

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliaRy pancreAtitis (**MANCTRA-1**).
Sinossi dello Studio.

Sinossi dello Studio – Italia

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute
biliaRy pancreAtitis (**MANCTRA-1**)

ClinicalTrials.Gov ID Number: NCT04747990



The World Society of Emergency Surgery



SICE
Società Italiana
di Chirurgia Endoscopica
e Nuove Tecnologie



American College of Surgeons - Italy Chapter



Associazione Chirurghi Italiani in Europa



@it_surg

www.itsurg.org

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliarY pancreAtitis (**MANCTRA-1**).
Sinossi dello Studio.

Disegno dello Studio: retrospettivo osservazionale, multicentrico, non interventistico, no profit.

Centro Promotore: UOC Chirurgia d'Urgenza, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU-Cagliari
(Direttore: Prof. Adolfo Pisanu)

Centro Coordinatore Internazionale: UOC Chirurgia d'Urgenza, Policlinico Universitario di
Monserrato, AOU-Cagliari (Direttore: Prof. Adolfo Pisanu)

Col supporto scientifico di:

World Society of Emergency Surgery (WSES)

Italian Society of Endoscopic Surgery and new technologies (SICE)

American College of Surgeons (ACS) Italy Chapter

Association of Italian Surgeons in Europe (ACIE)

Italian Surgical Research Group (ItSurg)

“Mario Negri” Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy.

Principal Investigator

Dr. Mauro Podda, M.D.

UOC Chirurgia d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Policlinico Duilio Casula, Cagliari, Italy.

mauropodda@ymail.com

Co-Principal Investigator

Adolfo Pisanu, MD. Ph.D.

UOC Chirurgia d'Urgenza (Direttore), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Revisore esterno del Protocollo

Chiara Gerardi, Ph.D. Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Centro di Politiche
Regolatorie del Farmaco, Milano, Italia.

Membri del Comitato di coordinamento dello Studio

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliarY pancreAtitis (**MANCTRA-1**).
Sinossi dello Studio.

Federico Coccolini, MD. General, Emergency and Trauma Surgery, Pisa University Hospital, Pisa, Italy.

Salomone di Saverio, MD. Ph.D. Department of Surgery, University Hospital of Varese, Varese, Italy.

Gianluca Pellino, MD. Ph.D. Università degli Studi della Campania 'Luigi Vanvitelli', Naples, Italy and Colorectal Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Francesco Pata, MD. General Surgery Unit, Nicola Giannettasio Hospital, Corigliano-Rossano, Italy.

Benedetto Ielpo, MD. Ph.D. HPB Surgery Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

Francesco Viridis, MD. Trauma and Acute Care Surgery Unit, Niguarda Ca Granda Hospital, Milan, Italy.

Dimitrios Damaskos, MD. Department of Upper GI Surgery, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK.

Stavros Gourgiotis, MD. Ph.D. Department of Surgery, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University, UK.

Gaetano Poillucci, MD. Department of General and Specialized Surgery "Paride Stefanini", Policlinico Universitario Umberto I, La Sapienza University, Rome, Italy.

Daniela Pacella. University of Naples Federico II, Department of Public Health, Naples, Italy.

Kumar Jayant, MD. Department of Surgery, Transplant Division, University of Chicago, Chicago, IL, USA.

Ferdinando Agresta, MD. Department of Surgery, Vittorio Veneto Civil Hospital, Vittorio Veneto, Italy.

Massimo Sartelli, MD. Department of Surgery, Macerata Hospital, Italy.

Ari Leppaniemi, MD. Ph.D. Department of Abdominal Surgery, Abdominal Center, University of Helsinki and Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland.

Fausto Catena, MD. Ph.D. Emergency and Trauma Surgery Department, Maggiore Hospital of Parma, Parma, Italy.

