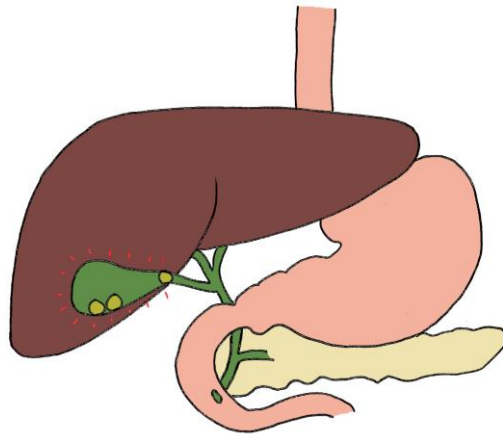


STUDIEPROTOKOLL

SONOCHOL-studien



Innehåll

Bakgrund	2
Studiedesign:	3
Inklusionskriterier	3
Exklusionskriterier	3
Powerberäkning:.....	4
Genomförande:.....	4
1. Utbildning.....	5
2. Diagnos	5
3. Inklusion	5
4. Baslinjeobservationer.....	5
5. Randomisering	5
6. Operation.....	5
Journalföring	6
7. GallRiks	6
8. Skattning av svårighetsgrad.....	6
10. Utskrivning.....	7
11. Uppföljning.....	7
Övrig information.....	7
Etikansökan.....	7
Kontaktuppgifter	8
Viktiga adresser	8
CRF - Inklusionsblad 1/2	9
CRF - Inklusionsblad, avslutning 2/2.....	10
CRF - Operationsprotokoll (ifylles elektroniskt av operatör)	11
CRF - Telefonuppföljning	13
CRF - Parametrar för utvalda enheter	14
CRF - Variabler som erhålls från GallRiks	15
Guide vid inklusion - SONOCHOL	16
Flödesschema – SONOCHOL	17
Appendix 1. Tokyo guidelines (TG18)	18
Appendix 2. Parametrar i patientdagbok.....	19
Appendix 3. Provtagningsprotokoll	19
Appendix 4.1. Forskningspersonsinformation – center utan provtagning	20
Appendix 4.2. Forskningspersonsinformation – center med provtagning	22
Referenser:	25

Bakgrund

Akut kolecystit är en vanlig anledning till sjukhusvistelse i Sverige och övriga världen. Diagnosen ställs med klinisk undersökning, blodprover och radiologi. Kolecystitens svårighetsgrad kan graderas med hjälp av de så kallade Tokyokriterierna som publicerades första gången 2007 (1, 2). Majoriteten av patienterna har lindriga till måttliga symptom där de flesta rekommenderas operation med kolecystektomi under det akuta vårdtillfället. Inflammationen i gallblåsan försvårar i många fall operationen och risken för komplikationer och konvertering ökar ju längre tid som går efter symptomdebut (3). Flertalet studier visar på vinsten av tidig operation, om möjligt inom tre dygn efter symptomdebut. 2017 publicerades en SBU rapport som ytterligare betonade vikten av tidig operation, då det både är patientsäkert och hälsoekonomiskt gynnsamt (3, 4).

År 2005 startade det svenska kvalitetsregistret för gallstenskirurgi och ERCP, GallRiks, där i princip samtliga galloperationer registreras. Det är nu en stor databas som möjliggör forskning och kvalitetssäkring av vården.

I Sverige opereras de flesta med laparoskopisk teknik och konvertering vid behov (5). Vid den laparoskopiska operationen använder de flesta kirurger i Sverige en diatermikrok som tillåter vävnadsdelning med samtidig minimering av blödning. Dissektionen börjar då enligt tradition vid gallblåsehalsen med fridisektion av ductus cysticus och arteria cystica för att erhålla en så kallad "critical view of safety" innan strukturerna delas (6). Därefter löses gallblåsan från leverbädden. En annan teknik som vunnit i popularitet senaste åren är dissektion med instrument som använder sig av ultraljudsbaserad vävnadskoagulation, en så kallad ultraljudssax. Denna dissektionsmetod används av många kirurger rutinmässigt inom bariatrisk kirurgi, t.ex. LGBP och gastric sleeve.

