

IMAGINE: Ileus MAnagement INtErnational

Studio internazionale, osservazionale, sulla diagnosi e il trattamento dell'ileo post-operatorio in chirurgia coloretale.

Protocollo dello studio v2.1 (Codice di protocollo in Italia **IM-18**)

28 Agosto 2017

imagine

Ileus **M**Anagement **I**NtErnational

Email: info@eurosurg.org

Facebook: www.facebook.com/EuroSurg

Twitter: <https://twitter.com/EuroSurg> (@EuroSurg)

#IMAGINE #colorectalresearch #colorectalsurgery

Date chiave dello studio:

Apertura registrazione allo studio	1 Sett 2017
Presentazione studio al congresso ESCP	21 Sett 2017 (20-22 Sett 2017)
Inizio raccolta dati	22 Gen 2018

In collaborazione con



**STARSurg Collaborative
United Kingdom & Ireland**

www.STARSurg.org
collaborate@STARSurg.org
Twitter: @STARSurgUK



**ItSurg Collaborative
Italy**

www.itsurg.org
itsurg.group@gmail.com
Twitter: @it_surg



**SIGMA Collaborative
Germany**

www.SIGMA-studies.org
team@SIGMA-studies.org
Twitter: @sigmastudies



**QUEST Collaborative Australia
& New Zealand**

www.questcollaboration.org
questcollaboration@gmail.com

Gruppi di coordinamento dello studio

Management Group

Tom Arthur	Australia & NZ	Olga Anabitarte	Spagna
Pavol Vaski	Repubblica Ceca	Ruth Blanco Colino	Spagna
Remy Chavalier	Francia	Tim van Elst	Olanda
Pia-Elena Frey	Germania	Bahar Ozkan	Turchia
Lukas Raedeker	Germania	Bahadir Emre Baki	Turchia
Francesco Pata	Italia	Stephen Chapman	UK
Gianluca Pellino	Italia	Dmitri Nepogodiev	UK
Samuel Lee	Irlanda	Michael Bath	UK
Katarina Meszaroszova	Slovacchia	James Glasbey	UK
Ana João	Portogallo	Ross Goodson	UK

Comitati nazionali

In ciascun Paese partecipante il Comitato Nazionale ha il compito di pubblicizzare ed agevolare l'esecuzione dello studio. I chirurghi strutturati agiscono da raccordo tra gli studenti partecipanti e la società nazionale di chirurgia coloretale o di chirurgia generale che ha fornito il proprio endorsement allo studio .

Paese	Email del comitato	Chirurgo o Società
Australia & NZ	questcollaboration@gmail.com	<i>In attesa del nome</i>
Repubblica Ceca	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Danimarca	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Francia	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Germania	team@SIGMA-studies.org	Dr André L Mihaljevic
Italia	itsurg.group@gmail.com	SICCR (www.siccr.org)
Lettonia	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Lituania	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Olanda	eurosurgnl@gmail.com	<i>In attesa del nome</i>
Portogallo	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Slovacchia	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Spagna	eurosurgpain@gmail.com	Dr Eloy Espin
Svizzera	<i>In attesa di email</i>	<i>In attesa del nome</i>
Turchia	eurosurgtr@gmail.com	Prof Ethem Gecim
UK & ROI	collaborate@STARSurg.org	<i>In attesa del nome</i>

Studenti e medici in formazione specialistica dei paesi membri di ESCP o RACS sono invitati a partecipare al network EuroSurg. Per maggiori informazioni, contattateci su info@eurosurg.org .

Contatti chiave:

Per informazioni relative alla messa a punto dei mini-team e alla registrazione dello studio, è possibile contattare il proprio riferimento locale o nazionale (dettagli su www.eurosurg.org). Per domande generali relative al protocollo, contattare il management group dello studio via email (info@eurosurg.org) o su Twitter (@EuroSurg) oppure per i centri italiani itsurg.group@gmail.com

Tabella dei contenuti

Tabella dei contenuti

Coordinamento dello studio.....	3
Tempistiche dello studio	5
Su EuroSurg	6
Ileo post-operatorio: Background	6
Metodi	7
Appendice A: Dati richiesti.....	16
Appendice B: Procedure e descrizione farmaci.....	17
Appendice C: Sistema di classificazione Clavien-Dindo	17
Appendice D: Passaggi chiave per la registrazione del proprio centro.....	20
Appendice E: Bibliografia	22

Tempistiche dello studio

Lug 2017	<ul style="list-style-type: none">• Stesura protocollo provvisorio di IMAGINE
Ago 2017	<ul style="list-style-type: none">• Istituzione comitati Nazionali• Collaboratori possono registrare IMAGINE nei propri ospedali
Set 2017	<ul style="list-style-type: none">• Stesura protocollo definitivo di IMAGINE• Incontro dei collaboratori EuroSurg, ESCP (Berlino)
Ott-Dic 2017	<ul style="list-style-type: none">• Apertura registrazione su REDCap per il login• I partecipanti richiedono l'approvazione del comitato etico
Gen 2018	<ul style="list-style-type: none">• Periodo di arruolamento 1: 0800AM 22 Gen 2018 – 0800AM 5 Feb 2018
Feb 2018	<ul style="list-style-type: none">• Periodo di arruolamento 2: 0800AM 12 Feb 2018 – 0800AM 26 Feb 2018
Mar 2018	<ul style="list-style-type: none">• Periodo di arruolamento 3: 0800AM 5 Mar 2018 – 0800AM 19 Mar 2018
Apr 2018	<ul style="list-style-type: none">• Fine dei 30 giorni di follow up Ultimo paziente seguito fino al <u>17 Aprile 2018</u>
Mag 2018	<ul style="list-style-type: none">• Termine caricamento dati su <u>RedCap: 31 May 2018</u>
Lug 2018	<ul style="list-style-type: none">• Scrittura articolo
Set 2018	<ul style="list-style-type: none">• Presentazione risultati alla sessione di EuroSurg, ESCP 2018

Su EuroSurg

EuroSurg è un gruppo internazionale di collaborazione e ricerca in chirurgia, guidato da studenti e specializzandi (1). Il gruppo è stato istituito al Congresso della Società Europea di Coloproctologia (ESCP) nel 2015. Attualmente ha membri in più di 10 Paesi Europei ed Extra-Europei. EuroSurg ha l'obiettivo di formare una nuova generazione di chirurghi attivi nella ricerca, legati e coordinati all'interno di un network internazionale.