Introduzione

La pancreatite acuta è una malattia infiammatoria del pancreas, più comunemente causata dai calcoli

coMpliance with evidence-based clinical guidelines in the management of acute biliary pancreatitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

biliari o dall'abuso di alcol. Essa rappresenta una sfida terapeutico-assistenziale che grava sui sistemi sanitari di tutti i Paesi in modo significativo. L'incidenza della pancreatite acuta varia globalmente da 5 a 30 casi per 100.000 abitanti/anno, ed è dimostrato che l'incidenza sia in costante aumento negli ultimi anni. Il tasso complessivo di mortalità per pancreatite acuta è di circa il 5%, ma è nettamente più elevato per gli stadi più gravi della malattia. Nella maggior parte dei casi (80%), l'esito della pancreatite acuta è rapidamente favorevole. Tuttavia, la pancreatite necrotizzante, che può svilupparsi fino al 20% dei casi, è associata a tassi significativi di insufficienza d'organo in fase precoce (38%), richiede un qualche tipo di intervento chirurgico/endoscopico (38%) e può portare a morte in circa il 15% dei casi.

Negli Stati Uniti, la pancreatite acuta è una delle principali cause di cure ospedaliere tra le malattie gastrointestinali: più di 270.000 pazienti vengono ospedalizzati per pancreatite acuta ogni anno, per un costo complessivo di oltre 2,5 miliardi di dollari. In Europa, l'incidenza della malattia nel Regno Unito è stimata in 15-42 casi per 100.000/anno e aumenta del 2,7% ogni anno.

Nonostante la pubblicazione di linee guida basate sull'evidenza per la gestione della pancreatite acuta biliare, la compliance clinica alle raccomandazioni è scarsa. Audit sul management clinico della pancreatite acuta biliare sono stati eseguiti in Italia, Germania, Francia e Inghilterra, con risultati piuttosto preoccupanti. In questi audit, il tipo di trattamento adottato per i pazienti con pancreatite acuta biliare differiva sostanzialmente dalle raccomandazioni. Ad esempio, meno del 15% dei chirurghi tedeschi ha dichiarato di aver seguito rigorosamente tutte le raccomandazioni incluse nelle linee guida, mentre il 25,8% dei pazienti in UK non ha ricevuto un trattamento definitivo per la pancreatite biliare entro 1 anno dal primo ricovero. Questi risultati supportano l'opinione che la sola pubblicazione di linee guida sviluppate e approvate a livello nazionale o internazionale non sia sufficiente per modificare la pratica clinica quotidiana e solleva la questione di come diffondere al meglio le raccomandazioni delle linee guida. Inoltre, nel 2020, la diffusione del virus SARS-CoV2 ha rappresentato una pandemia che ha avuto un profondo impatto anche sulla comunità chirurgica. Ci sono molti modi attraverso i quali lo scoppio della pandemia Covid-19 potrebbe aver influenzato la pratica clinica quotidiana per i pazienti con pancreatite acuta biliare portando anche ad una più rilevante mancata aderenza alle raccomandazioni provenienti dalle linee guida, in particolare quelle riguardanti il trattamento precoce e definitivo con colecistectomia o ERCP e sfinterotomia. Prima di

coMpliance with evidence-based clinical guidelines in the management of acute biliary pancreatitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

tutto, la raccomandazione di posticipare tutte le procedure endoscopiche non urgenti durante il picco della pandemia. In secondo luogo, la raccomandazione di trattare in modo conservativo condizioni infiammatorie come la colecistite acuta e l'appendicite acuta, ove possibile.

Poiché la compliance clinica con le raccomandazioni sulla pancreatite acuta biliare è scarsa e l'impatto dell'implementazione delle linee guida non è stato ben studiato su base globale, abbiamo avviato lo studio MANCTRA-1 con l'obiettivo di dimostrare le aree in cui esiste attualmente un'implementazione sub-ottimale delle linee guida sulla pancreatite acuta biliare.

L'obiettivo principale dello studio è valutare quali elementi delle attuali linee guida, se ignorati, sono correlati con esiti clinici negativi in base alle diverse presentazioni cliniche della malattia.

Il MANCTRA-1 potrà dunque identificare una serie di punti da considerare per il miglioramento della qualità delle cure dei pazienti con pancreatite biliare, e fornire le basi per l'introduzione di una serie di *bundles* da mettere in pratica nei prossimi anni.

Razionale dello studio

Nonostante le diverse linee guida basate sull'evidenza per la gestione della pancreatite acuta biliare, gli studi in questo campo hanno identificato discrepanze significative tra le raccomandazioni basate sull'evidenza e la pratica clinica quotidiana.

