

# PROTOCOLLO DI STUDIO

## Versione 1.0 del 03/02/2016

### TITOLO: IDENTIFICAZIONE PRECOCE DI ISCHEMIA MESENTERICA ACUTA MEDIANTE ESAME ECO-COLOR-DOPPLER DEI VASI MESENTERICI e DELLE ANSE INTESTINALI: STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO

#### Table of Contents

<b>1. ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>2. BACKGROUND</b> .....	<b>2</b>
<b>3. VISION &amp; MISSION</b> .....	<b>3</b>
<b>4. OBIETTIVI DELLO STUDIO</b> .....	<b>3</b>
<b>5. PIANO DELLO STUDIO</b> .....	<b>3</b>
5.1 DISEGNO DELLO STUDIO .....	3
5.2.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO .....	4
5.2.3 RACCOLTA DATI.....	4
GRUPPO DI CONTROLLO.....	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
<b>6. ADDESTRAMENTO DEGLI OPERATORI e INTEROBSERVER VARIABILITY</b> .....	<b>7</b>
<b>7. VALUTAZIONE DEI RISULTATI</b> .....	<b>7</b>
<b>8.GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA</b> .....	<b>7</b>
8.1 GESTIONE DEI DATI.....	7
8.2 ANALISI STATISTICA .....	8
<b>9. PROCEDURE AMMINISTRATIVE</b> .....	<b>8</b>
9.1 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA.....	8
9.2 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO O OGNI ALTRA MODIFICA ALLA CONDUZIONI DELLO STUDIO	8
9.3 COMITATI ETICI.....	8
9.4 CONSENSO INFORMATO .....	9
<b>10. CONCLUSIONI</b> .....	<b>9</b>
<b>11. CONTATTI</b> .....	<b>9</b>
<b>12. REFERENCES</b> .....	<b>9</b>

## 1. ABSTRACT

Molti sono i pazienti che si presentano presso le strutture di Emergenza con dolore addominale e quadro clinico/radiologico di sub-occlusione intestinale. Purtroppo non in tutti è sempre possibile effettuare una diagnosi eziologica e molti vengono dimessi una volta risolto il quadro subocclusivo. L'ischemia mesenterica acuta (IMA) si può presentare con queste caratteristiche in più del 90% dei casi, tuttavia attualmente è considerata una patologia rara (0,1% nella popolazione generale). La sua incidenza aumenta con l'età ed in presenza di fattori di rischio cardiovascolare per l'aumentato rischio embolico-

ischemico. La sua presentazione clinica aspecifica e la scarsa accuratezza diagnostica degli esami di primo livello, sia quelli di laboratorio che quelli strumentali, rendono questa patologia difficilmente identificabile. Tuttavia essa presenta un alto tasso di mortalità (80-100%) se non trattata tempestivamente (<1h dal suo riconoscimento). Una rapida identificazione diventa quindi un elemento cruciale per impostare un adeguato approccio terapeutico. Ad oggi l'esame diagnostico più affidabile e immediatamente disponibile che permette una valutazione appropriata sia del circolo splancnico che delle anse intestinali è rappresentato dalla ANGIO-TC ADDOME multistrato. L'IMA si può presentare come: OMI (Occlusive Mesenteric Ischemia) che comprende le forme trombo-emboliche con occlusione acuta di arteria mesenterica superiore o inferiore e trombosi venosa; NOMI (Non-Occlusive Mesenteric Ischemia) comprendente tutte le forme non occlusive e che è dovuta a sofferenza ischemica della parete intestinale relata a stati di shock (ipoperfusione) e di vasocostrizione del piccolo circolo (farmaco-indotta o determinata da scarica catecolaminergica). Occorre quindi un forte sospetto clinico, basato più sull'esperienza personale che non su solide evidenze scientifiche, per procedere all'esecuzione dell'esame ANGIO-TC ADDOME con quesito diagnostico specifico. L'eco-color-doppler dei vasi mesenterici e la valutazione delle anse intestinali si è dimostrato strumento capace di identificare alterazioni ischemiche legate sia alle forme occlusive che a quelle non occlusive in setting ambulatoriali e post-operatori ma la sua efficacia non è mai stata testata nel paziente "acuto".