Dettagli di precedenti studi di EuroSurg possono essere trovati sul sito, eurosurg.org

Il modello di “collaborative-research” guidato da specializzandi è stato introdotto nel Regno Unito con la costituzione di reti di chirurghi in formazione (2). Queste reti sono riuscite a sviluppare importanti iniziative di ricerca in chirurgia, tra le quali studi di coorte multicentrici e studi randomizzati controllati (RCT). La fattibilità di tali progetti condotti dagli studenti è stata dimostrata dal gruppo “Student Audit & Research in Surgery” (STARSurg), che ha svolto numerosi studi di coorte nazionali nel Regno Unito (3,4).

La collaborazione tra le comunità chirurgiche internazionali produce risultati trasferibili che possono implementare la progettazione di futuri RCT, e modificare le quotidiane pratiche cliniche. Attraverso la partecipazione ai progetti di EuroSurg, studenti e specializzandi possono acquisire le capacità essenziali nella metodologia della ricerca chirurgica (5). EuroSurg applica la politica di authorship per la pubblicazione che designa tutti i collaboratori, studenti e specializzandi, come co-autori citabili su PubMed. Un esempio su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321766>.

Ileo post-operatorio: Background

L'ileo post-operatorio (POI) è una condizione comune dopo chirurgia coloretale, con un'incidenza stimata pari al 12% (6). È caratterizzato da un ritardo nella ricanalizzazione intestinale, ed è associato ad un aumento delle complicanze post-operatorie. Mentre una volta era considerato un passaggio obbligato nel recupero post-operatorio, attualmente è causa di un prolungamento della degenza ospedaliera con conseguenze gravose sia per i pazienti che per i costi del sistema sanitario (\$1.47 bilioni negli Stati Uniti [£1.15; €1.24; AUD 1.86]) (7).

Nel tentativo di ridurre l'incidenza di POI, sono stati sperimentati protocolli di recupero post-operatorio accelerato (come la gomma da masticare e l'analgia epidurale), e interventi mirati, ma i risultati rimangono controversi (8,9). I farmaci anti-infiammatori non-steroidi (NSAID) possono favorire la ripresa della funzionalità intestinale grazie all'azione anti-infiammatoria ed al fatto che possano permettere un più limitato utilizzo di oppioidi (10,11), ma comunque rimangono dei dubbi sulla loro sicurezza (rischio di insufficienza renale acuta e deiscenza anastomotica). Evidenze recenti provenienti da ampi studi di coorte prospettici hanno introdotto l'uso di NSAID dopo la chirurgia elettiva coloretale, e questi rimangono raccomandati dalle linee guida per il recupero post-chirurgico accelerato (3, 12, 13).

Lo studio IMAGINE è stato presentato durante la sessione parallela dedicata a EuroSurg durante il Congresso ESCP a Berlino (20-22 Settembre 2017). Lo studio avrà l'obiettivo di fornire una overview sull'ileo post-operatorio e sul suo trattamento in una coorte internazionale di pazienti sottoposti a chirurgia coloretale. In più, valuterà la sicurezza e l'impatto dell'utilizzo dei farmaci NSAID sulla ripresa della normale funzionalità intestinale.

Metodi

01 Ileo post-operatorio

All'interno di IMAGINE, l'ileo post-operatorio è definito in base al tempo trascorso (in termini di giorni totali) tra l'intervento e la ripresa della funzionalità intestinale. Il ritorno alla normale funzionalità intestinale è misurato in base ai seguenti due criteri:

- Il paziente ha tollerato l'alimentazione solida (senza vomito) per 24 ore
- Il paziente si è canalizzato a feci e gas

Questo duplice outcome è comunemente conosciuto come "GI-2" ed è una misura diffusamente accettata per la funzionalità intestinale post-operatoria (14).

02 Sommario

In ogni ospedale parteciperanno "Mini-team" di collaboratori (studenti di medicina e specializzandi/strutturati). Sarà effettuata una raccolta prospettica di dati relativa a pazienti sottoposti a interventi di chirurgia coloretale elettiva per un periodo di 14 giorni in modo consecutivo.

03 Obiettivi dello studio

- Stabilire l'incidenza di ileo post-operatorio e il suo trattamento clinico dopo chirurgia elettiva coloretale in una coorte di studio internazionale.
- Verificare gli effetti dei farmaci NSAID (FANS) sull'ileo post-operatorio, quando somministrati entro i primi 3 giorni dall'intervento elettivo di chirurgia coloretale.
- Verificare la sicurezza dei farmaci NSAID dopo chirurgia coloretale elettiva, compreso il rischio di insufficienza renale acuta e deiscenza anastomotica.

04 Tempistiche del progetto

La raccolta dati si svolgerà tra il 22 Gennaio 2018 e il 19 Marzo 2018 all'interno dei seguenti tre periodi di studio predefiniti:

- Periodo 1: 22 Genn 2018 – 5 Feb 2018 (+ 30 gg di follow-up)
- Periodo 2: 12 Feb 2018 – 26 Feb 2018 (+ 30 gg di follow-up)
- Periodo 3: 5 Mar 2018 – 19 Mar 2018 (+ 30 gg di follow-up)

Ogni mini-team raccoglierà i dati dei pazienti eleggibili ai fini dello studio sottoposti a chirurgia coloretale in regime di elezione per un periodo di 14 giorni. Verranno anche raccolti i dati del follow-up a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico. L'ultima data disponibile per la raccolta dei dati del follow-up è il 17 Aprile 2017.



Più team di studenti/specializzandi possono partecipare alla raccolta dati in uno stesso centro, purchè in periodi di arruolamento distinti.

Dettagli sul follow up possono essere trovati nella Sezione 11

05

Centri

Una guida dettagliata per i centri partecipanti è disponibile in Appendice D

- Possono partecipare i centri chirurgici membri della European Society of Coloproctology (ESCP) e della Royal Australasian College of Surgeons (RACS), che svolgono chirurgia coloretale in regime di elezione.
- Tutti i centri partecipanti devono effettuare la registrazione allo studio secondo i regolamenti vigenti in sede locale. La notifica di avvenuta registrazione deve essere inviata al proprio comitato nazionale prima di intraprendere la raccolta dei dati.
- Dopo la conclusione dello studio, è richiesto che i mini-team di ogni centro **presentino i propri risultati** allo staff chirurgico del proprio reparto.