Vissa center i Sverige, t.ex. Sundsvall, använder ultraljudsdissektion regelmässigt både vid akut och planerad gallkirurgi och ofta genom att lösa gallblåsan från toppen och nedåt, en teknik som kallas "fundus first". Vinsten med ultraljudsdissektion vid elektiv kirurgi är påvisad men i teorin kan det vara ännu mer fördelaktigt vid akut kolecystit, då den blodstillande effekten och även vävnadsförslutningen är extra viktig på grund av den uttalade inflammationen(7-12).

Inför denna studie har vi genomfört en pilotstudie, med fokus på inlärningskurvan på tekniken med ultraljudsdissektion enligt fundus first på elektiva kolecystektomier (LEFFE-studien, [clinicaltrials.gov NCT03154164](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03154164)). Studien är i skrivande stund inte publicerad. Preliminära resultat visar att tekniken är säker i händerna på erfarna galloperatörer med få komplikationer. Många av de deltagande kirurgerna som tidigare framförallt opererat med diatermikrok upplevde en del nackdelar med att lösa gallblåsan från fundus och ner, bland annat då det kan leda till en alltför central dissektion och osäkerhet vid identifieringen av de viktiga strukturerna. I studien genomförde varje operatör 15 elektiva operationer vilket är ett kriterium för att medverka i denna studie på akuta kolecystiter.

De sammantagna erfarenheterna från LEFFE-studien och litteraturen är att ultraljudssaxen är ett mycket bra instrument vid gallkirurgi, kanske framförallt vid mer komplicerade förhållanden med blödning och kolecystit, oberoende av dissektionsriktning (8-10, 13). Då vår hypotes är att det är ultraljudsdissektionen som är avgörande kommer dissektionsriktningen i denna studie lämnas åt opererande kirurg.

Patienter med akut kolecystit kräver i många fall flera vårddyggn och ibland sjukskrivning varför fokus på patientens bästa samt vårdens resurser är viktiga. Då instrumentet är dyrare avstår många idag från att använda det rutinmässigt. Om operationstekniken med ultraljudsdissektion vid akut kolecystit visar sig minska komplikationsfrekvens, vårdtid och sjukskrivningstid finns mycket att vinna både vad gäller patientsäkerhet och hälsoekonomi.

Hypotes:

För patienter med lätt till måttlig akut kolecystit är operation med ultraljudsdissektion bättre än operation med traditionell diatermikrok avseende frekvensen av per- och postoperativa komplikationer.

Studiedesign:

Studien är utformad som en prospektiv, randomiserad multicenterstudie där patient och utvärderare är ovetandes/blindade om randomiserad behandling.

Primär endpoint:

Per- och postoperativa komplikationer, enligt GallRiks definition (t.ex. konvertering, blödning, gallläckage, reoperation, infektion och mortalitet).

Sekundära endpoints:

Patientrelaterade:

- Postoperativ livskvalitet, smärta och illamående
- Leverprover och inflammatoriska markörer (CRP, leukocyter, procalcitonin och interleukiner). *Endast på de sjukhus där resurser och kapacitet finns.*

Hälsoekonomiska aspekter:

- Operationstid
- Vårdtid, återinlägningsfrekvens och sjukskrivning
- Behov av blodstillande produkter på leverbädden

Inklusionskriterier

- Maximalt sju dagars anamnes av symptom som vid akut kolecystit där laborationsprover samt radiologi (ultraljud, CT eller MR) verifierar diagnosen
- ASA I-III
- Ålder ≥ 18 år

Exklusionskriterier

Innan inklusion

- Oförmåga till att ta till sig informationen som lämnas, t.ex. genom kognitiv nedsättning och språksvårigheter, där tolk inte finns att tillgå
- Graviditet
- Vid inläggningen svår kolecystit med multiorgansvikt, Grad III enligt Tokyo guidelines
- Tidigare öppen kirurgi i övre delen av buken
- Preoperativ dräninläggning
- Tecken till annan samtidig akut eller uttalad kronisk sjukdom i buken (pankreatit, hepatit och levercirros med påverkade leverprover etc.)
- ASA ≥ 4

Efter inklusion (ska registreras)

- Patienten ändrar sitt beslut om att medverka i studien preoperativt
- Uppskjuten operation, som planeras till ett senare tillfälle
- Operatör med erfarenhet av teknikerna saknas när operationen ska utföras
- Under vårdtiden utveckling till en svår kolecystit, Grad III enligt Tokyo guidelines
- Utveckling av andra kirurgiska eller medicinska sjukdomar som ökar riskerna med operation och narkos, varför operationen inte sker under samma vårdtillfälle (t.ex. akut hjärtinfarkt eller hjärtsvikt)