Scopo primario di questo progetto di ricerca è quello di determinare tra i pazienti che si presentano presso le strutture di emergenza per dolore addominale e quadro sub-occlusivo quali siano le variabili che possano identificare la popolazione con IMA.

Scopo secondario è quello di stabilire se i dati emersi dalla valutazione eco-color-doppler del circolo splancino e delle anse intestinali possano essere predittivi di IMA e/o di un *outcome* negativo

## 2. BACKGROUND

Il dolore addominale acuto rappresenta la terza causa di presentazione all'attenzione medica.<sup>1</sup> Molti pazienti possono presentare un quadro subocclusivo ed essere poi dimessi una volta risolto senza tuttavia aver identificato una specifica eziologia.<sup>2</sup> L'ischemia mesenterica acuta (IMA) si presenta in circa l'1% dei pazienti che accedono all'osservazione medica per dolore addominale acuto ed è diagnostica in 1/1000 pazienti che accedono al sistema dell'emergenza.<sup>3</sup> L'incidenza nella popolazione generale si attesta intorno tra il 4,5% e il 44% su 100.000 abitanti l'anno, questa aumenta in modo significativo nella popolazione con età >75 anni.<sup>4,5,6</sup> Il genere femminile sembra essere colpito più frequentemente rispetto a quello maschile, dato tuttavia da attribuire alla minor longevità di quest'ultimo.<sup>7</sup> Soggetti con fattori di rischio e comorbidità per malattia cardiovascolare come fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco cronico, arteriopatia obliterante periferica (AOP) hanno aumentato rischio di sviluppare IMA.<sup>8</sup> Nonostante si siano progressivamente sviluppate possibilità di riconoscimento repentino dell'insulto ischemico irreversibile, l'identificazione dell'IMA in fase precoce risulta molto difficoltosa a causa della presentazione clinica aspecifica. Il dolore addominale acuto è il sintomo di presentazione più frequente (circa 96% dei casi), altri sintomi riportati con varie percentuali sono vomito, diarrea, stitichezza.<sup>9</sup> Sono state identificate due distinte forme di IMA: OMI (Occlusive Mesenteric Ischemia) comprendenti le forme trombo-emboliche con occlusione acuta di tronco celiaco, arteria mesenterica superiore o inferiore e trombosi venosa; NOMI (Non-Occlusive Mesenteric Ischemia) legate a sofferenza ischemica della parete intestinale relata a stati di shock (ipoperfusione/anemizzazione) e di vasocostrizione del piccolo circolo (farmaco-indotta o determinata da scarica catecolaminergica) anche in assenza di occlusione dei vasi principali.<sup>10</sup> La prima è caratterizzata da presentazione clinica improvvisa e richiede un immediato intervento per risolvere l'occlusione prevenendo così la necrosi delle anse,<sup>11</sup> nelle forme non occlusive l'esordio è più subdolo e la terapia prevalentemente di supporto al circolo.<sup>12</sup> Nonostante i progressi fatti sia per quanto riguarda il trattamento chirurgico in *open* che quello interventistico endovascolari per risolvere le forme occlusive,<sup>13,14</sup> la mortalità rimane alta se il questo è

iniziato tardivamente (>80% se iniziato dopo la prima ora).<sup>15</sup> Quindi una diagnosi quanto più precoce possibile diventa un elemento essenziale per migliorare *outcome*. Gli esami di laboratorio si sono mostrati aspecifici nella fase acuta mentre rilevanti nelle fasi tardive<sup>16</sup> quando l'insulto ischemico è ormai diventato irreversibile determinando la necrosi della parete intestinale.<sup>17,18</sup> La TC ADDOME *multi slice* con m.d.c. (ANGIO-TC ADDOME) ha oggi assunto un ruolo fondamentale per la diagnosi precoce di IMA.<sup>19, 20</sup> Quest'esame infatti, completato con lo studio dei vasi splancnici nella fase arteriosa, venosa, e portale, ha mostrato ottimi livelli di accuratezza diagnostica di poco inferiore all'esame angiografico un tempo considerato il *gold standard*.<sup>21,22,23</sup>

