical care*. 2012 Aug 6;16(4):R146. PubMed PMID: 22867021. Epub 2012/08/08. Eng.
16. Kellum JA, Mehta RL, Levin A, Molitoris BA, Warnock DG, Shah SV, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 May;3(3):887-94. PubMed PMID: 18216348. Epub 2008/01/25. eng.
17. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Critical care medicine*. Jan;38(1):261-75. PubMed PMID: 19829099. Epub 2009/10/16. eng.
18. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*. 2011 Feb 25;15(1):R72. PubMed PMID: 21352532. Pubmed Central PMCID: 3222005. Epub 2011/03/01. Eng.
19. Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, Bagshaw SM, Pettila V, Group FS. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014 Sep 5;9(9):1577-85. PubMed PMID: 25107952. Pubmed Central PMCID: 4152821.

20. Klarenbach S, Manns B, Pannu N, Clement FM, Wiebe N, Tonelli M. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Jul;25(3):331-8. PubMed PMID: 19619352. Epub 2009/07/22. eng.
21. Australian Government Department of Health and Ageing and Therapeutic Goods Administration. Note for guidance on clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. 2000; [www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/ich/ich37795.pdf](http://www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/ich/ich37795.pdf).
22. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive care medicine*. 2013 Mar;39(3):420-8. PubMed PMID: 23291734. Epub 2013/01/08. eng.
23. Faubel S. Have we reached the limit of mortality benefit with our approach to renal replacement therapy in acute kidney injury? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013 Dec;62(6):1030-3. PubMed PMID: 24267387. Epub 2013/11/26.

## 20 附录

### 附录 1: 研究组织与结构

可以预料, 下面列出的个别可能会在整个研究过程中改变, 不一定会构成一个方案修订。所有更改由乔治健康研究所通知并批准。





## 附录 2: 本地研究管理委员会

可以预料, 下面列出的人员可能会在整个研究过程中改变, 但基本不会导致方案修订。所有变更由乔治健康研究所通知并批准。

Member Name	Position	Institution
Martin Gallagher	Coordinating Investigator	The George Institute, NSW, Australia
Rinaldo Bellomo	Coordinating Investigator	Austin Hospital, VIC, Australia
Amanda Wang	Coordinating Investigator	The George Institute, NSW, Australia
Erika Dempsey	Project manager, Australia	The George Institute, NSW, Australia
Qiang Shi	Project manager, China	The George Institute, Beijing, China
Bin Du	Coordinating Investigator	Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China
Chun Yao Wang	Coordinating Investigator	Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China
Haibo Qiu	Coordinating Investigator	Zhong Da Hospital, Nanjing, China
Yingzi Huang	Coordinating Investigator	Zhong Da Hospital, Nanjing, China

## 职责

监督研究中的各个方面, 包括:

- 联络执行委员会
- 设计、制作和审批最终方案和病例报告表
- 设计、制作和审批普通患者信息和知情同意书
- 设计和管理数据库
- 管理方案偏离
- 联络研究预算的管理和与资助机构
- 准备和安排研究合同
- 协调和协助 HREC 应用
- 研究建立、监测和关闭中心访问
- 研究协调员和主要研究者的培训方案
- 录入/传输数据收集和数据库
- 监测和评估不良事件
- 监督数据分析
- 审批写作委员会和演示文稿及出版物。
- 联络媒体