▲ Fornire un feed-back sui risultati del progetto ai medici del tuo reparto è un passo indispensabile per migliorare la cura. Presentare i risultati vi aiuterà migliorare le vostre capacità di presentazione e il CV.

06

Sondaggio centro-specifico

Il sondaggio centro-specifico sarà disponibile entro la presentazione dello studio

Prima dell'inizio dello studio, il local-lead di ogni centro deve completare un breve sondaggio. Questo prevede la raccolta di informazioni circa l'utilizzo di programmi di recupero accelerato post-operatorio. La compilazione del questionario del sondaggio è essenziale e le risposte saranno anonime.

07

Criteri di inclusione ed esclusione

▲ Dovranno essere raccolti i dati di **tutti** i pazienti consecutivamente sottoposti a procedure eleggibili in ogni ospedale nel periodo di raccolta dati

Strategie per identificare i pazienti possono includere:

Controllo giornaliero delle liste operatorie.

Controllo giornaliero della lista di reparto.

Controllo giornaliero dei diari di sala operatoria.

• Criteri di inclusione

- **Sommario:** Devono essere inclusi tutti i pazienti sottoposti a intervento di resezione del colon o del retto o chiusura di stomia (colostomia/ileostomia).
- **Età:** 18 anni o più.
- **Timing:** Procedure elettive (queste devono essere programmate in anticipo prima del ricovero)
- **Tecnica:** Open, robotica, laparoscopica, laparoscopica assistita, o laparoscopica convertita in open.

- Reintervento: Ogni singolo paziente deve essere incluso nello studio IMAGINE una sola volta. Il reintervento durante lo stesso ricovero deve essere registrato come complicanza
- Procedure incluse: Tutte le resezioni coloretali (**vedi Appendice B**)
Chiusura di stomia (colostomia/ileostomia)

• Criteri di esclusione

- Procedure in emergenza o “non programmate”
- Appendicectomia (a meno che sia stato necessario eseguire un'emicolectomia destra)
- Chirurgia transanale - e.g. TEMS, TAMIS, intervento di Altemeier.
- Procedure primariamente urologiche - e.g. condotto ileale.
- Procedure primariamente ginecologiche - e.g. Hartmann durante chirurgia ovarica
- Procedure primariamente vascolari- e.g. resezione intestinale durante riparazione di AAA. Interventi eseguiti per ischemia mesenterica sono incluse
- Laparoscopia/laparotomia diagnostica senza resezione di colon/retto
- Ernia inguinale, incisionale o femorale, senza resezione di colon/retto
- Chirurgia multi-organo – e.g. eviscerazione pelvica

08

Misurazione degli outcomes

Misurazione outcomes primari

- Tempo (misurato come totale dei giorni) trascorso fino al ripristino della normale funzionalità intestinale (GI-2). Questa è una misura combinata di tolleranza all'alimentazione solida per 24 ore (senza vomito) **E** canalizzazione (14).

Misurazione outcomes secondari

- Incidenza di eventi avversi nei 30 giorni successivi all'intervento, secondo la classificazione Clavien-Dindo delle complicanze post-operatorie (15).
- Incidenza di deiscenza anastomotica, definita in base ad un dato radiologico o intraoperatorio
- Incidenza di insufficienza renale acuta, definita secondo KDIGO (16).

09

Misurazione del ripristino della funzionalità intestinale

L'outcome combinato del ripristino della funzionalità intestinale (GI-2) deve essere valutato quotidianamente per i primi dieci giorni dopo l'intervento. Questo richiede una raccolta giornaliera di:

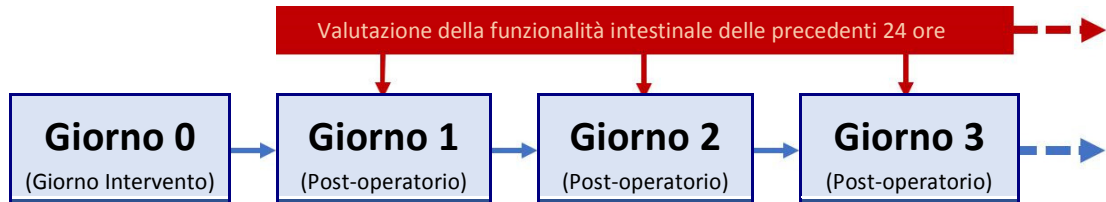
- Tolleranza orale (capacità di mangiare cibi solidi/leggeri senza vomito per 24 ore)

E

- Presenza di motilità intestinale efficace (almeno una defecazione)

Informazioni sulla classificazione di Clavien-Dindo si trovano in Appendice C

Ogni ciclo di registrazioni si riferisce al giorno precedente per consentire una valutazione della funzione intestinale durante le 24 ore precedenti.



Strategie per raccogliere dati sulla funzionalità intestinale:

- Parlare con il personale di reparto, inclusi medici e infermieri.
- Controllare giornalmente le cartelle mediche e infermieristiche, soprattutto per gli eventi registrati durante la notte.
- Partecipare ogni giorno al giro visite o alla riunione di reparto.

10

Variabili

Oltre ai dati demografici, a quelli relativi a procedure e outcomes, verranno raccolti i seguenti dati sulle variabili di confondimento per consentire un'adeguato bilanciamento degli outcomes in base ai fattori di rischio. È stato dimostrato nella letteratura contemporanea che le seguenti variabili possano predire l'ileo post-operatorio dopo chirurgia coloretale (17):

- Score dell'American Society of Anesthesiologists (ASA)
- Co-morbidità cardiorespiratorie e metaboliche (includere patologia polmonare cronica (BPCO), patologia renale cronica (CKD), patologia vascolare periferica (PVD) e diabete mellito)
- Storia di precedenti interventi chirurgici addominali
- Trasfusioni di sangue

11

Follow-up

- I pazienti saranno seguiti per 30 giorni dopo l'intervento chirurgico. Tutti gli eventi relativi agli outcomes secondari verranno raccolti se avvenuti in qualunque momento dal Giorno 0 (giorno dell'intervento) al Giorno 30.
- Non verrà eseguita nessuna deviazione dal normale follow-up in ogni centro. I collaboratori devono essere attivi nell'identificazione dei dati del follow-up, ma ciò dovrebbe essere fatto secondo i limiti del normale follow-up dell'ospedale.