L'esame eco-color-doppler (ECD) dei vasi mesenterici è uno strumento alternativo per l'identificazione dei vasi stenotici tramite l'analisi doppler del flusso ematico a carico di tronco celiaco, arteria mesenterica superiore e inferiore.<sup>24,25</sup> Inoltre anche alterazioni ischemiche della parete intestinale possono essere rilevate ad esame doppler e possono fornire informazioni aggiuntive per supportare tale diagnosi.<sup>26</sup>

Questi studi sono stati effettuati prevalentemente in ambito ambulatoriale o post-chirurgico, attualmente in letteratura non ci sono dati riguardanti la diagnosi di ischemia mesenterica acuta effettuata in Pronto Soccorso da parte di medici d'emergenza-urgenza.

I risultati derivanti da seguente studio cercheranno così di "far luce" sul paziente sub-occluso cercando di identificare quei fattori correlati ad un *outcome* peggiore come la presenza di ischemia intestinale.

### 3. VISION & MISSION

L'Ischemia Mesenterica Acuta potrebbe rilevarsi una patologia fortemente sottostimata ed essere la causa di tante presentazioni per dolore addominale "non spiegate", soprattutto nella popolazione anziana e con comorbidità per patologia cardio-vascolare che rappresenta una buona percentuale di popolazione che afferrisce al sistema dell'emergenza.<sup>27</sup>

Garantire un rapido riconoscimento della patologia ischemica intestinale con conseguente trattamento precoce, questo si tradurrà in una significativa riduzione della mortalità.<sup>28</sup>

### 4. OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Identificazione dei fattori che più correlano con la patologia ischemica intestinale nei pazienti che presentano dolore addominale acuto e/o stato sub-occlusivo
- Valutare la capacità diagnostica dell'ECD dei vasi mesenterici e dell'ecografia della parete intestinale
- Valutare la capacità prognostica dell'esame ECD dei vasi mesenterici e dell'ecografia della parete intestinale

### 5. PIANO DELLO STUDIO

Studio di tipo osservazionale prospettico, coinvolgente le strutture di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza di diverse regioni Italiane con la supervisione e approvazione del Centro Studi SIMEU. Le informazioni richieste saranno inviate dai singoli centri al centro coordinatore in forma anonima. I dati saranno riconducibili al paziente solamente nel singolo centro partecipante, ma non nel centro coordinatore incaricato di elaborare i dati.

#### 5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale prospettico non farmacologico che terminerà con il raggiungimento di 150 pazienti arruolati. I dati collezionati verranno riportati in un file excel in forma anonima e successivamente inviati al Centro Coordinatore per analisi ed elaborazione.

### 5.2.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

La popolazione dello studio sarà costituita dai pazienti che afferiscono ai Dipartimenti di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza che presentino le seguenti caratteristiche:

#### *Criteri di INCLUSIONE*

- Soggetti che afferiscono al DEA per dolore addominale acuto non traumatico (insorto entro le 48h precedenti l'ingresso)
- Soggetti che presentano un quadro clinico e radiologico di sub-occlusione intestinale (CLINICA: alvo aperto a gas ma non a feci, RADIOLOGICO: presenza di livelli idroaerei)

#### *Criteri di ESCLUSIONE*

- Età < 18 anni
- Dolore addominale post-traumatico
- Paziente gravida
- Individuazione di una diagnosi certa all'esame ECOADDOME eseguito in Pronto Soccorso non relata ad ischemia intestinale (calcolosi delle vie biliari/colecisti, calcolosi renale, colecistite, appendicite, ascite, carcinosi peritoneale, malattia neoplastica nota o di nuova diagnosi)

