

IBD AUDIT FERTILITY & PREGNANCY (FertilIBD) – STUDY PROTOCOL

Study Title: “An audit on fertility and pregnancy after surgery for IBD”

Titolo Italiano: “Audit su fertilità e gravidanza dopo chirurgia per Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali”

A. Comitato Promotore

Il comitato promotore intende effettuare uno studio retrospettivo osservazionale collezionando dati da diversi centri con expertise in malattie infiammatorie intestinali. Precedenti esperienze con tali studi sono numerose; questi studi hanno creato una collaborazione tra chirurghi e centri, uniti in un comune fine di ricerca. Si è rafforzato un network già esistente.

I promotori del presente studio no-profit sono il dottor Gianluca Pellino, il dottor Valerio Celentano, il dottor Matteo Rottoli con il Comitato Scientifico dello Studio (indicato a parte), supportati dai project chairs: Prof Giuseppe Sica (Italian ESCP Representative), Prof Gianluca Sampietro (Comitato Chirurgia IG-IBD), Prof Antonino Spinelli, Prof Francesco Selvaggi.

B. Premesse scientifiche

La malattia di Crohn (MC) e la Colite Ulcerosa (CU) sono patologie croniche, spesso diagnosticate in giovane età. La MC può coinvolgere ogni porzione dell'apparato gastrointestinale. Nonostante gli avanzamenti scientifici nel trattamento medico di questa patologia, fino all' 80% di questi pazienti può necessitare intervento chirurgico per complicanze [1]. La chirurgia non è curativa ed una proporzione significativa di paziente richiede re-intervento entro 10-15 anni [2]. Resezioni intestinali ripetute possono significativamente influenzare la funzionalità dell'apparato gastrointestinale e la qualità di vita dei pazienti [3]. La CU coinvolge il retto ed il colon, in maniera continua e progressiva. Circa un terzo dei pazienti necessiterà chirurgia [4].

Il management di questi pazienti deve essere multidisciplinare, in quanto è necessaria una costante integrazione delle terapie mediche e chirurgiche al fine di pianificare l'intervento chirurgico al tempo appropriate e ridurre la morbilità e sequele funzionali di questi interventi [5].

La chirurgia addominale, soprattutto pelvica, si associa a riduzione della fertilità [6,7]. Studi precedenti con numero di pazienti limitato e di bassa qualità hanno riscontrato tassi di infertilità ridotti con approccio minimamente invasivo [8], ma l'argomento è dibattuto [9]. La gestione della gravidanza e il parto in pazienti con previa chirurgia addominale per MC o CU sono argomento di discussione [4].

Bibliografia

1. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2000;87:1697–1701.
2. Spinelli A, Sacchi M, Bazzi P, Leone N, Danese S, Montorsi M. Laparoscopic surgery for recurrent Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:381017.
3. Cosnes J, de Parades V, Carbonnel F, et al. Classification of the sequelae of bowel resection for Crohn's disease. *Br J Surg.* 1994;81:1627–1631.
4. Pellino G, et al. Inflammatory Bowel Disease Position Statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): Ulcerative Colitis. *Tech Coloproctol* 10.1007/s10151-020-02175-z Epub ahead of print
5. Calvet X, Panes J, Alfaro N, et al. Delphi consensus statement: Quality Indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units. *J Crohns Colitis* 2014;8:240–51.
6. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS (2011) Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *International journal of colorectal disease* 26 (11):1365-1374. doi:10.1007/s00384-011-1274-9
7. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD (2006) Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 55 (11):1575-1580. doi:10.1136/gut.2005.090316

8. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y (2013) A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. Ann Surg 258 (2):275-282. doi:10.1097/SLA.0b013e3182813741

9. Gorgun E, Cengiz TB, Aytac E, Aiello A, da Silva G, Goldberg JM, Holubar SD, Stocchi L, Wexner SD, Steele SR, Hull TL (2019) Does laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduce infertility compared with open approach? Surgery 166 (4):670-677.

C. Scopo della ricerca/Obiettivi:

Scopo della ricerca è ottenere informazioni relative alla fertilità in pazienti di genere femminile operate per MC e CU, e sull'esito della gravidanza.

Obiettivo primario: identificare il tasso di pazienti che è riuscito ad avere una gravidanza

Obiettivi secondari: numero di tentativi di gravidanza, tempo intercorso tra inizio tentativi gravidanza e gravidanza, come si è ottenuta gravidanza (necessità di tecniche ginecologiche vs naturale), numero di aborti, necessità di interrompere il trattamento medico durante la gravidanza, recidiva di malattia durante gravidanza, tipo di parto (naturale vs cesareo).