Strategie per il follow-up:

- Controllare regolarmente le cartelle cliniche dei pazienti.
- Partecipare al giro visite giornaliero e alle riunioni di reparto.
- Controllare cartelle cliniche e lettere di dimissione, se dimessi nei 30gg.
- Controllare sistemi elettronici e registri per riammissioni.
- Controllare i registri di pronto soccorso.

12 Campi dati

Saranno raccolti i dati riguardanti il paziente, l'intervento chirurgico, la tecnica operatoria e il periodo post-operatorio. Per massimizzare la completezza della raccolta dati, verranno incluse solo quelle variabili che sono necessarie per aggiustare accuratamente il rischio di confondimento dell'outcome. Senza l'aggiustamento del rischio pre-operatorio, è molto probabile che ci sia un bias nei risultati.

La lista completa dei campi dati si può trovare in Appendice A

13 Analisi dei dati & dimensione del campione

Sono stati consultati esperti statistici per la programmazione dell'analisi dei dati. I dati verranno analizzati usando modelli statistici descrittivi e di regressione, tramite l'utilizzo di SPSS v21.0. Se un'importante fetta di dati per un singolo campo viene persa, è programmato un processo di imputazione usando il metodo Markov Chain Monte Carlo. Non verrà fatto alcun confronto tra chirurghi, ospedali, o Nazioni. Si ipotizza che lo studio arriverà a coinvolgere 150 centri in UK e altri 150 centri in Europa e Australasia. Considerando le cifre recenti fornite dallo UK National Bowel Cancer Audit 2016, si prevede che una media di tre pazienti verrà sottoposta a chirurgia coloretale ogni settimana per ogni centro partecipante. Considerando che ogni centro potrà completare almeno due dei tre periodi di raccolta dati, ci si aspetta un campione di 3500-5000 pazienti.

14 Raccolta dati e Gestione

I dati verranno raccolti e memorizzati online tramite un server protetto: Web Research Electronic Data Capture (REDCap). REDCap permette ai collaboratori di accedere e memorizzare i dati all'interno di un sistema sicuro. È ampiamente utilizzato dalle istituzioni accademiche di tutta Europa e tutte le informazioni salvate sono criptate dal sistema in conformità alle linee guida HIPAA-Security degli Stati Uniti. Il servizio è gestito dall'Università di Birmingham, UK. Ai collaboratori verranno fornite le credenziali per accedere al server di REDCap, permettendo una sicura memorizzazione dei dati sul sistema stesso. Non verrà caricata o memorizzata su REDCap nessuna informazione che possa portare all'identificazione dei pazienti. Tutti i dati anonimi saranno immagazzinati per un totale di tre anni, dopo di che saranno rimossi definitivamente dallo spazio server. Una volta caricati i dati su REDCap, le copie cartacee relative agli stessi devono essere distrutte come rifiuti riservati all'interno del centro.

Printable data proformas can be found on the online study hub

Non sarà possibile memorizzare su REDCap i numeri identificativi dei pazienti (codice ospedaliero). Verrà generato dal sistema un unico 'REDCap ID' per ogni paziente. Se necessario, si potrà mantenere un elenco incrociato di numeri ospedalieri e ID REDCap presso l'ospedale. Questo dovrebbe essere tenuto al sicuro, su di un file criptato in ospedale, protetto da una password del computer.

Su REDCap l'accesso sarà permesso per ogni mini-team. Verrà nominato un collaboratore in ogni mini-team e **solo** quella persona potrà usare le credenziali. Qualora riscontraste problemi relativi all'utilizzo del sistema, siete pregati di inviare una mail a info@eurosurg.org.

15 Registrazione locale del progetto & Gestione dati

Se l'opzione è percorribile, questo progetto deve essere registrato come audit clinico o valutazione del servizio. In alcune Nazioni, può rendersi necessario ottenere l'approvazione formale del Comitato Etico locale. È responsabilità del mini-team di ogni ospedale verificare che lo studio sia registrato nel modo opportuno, secondo i regolamenti locali. Il tutto deve essere supervisionato dal chirurgo strutturato supervisore.

▲ Controlla con il tuo chirurgo supervisore secondo quale modalità debba essere registrato lo studio nel tuo ospedale. Se incontri difficoltà, **chiedi aiuto** al comitato nazionale.

In UK, lo studio può essere registrato come clinical audit o "valutatore di servizio". Il gold standard è basato sulle Linee guida ERAS®, Guidelines for Colonic Surgery, che si possono trovare di seguito (13):

"I farmaci anti-infiammatori non steroidei dovrebbero essere utilizzati come anti-dolorifici di riferimento dopo chirurgia colo-rettale. Sebbene un basso livello di evidenza suggerisca che l'utilizzo di NSAIDs sia correlato al rischio di deiscenza anastomotica, attualmente non esistono evidenze scientifiche tali da sconsigliare l'utilizzo dei NSAIDs"

I collaboratori britannici dovrebbero anche chiedere l'approvazione al loro NHS Caldicott Guardian di fiducia per inviare i dati al sistema REDCap. Nella fase di registrazione dello studio, devono essere chiariti i seguenti punti:

- Tutti i dati raccolti misureranno la pratica corrente.
- Non verrà fatto nessun cambiamento nel normale percorso/ trattamento del paziente.
- Questo è un audit internazionale.

▲ I collaboratori devono completare il modulo di e-learning per la gestione dei dati, che sarà reso disponibile sull' hub del progetto: www.EuroSurg.org o su bit.ly/learn.IMAGINE

È necessario avere la conferma dell'avvenuta registrazione dello studio prima di cominciare la raccolta dati. Gli account REDCap non possono essere attivati finché non viene inviata prova al proprio comitato nazionale di aver registrato con successo lo studio presso il proprio centro.

16 Garanzia di qualità

• Mini-team

Ogni mini-team deve includere tre investigators, di cui almeno uno studente di medicina e uno specializzando/strutturato. Lo studio deve anche essere registrato con un chirurgo strutturato supervisore per ogni ospedale.

• IMAGINE E-learning

Per massimizzare il valore educativo di IMAGINE, e per facilitare la comprensione dei passaggi fondamentali, tutti i collaboratori devono compilare una serie di brevi moduli di e-learning.

Per maggiori informazioni sui mini-team, guardare la Sezione 17.