#### **OUTCOME**

- **PRIMARIO:** correlazione tra valori doppler del flusso arterioso arteria mesenterica superiore e arteria mesenterica inferiore o segni di ischemia di parete intestinale con diagnosi di ISCHEMIA MESAENTERICA ACUTA. Questa dovrà essere effettuata con una delle seguenti modalità:
  - esame ANGIO-TC ADDOME (riscontro di almeno uno dei seguenti: occlusione trombotica o embolica di tronco celiaco e rami, arteria mesenterica superiore o arteria mesenterica inferiore, stenosi >70% dei vasi arteriosi mesenterici, trombosi venosa del sistema portale, pneumatosi intestinale, aerobilia portale, assenza di enhancement al mdc della parete intestinale, stria del grasso omentale, ispessimento delle pareti intestinali);
  - riscontro durante indagine angiografica e/o sala operatoria di occlusione arteriosa acuta/trombosi venosa vasi mesenterici/ischemia intestinale di parete)
  - riscontro autoptico (presenza di occlusione arteriosa acuta/trombosi venosa vasi mesenterici/ischemia intestinale di parete)
- **SECONDARIO:** correlazione tra valori doppler del flusso arterioso arteria mesenterica superiore e arteria mesenterica inferiore o segni di ischemia di parete intestinale con la durata della degenza ospedaliera, mortalità a 30 giorni, eventi avversi maggiori (decesso, arresto cardio-respiratorio, ricovero in RIANIMAZIONE) durante il ricovero

### 5.2.3 RACCOLTA DATI

#### *Indicazioni Generali*

Per ogni paziente che corrisponde ai criteri di inclusione verranno raccolte in ogni singolo centro partecipante le seguenti informazioni:

- Numero identificativo del paziente;
- Eventuali sintomi associati al dolore addominale nei 3 giorni precedenti l'accesso: diarrea/proctorragia/anoressia
- Dati anagrafici: sesso, età, razza;
- Bacino d'utenza del PS;
- Data e ora dell'accettazione (per valutare eventuali influenze stagionali)
- Riportare la presenza delle seguenti comorbidity:
  - cardiopatia ischemica
  - cerebropatia vascolare
  - AOP

- ateromasia carotidea
- FA
- Presenza o assenza di DIGOSSINA in terapia domiciliare (questo farmaco è stato associato a maggior rischio di NOMI)
- Parametri vitali ed esami di laboratorio da riportare (devono essere rilevati all'arrivo del paziente in PS):
  - pressione arteriosa sistolica(PAS),
  - pressione arteriosa diastolica (PAD),
  - frequenza cardiaca(FC),
  - Frequenza respiratoria (FR),
  - temperatura corporea (TC),
  - conta dei neurofili (per identificare pazienti con SIRS).
  - D-dimero (come marker di trombosi vascolare)
  - Lattato (come marker di sofferenza ischemica)
- Esito dell'esame TC ADDOME con e/o senza m.d.c. (effettuata nel corso del ricovero). In particolare verranno riportati i seguenti riscontri:
  - occlusione trombotica o embolica di tronco celiaco e/o arteria mesenterica superiore o arteria mesenterica inferiore,
  - stenosi >70% dei vasi arteriosi mesenterici
  - trombosi venosa del sistema portale
  - necrosi parietale intestinale: pneumatosi intestinale, aerobilia portale, assenza di enhancement al mdc della parete intestinale, stria del grasso omentale, ispessimento delle pareti intestinali
- Esame eco-color-doppler e delle anse intestinale (vedi sezione apposita riportata sotto)
- Esito dopo valutazione in Pronto Soccorso:
  - Dimissione da Pronto Soccorso
  - Ammissione in OBI
  - Ricovero presso reparto di degenza (specificare)
  - Intervento d'urgenza (presso radiologia interventistica o sala operatoria)
- Riscontro all'esame ANGIO-TC ADDOME /angiografia/laparotomia/autopsia di
  - occlusione trombotica o embolica di tronco celiaco e/o arteria mesenterica superiore o arteria mesenterica inferiore,
  - stenosi >70% dei vasi arteriosi mesenterici
  - trombosi venosa del sistema portale
  - segni di ischemia intestinale di parete
  - altro (specificare)
- Dati da raccogliere solo nei pazienti ricoverati:
  - Giorni di degenza ospedaliera,
  - mortalità a 30 giorni,
  - eventi avversi maggiori durante il ricovero (decesso, arresto cardio-respiratorio, ricovero in RIANIMAZIONE)

Il centro coordinatore invierà ai singoli centri una medesima scheda raccolta dati (CRF) e un file excel in cui riportare i dati (vedi allegati).