Si ritiene che le linee guida cliniche aiutino a diminuire la variabilità nella pratica clinica quotidiana, che possano fornire una base razionale per la centralizzazione dei pazienti con quadri clinici complessi, e che aiutino a ridurre l'incertezza nella gestione di alcune patologie. Le linee guida cliniche forniscono anche una base per la formazione medica continua e possono migliorare il controllo dei costi sanitari.

Tuttavia, il valore delle linee guida nazionali e/o internazionali dipende in larga misura da una strategia per la loro attuazione.

Sebbene siano state pubblicate diverse linee guida per la gestione del paziente con pancreatite acuta biliare, la compliance a queste è stata in genere insoddisfacente, con la segnalazione di diverse carenze e mancanza di standardizzazione della gestione della pancreatite acuta in tutto il mondo.

Le divergenze tra la pratica clinica quotidiana e le linee guida più comunemente riportate includono le indicazioni per la TC, la necessità e la tempistica del supporto nutrizionale artificiale, le indicazioni all'uso degli antibiotici e la gestione chirurgica/endoscopica della pancreatite acuta biliare.

coMpliance with evidence-based clinical guidelines in the management of acute biliary pancreatitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

Attraverso un'analisi retrospettiva multicentrica internazionale su larga scala, il MANCTRA-1 può identificare una serie di deficit clinici e, attraverso la loro analisi, condurre al miglioramento della qualità delle cure. Lo studio si propone di riassumere le principali aree di assistenza sub-ottimale a causa della mancanza di conformità con le attuali linee guida, per fornire la base per l'introduzione di una serie di *bundles* nella gestione dei pazienti affetti da pancreatite acuta biliare da implementare nei prossimi anni.

Scopo dello studio

Poiché la compliance clinica con le raccomandazioni sulla pancreatite acuta biliare è scarsa, e l'impatto dell'implementazione delle linee guida non è stato ancora studiato a livello globale, abbiamo avviato lo studio MANCTRA-1 con l'intento di dimostrare le aree in cui vi è attualmente un'implementazione non ottimale delle attuali linee guida sulla pancreatite acuta biliare.

Inoltre, è noto che durante la pandemia da Covid-19, la tendenza a ignorare le raccomandazioni delle linee guida è stata più marcata. Lo studio si propone dunque di investigare se l'assistenza ai pazienti affetti da pancreatite acuta durante la pandemia da Covid-19 sia risultata in un tasso più elevato di esiti negativi rispetto ai periodi non pandemici a causa della mancanza di conformità alle linee guida.

Obiettivo primario

Valutare quali elementi delle attuali linee guida sulla pancreatite acuta biliare, se disattesi, sono correlati con esiti clinici negativi in base alle diverse presentazioni cliniche della malattia

Obiettivi secondari

- 1) Valutare la compliance dei chirurghi di tutto il mondo alle linee guida internazionali più aggiornate sulla pancreatite acuta biliare
- 2) Valutare la pratica medica e chirurgica nella gestione della pancreatite acuta biliare durante i periodi non pandemico (2019) e pandemico da Covid-19 (2020)
- 3) Studiare gli outcomes dei pazienti affetti da pancreatite acuta biliare durante i due periodi di studio

coMpliance with evidence-based clinical guidelines in the management of acute biliary pancreatitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

Outcomes primari

- 1) Mortalità a 30 giorni: valutata nel numero di pazienti affetti da pancreatite acuta biliare deceduti durante il periodo non pandemico (2019) e il periodo pandemico Covid-19 (2020)
- 2) Morbilità a 30 giorni: valutata nel numero di pazienti affetti da pancreatite acuta biliare che hanno manifestato qualsiasi tipo di complicanza correlata alla malattia entro 30 giorni dal ricovero ospedaliero durante il periodo non pandemico (2019) e il periodo pandemico Covid-19 (2020)