Powerberäkning:

Av GallRiks årsrapport 2016 framgår det att den sammanlagda komplikationsfrekvensen (Clavien-Dindo grad 2 eller högre) vid kirurgi för akut kolecystit i hela landet var ca 13 %. Eftersom 30-dagarsuppföljningen inte alltid har 100 % täckning kan 13 % vara något i underkant varför vi räknar med 15 % (14). Med antagandet att ultraljudsdissektion minskar komplikationsrisken till en tredjedel, 5 %, krävs 141 patienter i vardera gruppen för att nå en sannolikhet att detektera skillnaden med signifikansnivån $p < 0,05$. För att justera för bortfall planerar vi att inkludera 150 patienter i vardera arm, d.v.s. totalt 300 patienter.

Genomförande:

Översikt av studiegenomförande (för detaljer se respektive punkt nedan)

1. **Utbildning:** Samtliga medverkande kirurger ska ha genomgått utbildning och uppnå för studien specificerade kriterier
2. **Diagnos:** Patienter med mild till medelsvår radiologiskt verifierad akut kolecystit kan inkluderas i studien
3. **Inklusion:** Patienter som uppfyller inklusionskriterierna tillfrågas om deltagande
4. **Baslinjeobservationer:** Patienten erhåller en patientdagbok där grad av smärta och illamående noteras innan operationen och de sju första postoperativa dygnen. Ett livskvalitetsformulär ifylls preoperativt samt efter sju dygn. Utvalda labprover tas på några medverkande sjukhus
5. **Randomisering:** Sker efter sövning inne på operationssalen till diatermidissektion eller ultraljudsdissektion
6. **Operation:** Operationen sker snarast möjligt efter inläggningen
7. **GallRiks:** Samtliga patienter registreras i GallRiks
8. **Svårighetsgrad:** Operatören skattar operationens svårighetsgrad
9. **Postoperativt omhändertagande:** Patient och postoperativ personal förblir blindade om randomiseringens utfall. Provtagning sker 20 timmar efter operationen. Patienten fortsätter att fylla i sin dagbok som medtages till hemmet
10. **Utskrivning:** Patienten utskrivs till hemmet när detta bedöms lämpligt
11. **Uppföljning:** Patienten erhåller en uppföljande telefoni till studieansvarig ca fyra veckor efter operationen. Dagboken insamlas innan detta, alternativt besvaras elektroniskt.

1. Utbildning

Deltagande kirurg ska vara specialist eller ST-läkare med erfarenhet av gallkirurgi och kompetens som motsvarar ”gallkörtkort” på respektive teknik. Kirurgen ska ha utfört minst 15 operationer med respektive teknik. Detta kan verifieras genom deltagande i tidigare pilotstudie (LEFFE-studien), alternativt genom att operatören skickar in en film för granskning och skriftligt intygar att kravet uppnåtts. De som inte når upp till dessa krav kan av säkerhetsskäl inte medverka i studien.

2. Diagnos

Diagnosen akut kolecystit erhålls genom anamnes, kliniska fynd, blodprover samt radiologi (ultraljud, MR eller CT) enligt Tokyokriterierna (appendix 1). Anamnesens längd noteras och vid osäkerhet gäller den kortare tiden. Tokyokriterierna används också för att gradera kolecystitens svårighetsgrad där patienter med mild till medelsvår kolecystit är aktuella för studien.

3. Inklusion

Patienten informeras av inskrivande läkare eller ansvarig operatör som överlämnar forskningspersonsinformation och inhämtar skriftligt informerat samtycke (appendix 4). Informationen och en signerad kopia på samtyckesformuläret ska lämnas till patienten.

4. Baslinjeobservationer

Patienten erhåller en dagbok för gradering av upplevd smärta och illamående preoperativt samt de sju första dygnet. Livskvaliteten noteras enligt ett validerat protokoll (EQ5D) preoperativt samt efter sju dagar. Dagboken inskickas därefter. På vissa sjukhus tas labprover preoperativt vid sövning samt efter 20 timmar.

5. Randomisering

Randomisering till diatermidissektion eller ultraljudsdissektion sker på sal när patienten är sövd i en för studien specifik elektronisk randomiseringsmodul.

6. Operation

Anestesi

Anestesi, smärtlindring och antiemetika ges enligt lokala rutiner.