***Particolare menzione Alla Raccolta Dati Dell'esame Eco-Color-Doppler dei vasi mesenterici***

L'esecuzione dell'esame doppler dovrà essere effettuata "in cieco" rispetto alla diagnosi definitiva di ISCHEMIA MESENTERICA ACUTA . Riportare il tempo intercorrente tra l'ultimo pasto effettuato e l'esame doppler (in minuti).

L'esame dovrà essere effettuato con sonda convex (4,5-6MHz) il prima possibile e comunque entro 24h dall'ingresso del paziente in PS (ideale entro 2h):

- **ANALISI ARTERIA MESENTERICA SUPERIORE(AMS):** sonda posizionata longitudinalmente visualizzando aorta e origine dell'AMS effettuando analisi doppler a 1cm dalla sua origine.

I dati da riportare sono:

- Velocità di picco sistolico (VPS) in cm/sec, (v.n. 40-200cm/sec)
- Velocità di fine diastole (VFD) in cm/sec. (v.n. <45 cm/sec)

Il volume di campionamento per entrambe le misurazioni deve essere di 1,5-2mm e angolo di insonazione  $\leq 60^\circ$ . L'esame velocitometrico verrà considerato normale per valori di VPS 40-200cm/sec e di VFD<45 cm/sec.

- Indice di resistenza (IR) dato dal rapporto tra la differenza di VPS e VFD con il VPS quale elemento per valutare la resistenza del piccolo circolo. Saranno considerati valori normali <0.9
- In caso di assenza di flusso riportare ASSENZA DI FLUSSO.

- **ANALISI ARTERIA MESENTERICA INFERIORE (AMI):** sonda posizionata longitudinalmente visualizzando aorta e origine dell'AMI effettuando analisi doppler a 1cm dalla sua origine.

I dati da riportare sono:

- Velocità di picco sistolico (VPS) in cm/sec, (v.n. 40-200cm/sec)
- Velocità di fine diastole (VFD) in cm/sec. (v.n. <45 cm/sec)

Il volume di campionamento per entrambe le misurazioni deve essere di 1,5-2mm e angolo di insonazione  $\leq 60^\circ$ . L'esame velocitometrico verrà considerato normale per valori di VPS 40-200cm/sec e di VFD<45 cm/sec.

- Indice di resistenza (IR) dato dal rapporto tra la differenza di PSV e EDV con il PSV quale elemento per valutare la resistenza del piccolo circolo. Saranno considerati valori normali <0.9
- In caso di assenza di flusso riportare ASSENZA DI FLUSSO.

- **ANALISI VENA PORTA (VP):** analisi eco-color-doppler della vena porta a livello dell'ilo epatico di ciascuno dei seguenti dati:

- Presenza/assenza di "color" endoluminale
- Calcolo della VELOCITA' MEDIA del flusso della vena porta all'ilo espressa in cm/sec
- SOLO in caso di ASSENZA DI FLUSSO PORTALE si procederà alla ricerca di Flusso a livello della VENA MESENTERICA SUPERIORE

- **ANALISI DELLE ANSE INTESTINALI**

- **ISPESSIMENTO PARIETALE:** ricerca nei quattro quadranti addominali di "ispessimento parietale concentrico" delle anse definito come spessore >4mm. Se identificato procedere con la determinazione dei seguenti parametri:
  - Distinzione tra parete di ILEO e COLON
  - spessore di parete in mm
  - presenza/assenza di peristalsi,
  - presenza/assenza di flusso al modulo color secondo Limberg,
- **CINETICA:**
  - valutazione della presenza/assenza della peristalsi in ciascuno dei quattro quadranti
  - valutazione del volume campione intraluminale (espresso in cm)

- **DIAMETRO ENDOLUMINALE:** riportare la presenza di ciascuna delle seguenti condizioni
  - Diametro endoluminale DIGIUNO > 25 mm
  - Diametro endoluminale ILEALE > 30 mm

## 6. ADDESTRAMENTO DEGLI OPERATORI e INTEROBSERVER VARIABILITY

Per ridurre la variabilità inter-operatore, per rendere l'esame eco-color-doppler il più omogeneo e standardizzato possibile, prima dell'inizio della raccolta dati, è previsto un incontro di tutti gli operatori partecipanti in cui verrà presentato e chiarito ogni singolo aspetto del protocollo.