Verrà emesso un certificato di completamento dei moduli.
I seguenti moduli saranno obbligatori per la partecipazione:

- Organizzazione studio e consenso
- Misure di funzionalità intestinale
- Sistema di classificazione Clavien-Dindo
- Guida per l'utilizzo di REDCap

Moduli su:
bit.ly/
learn.IMAGINE

• **Completezza dei dati**

In seguito alla raccolta dati, solo i dati completi per più del 95% possono essere accettati per l'analisi internazionale. Sfortunatamente, i centri con >5% di campi dati mancanti non possono essere inclusi nello studio e i collaboratori da quei centri dovranno essere eliminati dalla lista dei co-autori della pubblicazione.

▲ Assicurarsi di raccogliere almeno il 95% dei dati prospettici. Se non siete sicuri, **consultate** il vostro comitato nazionale. ▲

• **Validazione**

La validazione dei dati verrà effettuata in cinque ospedali di ogni Paese partecipante. Per i Paesi più piccoli, i requisiti di convalida possono essere concordati con il management group. I validatori dei dati saranno studenti o specializzandi/strutturati che non hanno contribuito all'iniziale raccolta dati.

I validatori sceglieranno un singolo periodo dello studio di 14 giorni in un centro locale da validare e svolgeranno la loro attività dopo che la raccolta sia stata completata. Il validatore manderà un riassunto al management group su quanti dati siano stati raccolti e quali errori si siano verificati durante i periodi di arruolamento. Questi sono i due capitoli della validazione:

○ *Accertamento dei dati*

I validatori identificheranno per proprio conto tutti i pazienti che possono essere scelti per l'inclusione in un periodo di studio di 14 giorni. L'obiettivo per l'acquisizione dei dati è >95%.

○ *Accuratezza dei dati*

I validatori raccoglieranno in modo indipendente i dati di 10 campi correlati all'aggiustamento del rischio e alla misurazione dell'outcome. La selezione dei campi dati sarà riferita solo al validatore. Differenze con i dati originariamente raccolti dal mini-team verranno discusse tra il validatore e il mini-team. L'obiettivo per l'accuratezza della raccolta dati è >98%.

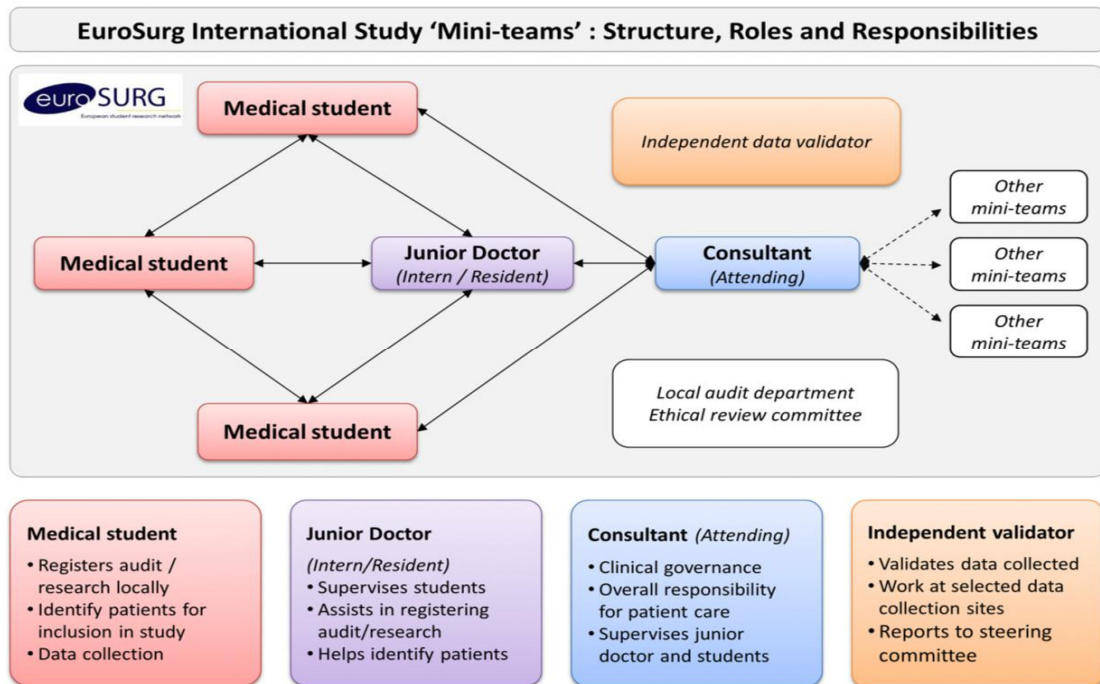
I risultati della validazione dei dati (accertamento e accuratezza dei dati) e il tasso di errori non andranno ad inficiare l'inclusione dei dati nel gruppo in analisi.

17 **Struttura dei gruppi del progetto**

Studenti di medicina e specializzandi/strutturati si occuperanno di promuovere e mandare avanti lo studio, e avranno il supporto del comitato nazionale e la supervisione dei chirurghi strutturati supervisor:

Dettagli sulla
validazione
saranno
disponibili
sull'hub online
dello studio.

- **Management group dello studio:** gruppo di studenti di medicina e specializzandi/strutturati responsabili della stesura del protocollo, recupero e gestione dei dati, analisi e stesura del documento.
- **Rete di comitati Nazionali:** gruppo di studenti di medicina e specializzandi collocati in ogni paese partecipante, responsabili di promuovere lo studio, tradurre il protocollo, aiutare gli studenti nella corretta registrazione e attuare lo studio in ogni centro partecipante.



- **Local leads:** una rete di studenti/specializzandi negli ospedali partecipanti:
 - Responsabili del coordinamento dei mini-teams nel proprio ospedale.
 - Funzione di connessione tra mini-teams e comitato nazionale.
 - Primo punto di contatto con i collaboratori locali.
 - Compito di assicurarsi che i risultati dello studio siano riportati al gruppo di chirurghi in ogni reparto partecipante.
- **Mini-team:** gruppo di tre studenti/specializzandi responsabili della raccolta dati in uno specifico periodo di arruolamento in ogni ospedale:
 - Un mini-team è formato da uno studente di medicina che collabora con uno specializzando/strutturato. Un ulteriore studente o specializzando sarà il terzo componente del gruppo.
 - Ogni mini-team lavorerà con il local lead per far sì che i risultati siano riportati al gruppo di chirurghi del reparto alla fine della raccolta.
- **Chirurgo strutturato supervisore:** ogni mini-team sarà supervisionato da un chirurgo strutturato supervisore. Un unico supervisore può supervisionare più mini-team nello stesso ospedale.