D. Disegno dello studio

Osservazionale. Multicentrico, Not-for-profit, Trasversale (Cross-sectional: raccolta dati retrospettiva con ulteriore integrazione di dati mediante inchiesta somministrata alle pazienti, di forma prospettiva).

Scopo dello studio è di "fotografare" lo stato attuale della fertilità e della gravidanza in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa in Italia. Di conseguenza, saranno invitati centri italiani di chirurgia coloretale ad alto volume IBD, reclutando retrospettivamente tutte le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico per malattia di Crohn o colite ulcerosa ad una età di 35 anni o meno, durante un periodo che va dal 2000 al 2020. Non vi sono limitazioni relative al numero di pazienti arruolabili per singolo centro, in quanto lo studio ha lo scopo di descrivere lo stato attuale della fertilità e della gravidanza in pazienti operati per malattia di Crohn o colite ulcerosa, al fine di pianificare ed informare futuri studi prospettici.

E. Procedure dello studio

Selezione dei pazienti

Saranno comparate le gestioni dei pazienti nei diversi centri (diagnosi, trattamento medico, chirurgia), al fine di identificare le aree di variabilità che necessitano di ulteriore studio.

I dati saranno raccolti in forma anonima.

Inclusion Criteria

Tutti le pazienti operate per MC o CU prima dei 36 anni di età dal 2000 al 2020

Diagnosi di malattia di Crohn o di colite ulcerosa

Exclusion Criteria

<18anni di età al momento dello studio

Assenza di certezza diagnostica di malattia di Crohn o di colite ulcerosa

No procedure chirurgiche

Data Collection

I dati saranno raccolti tramite database anonimo. Non si comunicheranno dati sensibili. Si utilizzerà la piattaforma sicura online RedCAP.

Data analysis: Analisi Statistica

Nei dati pubblicati non saranno identificabili ospedali, chirurghi e collaboratori.

La valutazione statistica comprenderà la presentazione delle variabili categoriche come frequenza e percentuale, utilizzando i test statistici Pearson's χ^2 test e Fisher's exact test. Le variabili continue saranno presentate come mediana (range) e comparate utilizzando il test t Student. Il test Mann-Whitney U test sarà utilizzato per variabili continue, non distribuite normalmente. Un p value uguale od inferiore a 0.05 sarà considerato per indicare significatività statistica.

Obiettivo primario: tasso di pazienti che è riuscito ad avere una gravidanza

Obiettivi secondari: numero di tentativi di gravidanza, tempo intercorso tra inizio tentativi gravidanza e gravidanza, come si è ottenuta gravidanza (necessità di tecniche ginecologiche vs naturale), numero di aborti, necessità di interrompere il trattamento medico durante la gravidanza, recidiva di malattia durante gravidanza, tipo di parto (naturale vs cesareo).

Numerosità campionaria e power calculation: Non si conosce con precisione il tasso di infertilità in pazienti con malattie infiammatorie intestinali. Per tale motivo, si è deciso di includere un numero minimo di 50 pazienti per patologia (50 pazienti con malattia di Crohn e 50 con colite ulcerosa).

Timeline

Il team collezionerà i dati di pazienti con malattia di Crohn in maniera retrospettiva relativamente ai pazienti trattati tra il 1° gennaio 2000 ed il momento in cui il centro aderirà allo studio.

Lo studio terminerà a 6 mesi dal suo inizio.

Follow-up

Si tratta di studio trasversale, con una componente prospettiva. Sarà considerata l'ultima visita disponibile.

Data Collection – Modulo raccolta dati allegato

Saranno ottenute informazioni da documenti clinici ed alle pazienti saranno rivolte domande relative a fertilità, gravidanza e parto come parte del convenzionale follow-up, a cui le pazienti operate per malattia di Crohn e colite ulcerosa sono normalmente sottoposte.

Dettagli di base del paziente

Trattamento medico

Trattamento chirurgico e dettagli peri-operatori

Tentativi di gravidanza e dati sulla stessa

Dati su parto

Le pazienti saranno contattate e sarà richiesta la partecipazione alla raccolta di ulteriori informazioni relative a fertilità e gravidanze, mediante un questionario.