In tale occasione verranno effettuate esercitazioni pratiche con ecografo su volontari per l'esatta dimostrazione riguardo al campionamento delle variabili eco-color-doppler.

Inoltre durante il corso dello studio verranno effettuati dei confronti tra gli operatori dei vari centri partecipanti tramite contatti telematici/condivisione di immagini a cura della Dott.ssa Paola dell'Aquila quale esperta nel campo dell'ecografia anse e vasi intestinali.

Verrà utilizzata la statistica K come misura della variabilità *inter-observer*.

## 7. VALUTAZIONE DEI RISULTATI

I dati così raccolti dai singoli centri verranno inseriti in un unico database generale per l'analisi multivariata di ogni singolo fattore in relazione a due distinte classi di soggetti:

- Soggetti con PRESENZA di segni suggestivi di ISCHEMIA MESENTERICA ACUTA (IMA) all'indagine TC ADDOME e/o angiografia e/o sala operatoria e/o autopsia.
- In caso di identificazione di IMA procedere con specificazione eziologica: ARTERIOSA (embolica o trombotica, dissezione), VENOSA, NOMI (non occlusive mesenteric ischemia).
- Soggetti SENZA segni suggestivi di ISCHEMIA MESENTERICA ACUTA

Per ogni gruppo si procederà al calcolo del rischio relativo legato ad ogni singola variabile (dati anagrafici, storia clinica, fattori di rischio, parametri vitali, esami di laboratorio).

In relazione all'esame eco-color-doppler dei vasi mesenterici, verrà valutata l'accuratezza diagnostica dei valori di VPS, VFD, IR e di ciascuno dei parametri per la valutazione della parete addominale rispetto a ciascuno degli outcome presi in considerazione (presenza/assenza di IMA, mortalità a 30 giorni, eventi avversi maggiori).

Verrà inoltre effettuata un'analisi per sottogruppi della performance dei valori ECD in relazione dell'eziologia dell'IMA.

## 8. GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA

### 8.1 GESTIONE DEI DATI

Il personale designato dallo Sperimentatore dei centri satellite riporterà le informazioni di ogni singolo centro partecipante sulla Scheda Raccolta Dati (CRF). I singoli centri partecipanti opereranno quindi in qualità di responsabili del trattamento dei dati.

Ai pazienti verrà assegnato un codice identificativo (numero centro + numero progressivo del paziente). Le CRF verranno inviate al centro coordinatore. I dati di ogni singola CRF verranno inseriti centralmente da personale designato dallo Sperimentatore del centro coordinatore mediante singolo data entry con verifica elettronica dei dati. Gli elementi di testo (es. commenti) verranno verificati manualmente.

## **8.2 ANALISI STATISTICA**

Per ottenere una potenza statistica dello studio almeno dell'80%, tenendo conto che l'incidenza dell'ischemia mesenterica acuta nella popolazione generale è pari allo 0,1% secondo studi epidemiologici riportati in letteratura<sup>29</sup> ma che sale al 2% nei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso per dolore addominale<sup>30</sup>, la numerosità del campione non deve essere inferiore alle 150 unità. Data l'alta mortalità della patologia, outcome riscontrato nel 60-90% dei pazienti con IMA, tale numerosità campionaria risulterebbe accettabile. Idealmente 200-250 casi produrrebbero un risultato più robusto.

Verrà effettuata una statistica descrittiva delle singole variabili di ciascuno dei due gruppi oggetto della sperimentazione (presenza/assenza di IMA) e successivo calcolo del rischio relativo per ciascuna variabile. Previa calcolo della distribuzione di ciascuna variabile, le differenze tra gruppi verranno effettuate con test t Student, chi-quadro, test esatto di Fisher quando appropriati.

Riguardo l'individuazione del modello di regressione logistica, per avere un modello comprendente almeno 10 variabili, è sufficiente una numerosità campionaria di almeno 100 casi.