Il supervisore segue la fase di registrazione dello studio e assicura che i collaboratori agiscano in conformità alle linee guida di governo. Deve inoltre assistere la fase di approvazione del comitato etico e facilitare la presentazione dei risultati locali.

18 Authorship

I membri dei mini-team, i chirurghi supervisori, i validatori dei dati, i local lead, i membri del comitato nazionale e il management group dello studio sono eleggibili come co-autori citabili su PubMed. Ci sono alcuni requisiti specifici:

Mini-team

Un massimo di tre collaboratori per la raccolta dati/ follow-up possono essere considerati come autori citabili su 'PubMed'. I validatori di ogni centro sono eleggibili come autori.

I membri di ogni mini-team devono partecipare all'approvazione locale, identificare i pazienti, raccogliere i dati ed effettuare il follow-up, garantendo l'inserimento di >95% dei dati. Sfortunatamente, i centri con >5% di dati mancanti saranno esclusi dall'analisi dei dati e i membri dei mini-team verranno rimossi dalla lista dell'authorship.

Chirurgo supervisore

In linea con le linee guida "International Committee of Medical Journal Editors authorship guidelines", un solo supervisore per centro è eleggibile come co-autore citabile su PubMed **se** rispetta i seguenti criteri:

- (i) Supporta la registrazione locale dello studio.
- (ii) Diffonde informazioni sullo studio ai colleghi consulenti.
- (iii) Favorisce la presentazione dei risultati del proprio centro durante i meetings del proprio dipartimento.

Local lead

Per qualificarsi per l'authorship, il local lead deve reclutare **almeno 2** mini-team nel proprio ospedale. Il numero Massimo di mini-team per ospedale è 3 (uno per ogni periodo di raccolta dati) (Sezione 04: Tempistiche del progetto).

19 Diffusione e Impatto

L'impatto dello studio IMAGINE verrà misurato usando i seguenti criteri:

- Presentazione dei risultati locali al gruppo clinico e alla riunione dei ricercatori locali
- Presentazione dei risultati internazionali alla Sessione di EuroSurg al Congresso ESCP 2018
- Diffusione dei risultati per via accademica e a professionisti nel campo della chirurgia generale o della chirurgia coloretale
- Diffusione dei risultati su riviste specialistiche
- Diffusione dei risultati ai pazienti e ai gruppi di pubblico interesse

Per un esempio di modello per authorship, cercare PubMed con PMID: 27321766

Per ulteriori informazioni, www.ICMJE.org

Appendice A: Campi dati richiesti

Dati preoperatori		
1	Età	[Anni]
2	Sesso	Maschio, Femmina
3	Score ASA	I, II, III, IV, V
4	Stato fumatore	Fumatore, Non-fumatore
5	Indice massa corporea (BMI)	Sottopeso (<18.5); Normopeso (18.5-24.9); Sovrappeso (25-29.9); Obeso (30+)
6	Storia di chirurgia addominale	Si, No
7	Stomia addominale preesistente	Si – colostomia, Si – ileostomia, No stomia
8a	Storia di cardiopatia ischemica	Si, No
8b	Storia di patologia vascolare periferica	Si, No
8c	Storia di broncopneumopatia cronica (BPCO)	Si, No
8d	Diabete mellito	Si (in terapia con insulina), Si (esercizio/dieta), No
9	Somministrazione preoperatoria di ACEi/ARB	Si, No
Dati operatori		
10	Patologia sottostante/indicazione	Neoplasia, Malattia infiammatoria intestinale, Malattia diverticolare, altre patologia benigne
11	Approccio operativo	Open, Laparoscopico, Robotico Convertito
12	Operazione primaria eseguita	Guardare Appendice B
13	Confezionamento di nuova stomia	Si – colostomia, Si – ileostomia, No stomia
Dati postoperatori giornalieri (Dati raccolti ogni giorno fino a 10 giorni)		
14	Canalizzazione (Giorni POD 1-10) Almeno una evacuazione da retto o stomia	Si, No
15	Vomito (Giorni POD 1-10) Almeno un episodio di vomito in 24 ore	Si, No
16	Tolleranza orale (Giorni POD 1-10) Registrare il migliore stato al giorni	Si– <i>Dieta solida (inclusa leggera)</i> , Si– <i>solo liquida</i> , No
17	Sondino nasogastrico in situ (POD 1-10) Per drenaggio (non alimentazinoe)	Si, No
Dati postoperatori una sola volta		
18a	Somministrazione di NSAID nei POD 1-3	Basse dosi, Alte dosi, No - Vedi Appendice B
18b	Somministrazione di NSAID nei POD 4-7	Basse dosi, Alte dosi, No - Vedi Appendice B
19a	Somministrazione oppioidi nei POD 1-3	Si – <i>forti</i> , Si – <i>deboli</i> , No - Vedi Appendice B
19b	Somministrazione oppioidi nei POD 4-7	Si – <i>forti</i> , Si – <i>deboli</i> , No - Vedi Appendix B
20	Analgesia aggiuntiva nel postoperative nei POD 1-10	Catetere epidurale, Pompa di analgesia gestita dal paziente, Catetere di analgesia a livello di ferita, No
21	Chewing gum postoperatorio nei POD 1-10	Si, No
22	Antagonista oppioide-Mu postoperatorio nei POD 1-10	Si, No - Vedi Appendice B
23	Uso pro-cinetici postoperatori nei POD 1-10	Si, No - Vedi Appendix B
24	Transfusione di RBC nei POD 1-10	Si, No
Outcome dei dati		
25a	Deiscenza anastomotica Diagnosi radiologica o intra-operatoria	Si, No
25b	<i>Se si, POD della diagnosi</i>	[valore]
26	Raccolta intra-addominale/pelvica Diagnosi radiologica o chirurgica	Si, No

27	Broncopolmonite Diagnosi radiologica	Si, No
28	Proteina C-reattiva (PCR) <i>Valore più alto registrato tra POD1-3</i>	[valore]
29a	Creatinina più recente pre-operatoria	[valore]
29b	Creatinina (ogni giorno per i giorni 1-7)	[valore]
30	Durata ricovero (giorni)	[valore]
31	Riammissione a 30 giorni	Si, No
32	Più alto grado Clavien-Dindo	I, II, III, IV, V

Appendice B: Procedure & Descrizione dei farmaci

Le seguenti procedure devono essere incluse:

- Resezione ileocolica
- Emicolectomia destra
- Emicolectomia destra estesa al trasverso
- Resezione del colon trasverso
- Emicolectomia sinistra
- Sigmoidectomia (inclusa Hartmann)
- Colectomia sub-totale
- Colectomia totale
- Pan-proctocolectomia
- Chiusura di stomia*

*includere ileostomia e colostomia

Farmaci pro-cinetici inclusi:

- Metoclopramide
- Bisocodyl
- Agonisti ghrelin (ipramorelin, ulimorelin)
- Eritromicina
- gastrograffin
- mosapride
- Ossido di magnesio
- colina citrato

Farmaci antagonisti-mu inclusi:

- Alvimopan
- Metilnaltrexone
- Naloxegol

Comuni dosaggi dei NSAID:

Possono essere somministrati per via orale, rettale, endovena, intramuscolo o sottocute.