Antibiotikaprofylax

Ges inte rutinmässigt. Antibiotikaanvändningen noteras i GallRiks.

Operationstekniska moment:

Bukaccess sker under naveln med öppen teknik som standard. Om detta är svårt kan Verres nål användas under vänster arcus, med en optisk troakar som första port. Operationen sker med ett intraabdominellt tryck på 12 mm Hg, trycket kan vid behov (t.ex. BMI < 35) höjas till 16 mm Hg vilket noteras i protokollet. Standardportsättning med fyra portar används: 1 st 12-mm port strax nedanför naveln, 1st 12-mm-port i epigastriet under processus xiphoideus och 2 st 5 mm portar under höger revbensbåge.

Lokalbedövning med 7.5 % Ropivacain administreras innan incision för portarna utförs. En 30 gradig 12 mm standardoptik används. Om gallblåsan är kraftigt distenderad kan den tömmas på galla för att underlätta handhavande och dissektion.

Vid användandet av diatermidissektion görs detta i form av monopolär diatermikrok med blandning av skära och koagulering på 25 W. Ultraljudsdissektionen sker med ultraljudssax (Harmonic HD 1000i Shears, Ethicon Endosurgery, Norderstedt, Tyskland). Vid båda teknikerna eftersträvas en tillfredsställande critical view of safety. Innan delning av ductus

cysticus sker utförs en peroperativ kolangiografi, för att säkerställa och kartlägga anatomin samt identifiera eventuella stenar. Vid stenar i ductus koledockus genomförs en peroperativ ERCP med rendez-vous teknik, alternativt transcystisk stenextraktion. Om kompetens saknas för akut åtgärd görs adekvata förberedelser för postoperativ ERCP med anläggande av guidewire eller stent.

Efter kolangiografen delas ductus cysticus med clips, ett gallblåsenära och två kvar på cysticusstumpen. Arteria Cystica delas med ett clips, diatermi eller ultraljudssax. Detta ska noteras i protokollet. Gallblåsan löses från leverbädden och tas ut med hjälp av en påse via navelporten. Den huvudsakliga dissektionsriktningen anpassas efter anatomin och kirurgens preferens. Galla och blod från operationsområdet suggs upp och bukhålan spolades ren och tillförd vätska suggs upp så att maximalt 100 ml finns kvar i buken.

Bukfascian nedom naveln försluts med fortlöpande långsamt resorberbar sutur och hudförslutning sker med resorberbar sutur. Omläggning sker enligt lokala rutiner. PAD skickas om operatören anser det indicerat. Antibiotika ges inte rutinmässigt men kan ordinerats av ansvarig kirurg om indikation finns.

Trombosprofylax

Ordineras av operatör beroende på patientens riskfaktorer och operationstid >90 min. Detta noteras i GallRiks.

Journalföring

I operationsberättelsen ska instrumentvalet *inte* anges, däremot noteras att patienten opereras inom ramen för SONOCHOL-studien. Koden kan brytas lokalt på kliniken eller av studieansvarig läkare vid behov.

7. GallRiks

Operationen registreras enligt rutin i GallRiks i direkt anslutning till operationen, där fullständig 30-dagarsuppföljning är ett krav. 30-dagarsuppföljningen är av stor vikt för studien då det är därifrån som patientkaraktäristika, komplikationsfrekvens, antibiotikabehandling, trombosprofylax, mortalitet mm erhålls. Intresseanmälan och projektansökan för datautdrag är inskickade och godkända av GallRiks styrelse. (På sida 15 anges vilka variabler som erhålls från GallRiks).

8. Skattning av svårighetsgrad

Skattning av svårigheten att utföra kolecystektomin värderas med en VAS-skala graderad från 1-100 där tre huvudmoment poängsätts för att en sammanlagd poäng ska uppnås, samt en sammanfattande bedömning enligt samma skala. Momenten som bedöms och poängsätts är:

1. Identifikation av gallblåsan och dissektion av denna från omkringliggande vävnad
2. Dissektion och friläggning av Calot's triangel samt separation av gallblåsan från leverbädden
3. Genomförandet av en peroperativ kolangiografi
4. Operationen som helhet

9. Postoperativt omhändertagande

Patienterna, liksom personalen som arbetar med den postoperativa vården, förblir blindade för utfallet av randomiseringen. Om patienten önskar kan utfallet av randomiseringen delges efter telefonuppföljningen minst fyra veckor efter operationen. Efter operationen anger patienterna i dagboken de första sju dygnen graden av smärta och illamående på en VAS-skala som sträcker sig från 1 (ingen smärta eller illamående) till 10 (maximalt obehag). Efter sju dygn besvaras också ett livskvalitetsformulär (EQ-5D-5L).