Per la valutazione della performance delle variabili ECD si provvederà al calcolo della SENSIBILITA', SPECIFICITA', VALORE PREDITTIVO POSITIVO, VALORE PREDITTIVO NEGATIVO, LIKELIHOOD RATIO POSITIVO E NEGATIVO, AUC con relativi indici di confidenza (IC) e calcolo della significatività statistica (valore P) per ciascuno degli outcome identificati.

L'analisi statistica K verrà utilizzata per quantificare la variabilità inter-operatore.

## **9. PROCEDURE AMMINISTRATIVE**

### **9.1 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA**

Questo studio verrà condotto in accordo ai principi della Good Clinical Practice [ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996 Directive 91/507/EEC; D.M. 15.7.1997], alla dichiarazione di Helsinki ed alle normative nazionali in materia di conduzione delle sperimentazioni cliniche. Lo sperimentatore, firmando il protocollo, acconsente ad aderire alle procedure ed alle istruzioni in esso contenute ed a svolgere lo studio secondo GCP, la Dichiarazione di Helsinki e le normative nazionali che disciplinano le sperimentazioni cliniche.

### **9.2 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO O OGNI ALTRA MODIFICA ALLA CONDIZIONI DELLO STUDIO**

Qualunque modifica al protocollo sarà apportata sotto forma di emendamento. Non sono permesse modifiche al protocollo durante il periodo di studio. Ogni modifica imprevista nella conduzione dello studio sarà registrata nel "Clinical Study Report".

### **9.3 COMITATI ETICI**

Il protocollo di studio e ogni emendamento del protocollo dovranno essere approvati dal Comitato Etico di ogni singolo centro partecipante. L'approvazione iniziale verrà chiesta al Comitato Etico



dell’Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova come Centro Coordinatore dello studio.

## 9.4 CONSENSO INFORMATO

Ciascun paziente arruolato dovrà dare il proprio consenso informato per iscritto su apposito modulo approvato dal comitato etico.

## 10. CONCLUSIONI

Lo sviluppo di questo progetto di ricerca potrà fornire un utile strumento clinico in grado di riempire il “vuoto” diagnostico/decisionale riguardante il paziente con dolore addominale e quadro di sub-occlusione. La possibile identificazione dell’ischemia mesenterica acuta come elemento eziologico di tale quadro clinico potrà risultare di grande importanza per il paziente e per il medico d’urgenza chiamato a riconoscere tempestivamente una patologia tempo-dipendente.

L’utilizzo eco-color-doppler dei vasi mesenterici e delle anse intestinali potrebbe essere utilizzato per identificare pazienti ad alto rischio per IMA precocemente garantendo loro un rapido e appropriato management.

## 11. CONTATTI

COORDINATORE: Prof. Vincenzo Savarino (AOU San Martino, Genova)  
e-mail: [vsavarin@unige.it](mailto:vsavarin@unige.it)  
tel: +39 0103538956

COLLABORATORE e PROMOTORE  
Dott. Stefano Sartini (ASL 3 GENOVESE, Ospedale Villa Scassi)  
Cell: +39 3402638395  
e-mail: [stefano.sartini83@gmail.com](mailto:stefano.sartini83@gmail.com)

COLLABORATORE e FORMATORE

Dott.ssa Paola Dell’Aquila (AOU BARI, Dirigente Medico)  
[e-mail: paoladellaquila@tiscali.it](mailto:paoladellaquila@tiscali.it)

## 12. REFERENCES

- 
- <sup>1</sup> Pines JM, Mullins PM, Cooper JK, Feng LB, Roth KE, National Trends in Emergency Department Use, Care Patterns, and Quality of Care of Older Adults in the United States. JAGS 2013; 61(1): 12-17.
  - <sup>2</sup> Raven MC, Lowe RA, Maselli J, Hsia RY. Comparison of Presenting Complaint vs Discharge Diagnosis for Identifying “Nonemergency” Emergency Department Visits. JAMA 2013; 309(11): 1145-1153
  - <sup>3</sup> Brandt L, Boley S, Goldberg L et al. Colitis in the elderly. A reappraisal. Am J Gastroenterol 1981; 76:239-245
  - <sup>4</sup> Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:729—38.
  - <sup>5</sup> Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP. Investigation and management of ischemic colitis. Cleve Clin J Med 2003; 70:920—1
  - <sup>6</sup> Acosta S, Ogren M, Sternby NH et al. Incidence of Acute Thrombo-Embolic Occlusion of the Superior Mesenteric Artery—A Population-based Study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004; 27, 145–150