Outcomes secondari

- 1) Rate di trattamento definitivo precoce nel 2019 rispetto al 2020: definito come trattamento secondo le attuali linee guida (colecistectomia o ERCP con sfinterotomia endoscopica durante lo stesso ricovero ospedaliero o entro 2 settimane dalla dimissione)
- 2) Rate di re-ricovero ospedaliero a 30 giorni nel 2019 rispetto al 2020: definita come riammissione ospedaliera entro 30 giorni dalla dimissione per pancreatite acuta biliare ricorrente in attesa di colecistectomia di intervalli o a causa di complicanze post-colecistectomia
- 3) Fattori predittivi di morbidità e mortalità nei pazienti con pancreatite acuta biliare

La compliance dei chirurghi alle linee guida internazionali più aggiornate sulla pancreatite acuta biliare sarà valutata attraverso l'analisi delle seguenti condotte clinico-terapeutiche:

- 1) Utilizzo sistematico degli score clinici per la diagnosi e il grado di gravità della pancreatite acuta biliare
- 2) Uso del dosaggio della lipasi (per la diagnosi) e della PCR (per la classificazione della gravità) durante il work-up diagnostico
- 3) Uso dell'ecografia, della TC, della Colangio-RM e dell'ecografia endoscopica (EUS) nel modo e nei tempi corretti
- 4) Uso della CPRE precoce e sfinterotomia in caso di colangite e/o coledocolitiasi
- 5) Uso del drenaggio percutaneo e/o endoscopico in caso di pseudocisti o necrosi infetta
- 6) Tempistica corretta dell'eventuale necrosectomia chirurgica
- 7) Tempistica corretta della eventuale re-laparotomia in caso di strategie di addome aperto
- 8) Corretto utilizzo di antibiotici /antimicotici

coMpliA nce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliar y pancreAtitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

- 9) Utilizzo della nutrizione enterale precoce in caso di impossibilità all'alimentazione orale
- 10) Ricorso a strategie di trattamento definitivo precoce, tra cui colecistectomia e/o ERCP e sfinterotomia

Disegno dello studio

Lo studio MANCTRA-1 (coMpliA nce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliar y pancreAtitis) è uno studio di coorte retrospettivo multicentrico internazionale, non-interventistico, no-profit, che ha come scopo quello di valutare gli outcomes dei pazienti ricoverati in ospedale con diagnosi di pancreatite acuta biliare e la compliance dei chirurghi di tutto il mondo alle più aggiornate linee guida internazionali. Lo studio confronta i dati raccolti nel 2019 (periodo pre-pandemico) con quelli del 2020 (periodo pandemico Covid-19).

Popolazione oggetto dello studio

Pazienti ricoverati con diagnosi clinica e radiologica di pancreatite acuta biliare (con e senza colecistite concomitante) tra il 01/01/2019 e il 31/12/2020. I dati dei pazienti saranno analizzati retrospettivamente e saranno valutate le caratteristiche demografiche, lo stato di comorbilità, i risultati clinici e radiologici, le strategie di trattamento, la morbilità e la mortalità a 30 giorni.

Criteri di inclusione

Pazienti di entrambi i sessi, di età ≥ 16 anni, ricoverati in uno qualsiasi dei reparti chirurgici partecipanti e/o dei reparti di medicina interna o gastroenterologia per pancreatite acuta biliare nel 2019 e 2020.

Criteri di esclusione

Pazienti con pancreatite acuta di eziologia diversa dai calcoli biliari; Pazienti in gravidanza.

Periodo dello studio

Il periodo pre-pandemia (baseline) decorre dal 01/01/2019 al 31/12/2019. Il periodo di pandemia Covid-19 decorre dal 01/01/2020 al 31/12/2020. I dati verranno inseriti nel database dal 01/04/2021 al

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliarY pancreAtitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

31/08/2021.

Raccolta dati

Non verranno registrati dati identificativi del paziente (nome, data di nascita, indirizzo, numero di telefono, ecc.). Tutti i dati epidemiologici, clinici e relativi alla terapia medica e chirurgica saranno raccolti su un CFR che potrà essere completato accedendo a un sistema di dati protetto. Il link per accedere al completamento del CFR verrà inviato via e-mail a una sola persona di contatto (Local Lead) di ogni centro partecipante. Il Local Lead di ogni centro partecipante condividerà il link protetto con uno/due collaboratori dello studio a livello locale. Nessun dato identificativo dei pazienti sarà trasmesso.