10. Utskrivning

Patienten utskrivs till hemmet när det bedöms lämpligt av ansvarig läkare. Sjukskrivning rekommenderas som regel inte utan utfärdas i undantagsfall.

11. Uppföljning

En månad efter utskrivningen erhåller patienten en teleföretid till studieansvarig. Då noteras bland annat eventuella komplikationer och sjukskrivningstid. Inför detta samtal ska patientdagboken ha inskickats i pappersform eller elektroniskt.

Övrig information

Case record form

Utvalda parametrar ifylls av operatören i ett för studien specifikt elektroniskt formulär i nära anslutning till operationen. Övriga parametrar inhämtas från inklusionsbladet, GallRiks samt patientdagboken.

Biobank

En biobanksansökan för lagring av de inflammatoriska markörerna är inskickad enligt multicenterprincipen.

Interimsanalys

Då båda teknikerna är väletablerade och används dagligen i Sverige planeras ingen interimsanalys.

Materialhantering

Personnummer och studie-ID noteras på ett inklusionsblad samt i en screeninglog. Dessa förvaras inlåst och en kopia skickas rekommenderat till studieansvarig i Mora. Patientinformationerna lagras på opererande sjukhus alternativt på Mora Lasarett. Övrigt material långtidslagras i KI-ELN.

Etikansökan

En etikansökan är inskickad och godkänd av Etikprövningsnämnden i Stockholm med diarienummer 2016/1434-31/4.

Kontaktuppgifter

Doktorand/studieansvarig: *My Blohm*. Kirurgkliniken Mora lasarett, 792 85 Mora. 0250-49 30 00. my.blohm@ltdalarna.se

Michaela Breistrand. Forskningssjuksköterska. Kirurgkliniken Mora lasarett, 792 85 Mora. 0250-49 3313. Michaela.breistrand@ltdalarna.se

Johanna Österberg, Överläkare. Kirurgkliniken Mora lasarett, 792 85 Mora. 0250-49 30 00. johanna.osterberg@ltdalarna.se

Gabriel Sandblom, Överläkare SÖS. 08-61 623 62 alt. 070-415 82 18. gabriel.sandblom@ki.se

Viktiga adresser

En kopia på signerat samtyckesformulär för samtliga patienter och sammanfattande kodnyckel skickas som rekommenderat brev till:

My Blohm, Kirurgkliniken Mora lasarett 792 85 Mora

Adress till elektroniskt CRF

Xxxx

CRF - Inklusionsblad 1/2

Personnummer:	Studie-ID (se patientdagbok):
Namn: Sjukhus:	Datum: (år/månad/dag)

Patienten önskar medverka i studien:	Ja <input type="checkbox"/>	Nej <input type="checkbox"/>
Om nej, specificera varför i fritext:		
Godkänner patienten att studieansvarig ringer efter 30 dagar? Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/>		
Telefonnummer:		E-mail (för ev. påminnelse):

Tidigare anamnes på gallstenssmärtor, t.ex. smärta under höger arcus vid födointag <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja, dagligen <input type="checkbox"/> Ja, varje vecka <input type="checkbox"/> Ja, varje månad <input type="checkbox"/> Ja, enstaka gånger per år Kommentar:
Antal dagar med symptom som vid akut kolecystit vid inläggningen:
Kolecystitens svårighetsgrad enligt Tokyo guidelines (se appendix 1) <input type="checkbox"/> <u>Mild (grad I)</u> Frisk patient utan organpåverkan med lätta inflammatoriska tecken i gallblåsan. <input type="checkbox"/> <u>Medel (grad II)</u> Uttalad lokal inflammation och/eller något av följande: <input type="checkbox"/> LPK >18 <input type="checkbox"/> Palpabel ömmande förändring i bukens övre högra kvadrant <input type="checkbox"/> Symptombduration >72 timmar <input type="checkbox"/> <u>Svår (Grad III)</u> Tecken till organsvikt/dysfunktion

Läkares signatur:

Namnförtydligande:

CRF - Inklusionsblad, avslutning 2/2

Personnummer:	Datum:
Namn:	Sjukhus:

Patienten opererades som planerat:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Operationsdatum:		
Om nej, specificera varför:		
<input type="checkbox"/> Patienten ändrade sitt beslut om att medverka i studien preoperativt		
<input type="checkbox"/> Uppskjuten operation, som planerats till ett senarelagt vårdtillfälle		
<input type="checkbox"/> Operatör med erfarenhet av teknikerna saknades		
<input type="checkbox"/> Preoperativ dräniläggning		
<input type="checkbox"/> Under vårdtiden utveckling till en svår kolecystit, Grad III enligt Tokyo guidelines		
<input type="checkbox"/> Utveckling av en annan kirurgisk eller medicinsk sjukdom som ökade riskerna med operation och narkos, varför akut operation inte var aktuellt (specificera nedan)		
<input type="checkbox"/> Annat:		

Inklusionsblad 1 och 2 och patientdagboken skickas rekommenderat till:

SONOCHOL
My Blohm
Kirurgkliniken Mora lasarett
792 85 Mora

CRF - Operationsprotokoll (ifylles elektroniskt av operatör)

Studie ID:	Operationsdatum:
Operatör:	Sjukhus:
Randomiserad till: <input type="checkbox"/> Diatermi <input type="checkbox"/> Ultraljudssax	
Jourtid vid operationsstart	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Konvertering/byte av teknik <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja, till öppen kirurgi <input type="checkbox"/> Ja, till diatermikrok <input type="checkbox"/> Ja, till ultraljudssax <input type="checkbox"/> Subtotal kolecystektomi <input type="checkbox"/> Endast dräninläggning	Anledning till konvertering/teknikbyte:
Förslutning av arteria cystica <input type="checkbox"/> Clips <input type="checkbox"/> Diatermi <input type="checkbox"/> Ultraljudssax <input type="checkbox"/> Annat...	Användning av andra blodstillande produkter (specificera produkt och antal)
Blödning (ml)	Tömning av gallblåsan <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Extraport (antal)	
Fynd under operationen (flera val kan väljas) <input type="checkbox"/> Lätt akut kolecystit <input type="checkbox"/> Uttalad akut kolecystit <input type="checkbox"/> Akut kolecystit med kroniska inslag <input type="checkbox"/> Spontan perforation <input type="checkbox"/> Gangrän <input type="checkbox"/> Perikolecystisk abscess <input type="checkbox"/> Leverabscess <input type="checkbox"/> Gallperitonit <input type="checkbox"/> Emfysematös kolecystit <input type="checkbox"/> Annat (specificera)	

Operatörens bedömning av operationens svårighetsgrad (1-100)

Skattning av svårigheten att utföra kolecystektomin värderas med en VAS-skala graderad från 1-100 (1 = mycket lätt, 100 = mycket svårt). Tre huvudmoment poängsätts för att en sammanlagd poäng ska uppnås, samt en sammanfattande bedömning enligt samma skala.

1	Identifikation av gallblåsan och dissektion av denna från omkringliggande vävnad	
2	Separation av gallblåsan från leverbädden enligt fundus first inklusive dissektion och friläggning av Calot's triangel	
3	Genomförandet av en peroperativ kolangiografi	
4	Operationen som helhet	

Speciella svårigheter och övriga kommentarer till operationen

CRF - Telefonuppföljning

Studie-ID	
Datum:	
Komplikationer (specificera, t.ex. infektion, återinläggning mm)	

Övriga frågor (många finns också i patientdagboken)

Hur många dagar var du hemma från jobbet?	Var du sjukskriven? <input type="checkbox"/> Ja Procent: <input type="checkbox"/> Nej
Hur länge var du sjukskriven? (dagar)	
När kunde du återgå till vardagsaktiviteter? När kunde du börja träna och leva helt som tidigare? Behov av fortsatt smärtlindring?	