Tale raccolta, prospettica, sarà effettuata previa autorizzazione da parte delle pazienti. Durante lo stato di emergenza legato alla pandemia attuale, sarà raccolto il consenso secondo le modalità riportate nel **Comunicato aifa: Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19) (Versione 2 del 7 aprile 2020):** *“Stante la situazione di emergenza attuale, l'inclusione e l'arruolamento di nuovi soggetti negli studi clinici dovrebbero essere evitati il più possibile tranne che per quei casi la cui partecipazione allo studio sia di fondamentale necessità, come in assenza di valida alternativa terapeutica, o, come è ovvio, nei casi di arruolamento in studi in cui siano testati farmaci contro il COVID-19. Nei casi in cui sia necessario ottenere un consenso informato (attivazione di nuovi studi o, emendamento al consenso informato per studi già avviati o per l'attuazione di misure di emergenza di cui al presente comunicato o semplicemente per evitare scambi di materiale cartaceo possibile fonte di contagio), ove non possibile con le modalità consuete, devono essere prese in considerazione procedure alternative per l'ottenimento dello stesso. L'attuazione di tali procedure alternative (contatti telefonici, seguiti da e-mail di conferma o sistemi elettronici validati) non esenta dall'ottenimento del consenso scritto non appena la situazione lo permetta, alla prima occasione in cui il soggetto si presenti al centro.*

L'opportunità di ottenere il consenso dai soggetti deve essere sempre privilegiata rispetto ad altre soluzioni, anche nei casi di soggetti che si trovano in condizioni di isolamento, per i quali si può far uso di telecamere o di fotografie della documentazione prese attraverso le barriere di isolamento trasparenti.

Nel caso di temporaneo consenso in forma verbale, è necessaria la presenza di un testimone imparziale che attesti l'avvenuta somministrazione del consenso e apponga data e firma sul documento di consenso informato. È compito dello sperimentatore attestare la modalità di selezione del testimone imparziale. Restano, in ogni caso, ferme le norme in relazione alla disciplina sul trattamento dei dati personali, con particolare riferimento all'acquisizione del consenso al trattamento degli stessi effettuato nell'ambito della sperimentazione clinica. Secondo il principio di responsabilizzazione, i titolari del trattamento dei dati sono tenuti ad individuare misure idonee e comprovare l'avvenuta acquisizione di un valido consenso al trattamento dei dati personali, ad esempio tramite la registrazione vocale del consenso telefonico o la conservazione della mail."

Si raccoglierà dunque il consenso informato mediante e-mail che sarà conservata dai ricercatori locali.

F. Fondi necessari per la ricerca:

Lo studio non è finanziato; si prevede di richiedere fondi esclusivamente da istituzioni governative.

G. Diffusione dei risultati della ricerca

Teams

Parteciperanno ospedali dove si trattano pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali.

I team possono includere sino a 2 persone, che risulteranno come coautori nelle pubblicazioni scientifiche derivanti dallo studio. Ogni team avrà un *lead* locale.

Ciascun team richiederà approvazione al comitato etico locale.

Authorship

Sarà usato un metodo di *authorship* collaborativa su PubMed.

Primo, Secondo, Ultimo nome e corresponding author spettano al Comitato dello Studio.

H. Comitato di Ricerca dello Studio

Coordinators

Gianluca Pellino (Y-ESCP, Y-ECCO, IG-IBD)

Valerio Celentano (Y-ESCP)

Francesco Pata (Y-ESCP, cohort study group ESCP, MISSTO Group)

Matteo Rottoli (Y-ESCP, Y-ECCO, IG-IBD)

Salvatore Leone (CEO AMICI Onlus)

Prof Giuseppe Sica (Italian ESCP Representative, ECCO, IG-IBD),

Prof Antonino Spinelli (Assistant Secretary ESCP, S-ECCO, IG-IBD),

Prof Francesco Selvaggi (ESCP, ECCO, IG-IBD)

Study Committee

Alessandro Armuzzi (Comitato Educazionale IG-IBD, ECCO Secretary, external expert)

Vittoria Bellato (Y-ECCO, Y-ESCP)

Michele Carvello (Y-ESCP, Y-ECCO)

Francesco Colombo (Y-ESCP, Y-ECCO)

Silvio Danese (ECCO Past President, external expert)

Alice Frontali (Y-ESCP, Y-ECCO, WomenInSurgery Italia Representative, Milano)

Gaetano Gallo (Y-ESCP, Comitato Direttivo SICCR, cohort study group ESCP)

Gianluca Sampietro (ESCP, SICCR, S-ECCO, Comitato Direttivo IG-IBD Surgeon)

Centri Coordinatori:

- Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" (Leader)

PI: Gianluca Pellino, Francesco Selvaggi
- Alma Mater Studiorum Università di Bologna
PI: Matteo Rottoli
- Università degli Studi Tor Vergata, Roma
PI: Giuseppe Sica

Per dubbi e comunicazioni – gipe1984@gmail.com