Tipo NSAID	Bassa Dose	Alta Dose
Diclofenac	< 100mg /die	≥ 100mg /die
Ibuprofene	<1200mg /die	≥ 1200mg /die
Naproxen	<750mg /die	≥ 750mg /die
Celecoxib	<200mg /die	≥ 400mg /die
Rofecoxib	<12.5mg /die	≥ 25mg /die
Altri– Guarda qui:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42997/	

Potenza oppioidi:

Questi possono essere somministrati per via orale, rettale, endovena, intramuscolo o sottocute.

Oppioidi forti		Oppioidi deboli
Morfina	Alfentanil	Codeina
Diamorfina	Fentanyl	Diidrocodeina
Ossicodone	Idromorfone	Tramadolo
Buprenorfina		

Appendice C: Sistema di classificazione Clavien-Dindo

Gli eventi avversi post-operatori possono essere suddivisi in fallimento del trattamento, sequele e complicanze. **Il fallimento del trattamento** avviene quando l'operazione chirurgica fallisce nel suo intento di dare beneficio al paziente; per esempio, persistenza del dolore dopo colecistectomia laparoscopica o recidiva di tumore dopo chirurgia. **Le sequele** sono conseguenze conosciute di una specifica procedura; per esempio, malassorbimento intestinale dopo resezione intestinale o deficit immunologico dopo splenectomia. Ogni deviazione dal normale percorso post-operatorio che abbia un effetto avverso sul paziente e che non sia fallimento del trattamento o sequela, è una **complicanza**.

Nella classificazione di Clavien-Dindo, il fattore determinante la severità della complicanza è il trattamento richiesto per risolvere la stessa. Di conseguenza, una determinata complicanza può essere classificata in modo diverso a seconda di come è stata gestita. Per esempio, la deiscenza anastomotica può essere trattata solo con antibiotici se è contenuta (grado II) o può richiedere una nuova operazione sotto anestesia (grado III).

Altre considerazioni:

- Le complicanze intra-operatorie non sono considerate tali, a meno che non abbiamo effetti negativi sul post-operatorio del paziente. L'unica eccezione è **la morte intra-operatoria**; essa è classificata come grado V.
- **Tutti gli eventi avversi post-operatori** sono inclusi, anche quando non c'è una diretta relazione con la chirurgia.
- **Tutti gli eventi avversi accaduti durante il follow-up** (30 giorni) sono inclusi, anche se accaduti dopo la dimissione.
- **Le procedure diagnostiche** non sono incluse. Per esempio, una EGDS diagnostica per identificare la fonte di un sanguinamento senza intervento non sarà considerata una complicanza, ma una EGDS terapeutica con clip di un vaso sanguinante sarà considerata complicanza di grado III. Poiché le **laparotomie esplorative negative** sono considerate procedure diagnostiche, non devono essere registrate come complicazioni.

Grado	Definizione (esempi elencati in corsivo)
I	<p>Ogni deviazione dal normale percorso post-operatorio senza necessità di intervento farmacologico (oltre al “regime terapeutico permesso”), chirurgico, endoscopico o radiologico.</p> <p>Regimi terapeutici permessi: farmaci selezionati (antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici e soluzioni elettrolitiche), fisioterapia e apertura di ferite infette ma senza uso di antibiotici.</p> <p><i>Esempi: ipokaliemia trattata con K; nausea trattata con antiemetico; insufficienza renale acuta trattata con fluidi endovena.</i></p>
II	<p>Necessità di trattamento farmacologico diverso da quelli utilizzati nelle Complicanze di grado I. Trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale totale sono inclusi</p> <p><i>Esempi: Infezione del sito chirurgico trattata con ATB; infarto miocardico trattato con farmaci; trombosi venosa profonda trattata con enoxaparina; polmonite o infezione tratto urinario trattata con ATB; trasfusione di sangue per anemia.</i></p>
III	<p>Necessità di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico</p> <p><i>Esempi: endoscopia terapeutica (non include procedure diagnostiche); procedure interventistiche radiologiche, reintervento</i></p>
IV	<p>Complicanze che richiedono manovre salvavita, complicanze neurologiche Compresse emorragie cerebrali e ictus (esclusi i TIA).</p> <p><i>Esempi: disfunzione singola o multiorgano che richiede manovre salvavita, e.g. polmonite con ventilazione assistita, IRA con dialisi; ictus.</i></p>
V	<p>Morte del paziente</p>

Appendice D: Passaggi chiave per l'inclusione del proprio centro

- Contatta il **local lead** per partecipare allo studio nel centro prescelto. Ti metterà in contatto con gli altri studenti di medicina interessati e specializzandi del centro.
- Forma il **mini-team** con **al massimo tre membri**. Se possibile uno **studente di medicina** dovrebbe coordinare il team e guidare la registrazione dello studio e la raccolta dati. Dovranno essere supportati da almeno uno specializzando/medico motivato a prendere parte allo studio.
- Scegli **un periodo di raccolta dati di 14 giorni** tra i periodi disponibili. Più team di studenti possono partecipare per ogni centro, raccogliendo dati in periodi diversi. Lo stesso mini-team può raccogliere dati in più periodi se ne ha la possibilità/capacità.
- Accertati di avere **l'approvazione formale dello studio** dal tuo ospedale secondo le regole locali.
 - Questo deve esser fatto prima di cominciare la raccolta dati. I collaboratori Inglesi devono avere l'approvazione del NHS Trust's Caldicott Guardian per caricare i dati su REDCap. I collaboratori non-UK devono contattare il proprio comitato nazionale sui processi di approvazione specifici del proprio paese.
 - Assicurarsi che il centro sappia che questo è uno studio **internazionale** e che i dati verranno caricati su **REDCap**. Per maggiori dettagli su REDCap e sulla sicurezza dei dati, guardare la Sezione 12 del protocollo dello studio. **Nessun cambiamento** dal normale follow-up deve essere effettuato.