Övriga frågor

Behov av fortsatt smärtlindring	<input type="checkbox"/> Ja, dagligen <input type="checkbox"/> Ja, några gånger per vecka <input type="checkbox"/> Nej
När slutade du med smärtlindring? (Datum)	
Har du haft liknande smärtor som du besvärades av innan operationen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
Är du nöjd med operationen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Vet inte
Tror du att dina smärtor orsakades av gallsten?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Vet inte
Kommentarer	

CRF - Parametrar för utvalda enheter

Studie ID	Sjukhus:
-----------	----------

Provtagning

	Op-dag	Postop dag 1
Hb		
Leukocyter		
CRP		
ALAT		
ASAT		
ALP		
S-Bilirubin		
S-Amylas		
P-Glukos		
2 x serumprov som fryses	X	X

CRF - Variabler som erhålls från GallRiks

Operativa parametrar Ålder Behandlingsdatum Vårdform Inläggningsdatum Akut/planerad vård ASA-klass Tid operation i övre delen av buken Gravid Kända riskfaktorer BMI Operationsindikation Tidigare pankreatit Tidigare kolecystit	Koleduchussten + åtgärd Delning av arteria cystica Accidentell perforation av gallblåsan Bukdrän Komplett rengöring Annan samtidig operation Operationstid Trombosprofylax Antibiotikapofylax Peroperativa komplikationer Dissektionsriktning Peroperativ kolangiografi - fynd Diagnosfynd vid operation Gallblåsan till PAD
30 dagars-uppföljning	Datum för uppföljning Utskrivningsdatum Huvuddiagnos Oplanerad återinläggning inom 30 dagar IVA vård postoperativt upptäckta komplikationer

Guide vid inklusion - SONOCHOL

Bakgrund: Studien syftar till att jämföra två olika operationstekniker vid akut kolecystit, traditionell diatermikrok och ultraljudsdissektion.

- **Vilka patienter kan tillfrågas om att vara med?** Alla patienter ≥ 18 år som söker akutmottagningen med symptom på akut kolecystit där röntgen (Ultraljud, CT eller MR) styrker diagnosen och operation under samma vårdtillfälle bedöms vara behandlingen.

Vilka patienter ska exkluderas?

- Patienter som inte förstår informationen som lämnas, t.ex. på grund av kognitiv nedsättning eller när tolk inte finns att tillgå
- Patienter med mer än 7 dagars anamnes på akut kolecystit
- Patienter med annan samtidig akut eller kronisk buksjukdom, t.ex. pankreatit eller cirros
- ASA ≥ 4

Hur går jag tillväga när jag ska inkludera patienter i studien?

1. Ta fram ett inklusionsblad och notera patient-ID som erhålls från patientdagboken, t.ex. M101.
2. Patienten tillfrågas och erhåller patientinformation som signeras av dig och patient. Patienten ska erhålla informationen och en kopia på det signerade samtycket. Om patienten tackar nej till att vara med efter att du informerat ska detta noteras.
3. Anamnesens längd och kolecystitens svårighetsgrad noteras samt samtycke till uppföljning med telefonnummer.
4. Patienten får en dagbok där en skattningsskala för smärta och illamående och ett livskvalitetsformulär ska fyllas i direkt efter inklusionen.
5. Patienten läggs in enligt vanlig rutin och opereras så snart som möjligt. Operatören fyller i GallRiks och ett elektroniskt CRF
6. Patienten fortsätter att fylla i dagboken de första 7 postoperativa dygna. Ett frankerat kuvert lämnas tillsammans med dagboken. Efter 4 veckor sker en telefonuppföljning med studieansvarig.

Stort tack för din medverkan!

Flödesschema – SONOCHOL

Inklusionskriterier

Patienter med röntgenverifierad akut kolelcystit med symptom ≤ 7 dagar

Exklusionskriterier

- Oförmåga till att ta till sig informationen som lämnas
- Mer än 7 dagars anamnes
- Ålder < 18 år
- Vid inläggningen svår kolelcystit med multiorgansvikt
- Tecken till annan samtidig akut eller kronisk sjukdom i buken
- ASA ≥ 4

Patientinformation ges och skriftligt informerat samtycke inhämtas före operationen.

En **Patientdagbok** lämnas till patienten

Patienten opereras så snart som möjligt efter inläggningen.

Randomisering sker i sövt tillstånd till:

- Diatermidissektion
- Ultraljudsdissektion

Elektroniskt CRF och kodnyckel ifylls av operatören

Elektroniskt CRF hittas på länk:

Studie-ID: Se inklusionsblad

Ordserd:

Uppföljning

Patientdagboken inskrivas och skickas tillbaka till patienten 7 dagar i ett frankerat kuvert.