- 
- <sup>7</sup> Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1054-1062
- <sup>8</sup> Reginelli A, Pezzullo MG, Scaglione M, et al. Gastrointestinal disorders in elderly patients. *Radiologic clinics of North America* 2008, 46(4):755-71.
- <sup>9</sup> Koungias P, Lau D, El Sayed HF et al. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia, *Journal Of Vascular Surgery*, 2007; 46 (3): 467-474
- <sup>10</sup> Trompeter M, Brazda T, Remy CT et al. Non occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1179-87.
- <sup>11</sup> Schoots E, Levi MM, Reekers J et al. Thrombolytic Therapy for Acute Superior Mesenteric Artery Occlusion. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:317–329.
- <sup>12</sup> Corcos O, Castier Y, Sibert A et al. Effects of a Multimodal Management Strategy for Acute Mesenteric Ischemia on Survival and Intestinal Failure. *Clin Gastroenterol H* 2013; 11:158–165
- <sup>13</sup> Yun WS, Lee KK, Cho J et al. (2013): Treatment Outcome in Patients With Acute Superior Mesenteric Artery Embolism. *Ann Vasc Surg*. 2013, 27 (7): 613-620.
- <sup>14</sup> Wyers M, Acute mesenteric ischemia: Diagnostic approach and surgical treatment. *Semin Vasc Surg* 2010; 23:9-20.
- <sup>15</sup> Kassahun WT, Schulz T, Richter O et al. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 163-171
- <sup>16</sup> Block T, Nilsson TK, Björck M et al. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 68:242–248
- <sup>17</sup> Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 33:355–361
- <sup>18</sup> Sreenarasimhaiah J, Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *BMJ* 2003;326:1372–6
- <sup>19</sup> Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006;113:e463–e654.
- <sup>20</sup> Menke J, Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010; 256: 93-101
- <sup>21</sup> Mazzei MA, Guerrini S, Cioffi Squitieri N et al. Magnetic resonance imaging: Is there a role in clinical management for acute ischemic colitis? *WJ Gastroenterol* 2013; 19(8): 1256-1263.
- <sup>22</sup> Van den Heijkant TC, Aerts B, Teijink JA et al. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J of Gastroent*. 2013; 19(9): 1338–1341
- <sup>23</sup> Tsunoyama T, Pham TD, Fujita T et al. Identification of intestinal wall abnormalities and ischemia by modeling spatial uncertainty in computed tomography imaging findings. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2014, accepted 7 May 2014  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.05.003>
- <sup>24</sup> Neschis DG, Flinn WR, Duplex Ultrasonography of the Mesenteric Circulation. *Noninvasive Vascular Diagnosis*, 2013; 625-636.
- <sup>25</sup> AbuRahma AF, Stone PA, Srivastava M et al. Mesenteric/cealic duplex ultrasound interpretation criteria revisited, *J Vasc Surg* 2012; 55(2): 428–436.
- <sup>26</sup> Reginelli EA, Genovese EA, Cappabianca S et al. Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations, *Critical Ultrasound Journal* 2013; 5(1):S7.
- <sup>27</sup> Pines JM, Mullins PM, Cooper JK, Feng LB, Roth KE, National Trends in Emergency Department Use, Care Patterns, and Quality of Care of Older Adults in the United States, *JAGS* 2013; 61(1): 12-17
- <sup>28</sup> Plumereau F, Mucci S, Le Naoures P, Finel JB, Hamy A, Acute mesenteric ischemia of arterial origin: Importance of early revascularization, *J Visc Surg* 2015; 152, 17-22.
- <sup>29</sup> Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010; 23:4–8.

---

<sup>30</sup> Martinez JP, Hogan GJ. Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:909–28.