È essenziale iniziare il processo immediatamente; l'approvazione può impiegare fino a 2-3 mesi. Se hai difficoltà o non sei sicuro di ciò che è necessario contatta il local lead, il chirurgo supervisore, o il comitato nazionale.

- Una volta che lo studio è registrato, informa il comitato nazionale. Le credenziali REDCap non saranno comunicate fino all'avvenuta registrazione dello studio.
- Chiedi al chirurgo supervisore di completare il questionario centro-specifico. Si tratta di una breve indagine relativa alla presenza di protocolli di recupero avanzati nel tuo centro e saranno necessari meno di 5 minuti per completarlo.
- Completa l'e-learning di IMAGINE, compresi i moduli su: Gestione dei data, Sistema di classificazione Clavien-Dindo, Misurazione della funzionalità intestinale e Guida dell'utente REDCap. Questi sono obbligatori e creeranno un certificato alla conclusione del tutto. I moduli si possono trovare su: bit.ly/learn.IMAGINE

- Organizza **l'incontro** con gli altri membri del mini-team, inclusi gli specializzandi/strutturati e, se possibile, il chirurgo supervisore. Se possibile incontra anche il **mini-team precedente** nel tuo centro. Ti forniranno suggerimenti importanti su come lavorare bene. Nel tuo mini-team metti d'accordo in anticipo su chi sarà responsabile di ogni passaggio del progetto, e.g. identificare i pazienti, raccogliere i dati generali, completare il follow-up, inserire i dati su REDCap. Parlate di come identificare i pazienti e raccogliere i dati richiesti e sarebbe molto utile se il consulente fosse presente a offrire una guida su come fare.
- **Identificare tutti** i pazienti che rientrano nei **criteri di inclusione** nel periodo di 14 giorni scelto.
- Raccogli i dati sulla funzionalità intestinale giornalmente per i primi 10 giorni (a meno che il paziente non sia dimesso prima dei 10 giorni post-operatori – In alcuni centri, sarà così per la maggior parte dei casi).
- **Follow-up** per le informazioni sulle complicanze per un **periodo di 30 giorni post-operatori**. Questo studio è **prospettico**, quindi non devi aspettare la fine del periodo post-operatorio per il follow-up dei pazienti. Discuti con il consulente/supervisore la modalità migliore per seguire i pazienti nel follow-up, poichè questa può variare in ogni centro.
- Assicurati che tutti i dati siano stati caricati nel sistema **REDCap** e che tutti i campi siano stati completati, evitando che ci siano **dati mancanti**. Se più del 5% dei pazienti del tuo centro ha i dati incompleti, il tuo centro non potrà essere incluso e il tuo nome dovrà essere rimosso dalla lista degli autori.
- Dopo aver completato la raccolta dati nel tuo centro, **presenta** i risultati ai membri del tuo reparto di chirurgia.

Appendice E: Glossario

- AAA Aneurisma Aorta Addominale
- ASA American Society of Anaesthesiologists
- BMI Indice Massa Corporea
- PCR Proteina C reattiva
- CV Curriculum Vitae
- ERAS Enhanced recovery after surgery
- ESCP European Society of Coloproctologists
- GI-2 (A composite outcome for *Gastrointestinal Recovery*)
- EV endovena
- KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes
- NG nasogastrico
- NZ Nuova Zelanda
- NHS National Health Service (UK)
- NSAID Farmaci Anti-infiammatori non-steroidi (FANS)
- OGD oesofagoduodenoscopia
- PCA patient-controlled analgesia
- POD Postoperative day
- POI Postoperative ileus
- RACS Royal Australasian College of Surgeons
- RBC Red Blood Cells
- RCT randomised controlled trial
- REDCap Research Electronic Data Capture
- SPSS Statistical Package for the Social Sciences
- TAMIS Transanal minimally invasive surgery
- TEMS Transanal endoscopic microsurgery
- UK United Kingdom
- US Stati Uniti

Appendice F: Bibliografia

1. EuroSurg Collaborative. EuroSurg: a new European student-driven research network in surgery. *Colorectal Dis.* 2016 18:214-5
2. Bhangu A. Kolia AG. Pinkney T. et al. Surgical research collaboratives in the UK. *Lancet.* 2013;382(9898):1091-2.
3. STARSurg Collaborative. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2014;101:1413-23.
4. STARSurg Collaborative. Multicentre prospective cohort study of body mass index and postoperative complications following gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2016;103:1157-72.
5. Chapman SJ. Glasbey JC. Kelly M. et al. Promoting research and audit at medical school: evaluating the educational impact of participation in a student-led national collaborative study. *BMC Med Educ.* 2015;15:47.
6. Scarborough JE. Schumacher J. Kent KC. et al. Associations of Specific Postoperative Complications With Outcomes After Elective Colon Resection: A Procedure-Targeted Approach Toward Surgical Quality Improvement. *JAMA Surg* 2016;7:e164681.
7. Iyer S. Saunders WB. Stemkowski S. Economic burden of postoperative ileus associated with colectomy in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009 15:485–94.
8. Short V. Herbert G. Perry R.. et al. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 20: CD006506
9. Kranke P. Jokinen J. Pace NL. et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Databases Syst Rev* 2015;16:CD009642.
10. Sim R. Cheong DM. Wong KS. et al. Prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of pre- and postoperative administration of a COX-2-specific inhibitor as opioid-sparing analgesia in major colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007;9:52-60.
11. Wattchow DA. De Fontgalland D. Bampton PA. et al. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery - a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:987-98.
12. Paulasir S. Kaoutzanis C. Welch KB. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Do They Increase the Risk of Anastomotic Leaks Following Colorectal Operations? *Dis Colon Rectum* 2015;58:870-878.
13. Gustafsson UO. Scott MJ. Schwent W. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37:259-84.
14. van Bree SHW, Bemelman WA, Hollman MW. et al. Identification of Clinical Outcome Measures for Recovery of Gastrointestinal Motility in Postoperative Ileus. *Ann Surg* 2014;259:708–714.
15. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2): 187-196.
16. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 1):1–138.
17. Wolthuis AM. Bislenghi G. Lambrecht M. et al. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal resection. *Int J Surg Dis* 2017;32:883-890.