Esperti statistici si occuperanno di programmare l'analisi dei dati dello studio. I dati verranno analizzati usando modelli statistici descrittivi e di regressione con il software SPSSv21.0.

Dimensione minima del campione

Gli studi sulla pancreatite acuta biliare hanno rilevato un tasso di mortalità di circa il 10%. I pazienti con pancreatite acuta biliare tendono ad avere una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con pancreatite alcolica.

Il calcolo della potenza statistica (sealedenvelope.com) ha stimato che un minimo di 200 pazienti per gruppo (2019 vs. 2020) produrrebbe una potenza di 0,80 (1-β) per stabilire se i cambiamenti nella strategia terapeutica per i pazienti con pancreatite acuta biliare durante la pandemia Covid-19 hanno avuto un impatto sulla mortalità complessiva utilizzando un livello di significatività unilaterale α di 0,05 (5%).

Analisi statistica

Le variabili dicotomiche saranno espresse come numeri e percentuali, mentre le variabili continue saranno espresse come media e SD, o mediana e IQR. Il test *t* di Student o ANOVA verranno utilizzati per il confronto di variabili continue tra i gruppi. Il test *chi quadrato* o il test di Fisher, a seconda dei casi, verrà utilizzato per l'analisi delle variabili categoriche. Modelli di regressione logistica verranno utilizzati per indagare atteggiamenti clinici, reperti semeiologici, di laboratorio e radiologi predittivi di

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliarY pancreAtitis (**MANCTRA-1**).
Sinossi dello Studio.

morbilità e mortalità. Un valore di $P < 0,05$ sarà considerato statisticamente significativo.

Aspetti etici

Il MANCTRA-1 è uno studio osservazionale retrospettivo, che non prevede alcuna condotta atta a cambiare o modificare la pratica clinica attuata nei centri partecipanti per la cura dei pazienti con pancreatite acuta biliare. Questo studio sarà condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di buona condotta clinica. Ogni centro clinico che parteciperà allo studio sarà responsabile dell'approvazione del Comitato Etico a seconda della politica locale per gli studi osservazionali e non interventistici. Tutti i chirurghi coinvolti nel reclutamento dei pazienti saranno inclusi nell'authorship delle pubblicazioni derivanti dalla ricerca, secondo il modello del Collaborative Working Group. Tutti i collaboratori verranno inclusi come autori e citati su PubMed.

Politica di pubblicazione

I dati saranno pubblicati come pool di tutte le unità chirurgiche partecipanti. I dati emersi dallo studio MANCTRA-1 saranno pubblicati indipendentemente dai risultati. I risultati saranno pubblicati su ClinicalTrials.Gov e ogni manoscritto generato sulla base del registro sarà diffuso a tutti i centri partecipanti prima della pubblicazione finale.

Problemi di sicurezza e costi aggiuntivi

Nessuna problematica di sicurezza rilevata. Lo studio non prevede costi aggiuntivi e non sarà condotta alcuna indagine di tipo laboratoristico, radiologico o di trattamento chirurgico e/o endoscopico rispetto a quelle normalmente utilizzate in ogni centro partecipante per il trattamento della pancreatite acuta biliare.

Consenso informato

Essendo il disegno dello studio di tipo osservazione retrospettivo, lo studio MANCTRA-1 non è atto a cambiare o modificare le usuali pratiche cliniche dei centri partecipanti. Sarà responsabilità di ogni Local Lead seguire il processo di approvazione. Lo studio MANCTRA-1 è considerato nel Regno Unito, in Spagna e negli Stati Uniti un Audit, e trattando dati anonimi non richiede né un'approvazione

coMpliAnce with evideNce-based cliniCal guidelines in the managemenT of acute biliarY pancreAtitis (MANCTRA-1).
Sinossi dello Studio.

formale da parte di un Comitato Etico, né un consenso informato. Tuttavia, se richiesto dai Comitati Etici in Italia, un consenso informato in Lingua italiana è stato elaborato ed è disponibile all'uso. In tal caso, i Local Lead di ogni centro partecipante si occuperanno di convocare i pazienti dimessi per l'acquisizione del Consenso.

Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto alcuna sovvenzione specifica da agenzie di finanziamento nei settori pubblico, commerciale o no-profit.

Aspetti assicurativi

Non applicabile.