Telefonuppföljning skickas till kirurgkliniken, Mora lasarett studieansvarig efter ca 7-12 85 Mora

Inklusionsblad och en kopia på signerat samtyckesformulär skickas

inifrån till:

My Blohm

Kirurgkliniken, Mora lasarett
7-12 85 Mora

Appendix 1. Tokyo guidelines (TG18)

Diagnoskriterier

A	Lokala tecken på inflammation <ul style="list-style-type: none">• Positivt Murphy's tecken• Palpationssmärta/resistens under höger arcus
B	Systemiska inflammationstecken <ul style="list-style-type: none">• Feber, Stegrat CRP eller förhöjt LPK
C	Typiska radiologiska fynd på antingen ultraljud, CT, eller MR

Misstänkt akut kolecystit: Minst en variabel i A + B

Definitiv diagnos akut kolecystit: Minst en variabel i A + B + C

Svårighetsgrad

Mild (grad I)	Akut kolecystit hos en frisk patient utan organpåverkan med endast lätta inflammatoriska tecken i gallblåsan, vilket gör kolecystektomi till en låg-risk procedur. Uppfyller inte kriterierna för grad II eller III.
Medel (grad II)	Något av följande: <ul style="list-style-type: none">• LPK >18• Palpabel ömmande förändring i bukens övre högra kvadrant• Symptomduration >72 timmar• Uttalad lokal inflammation (gangränös kolecystit, peri-kolecystisk abscess, leverabscess, gallperitonit, emfysematös kolecystit)
Svår (grad III)	Tecken till organsvikt/dysfunktion i något av följande organsystem: <ul style="list-style-type: none">• Kardiovaskulärt: Hypotension som kräver Dopamin >5µg/kg/min eller Noradrenalin• Neurologiskt: Nedsatt medvetandegrad• Respiratorisk: PaO₂/FiO₂ <300• Renalt: Oliguri, Kreatinin >2.0 mg/dl• Hepatiskt: Spontan PK-INR >1.5• Hematologiskt: Trombocyter <100

Appendix 2. Parametrar i patientdagbok

I dagboken graderas smärta och illamående på en visuell analog skala från 0-10 preoperativt samt dagligen i 7 dygn. Innan operationen och dygn sju ifylls även ett livskvalitetsformulär EQ-5D-5L. Dagboken avslutas med några frågor om sysselsättning och smärta, se nedan.

- Vad har du för sysselsättning?
- Yrke/arbete och arbetsgrad?
- Hur många dagar var du hemma från arbetet (från inläggningsdagen?)
- Blev du sjukskriven på grund av galloperationen?
- Hur länge var du sjukskriven?
- Om du fortfarande är sjukskriven, när tror du att du kan börja arbeta igen?
- Anledning till sjukskrivning?
- Behöver du fortfarande ta smärtlindrande tabletter på grund av smärtor som beror på operationen?
- Har du haft liknande smärtor som du besvärades av innan operationen?
- Vilket datum slutade du med smärtlindring? (Om aktuellt)
- Tror du att dina smärtor och besvär orsakades av gallblåseinflammationen?
- Är du nöjd med operationen?
- Har du börjat med vardagsaktiviteter, t.ex. handla och promenera?

Appendix 3. Provtagningsprotokoll

Under utformning

Appendix 4.1. Forskningspersonsinformation – center utan provtagning

Studie avseende optimal operationsmetod vid akut gallblåseinflammation (SONOCHOL-studien)

Du tillfrågas nu om att delta i en studie med syftet att utveckla och förbättra operationsmetoden vid akut gallblåseinflammation.

Bakgrund

Stenar i gallblåsan är vanligt hos vuxna individer. När gallstenarna ger symtom i form av återkommande smärta eller gallblåseinflammation är det lämpligt att operera bort gallblåsan. En gallblåseinflammation ger ofta sjukdomskänsla, smärtor i övre delen av buken och förhöjda infektionsprover. Operationen sker med titthålsteknik, där man i svårare fall ibland behöver göra ett större buksnitt. För att lösa gallblåsan från lever och omkringliggande vävnad används av tradition en metallkrok som är kopplad till ström, en så kallad diatermikrok. Värmen som genereras underlättar arbetet och minskar eventuell blödning. En modernare metod är att operera med ett instrument som använder sig av ultraljudsbaserad energi, en så kallad ultraljudssax. Instrumentet används idag vid olika typer av kirurgi, med bra resultat. Ultraljudssaxen förseglar vävnaden samtidigt som den delas, vilket i teorin kan vara en fördel vid inflammation då vävnaden är mer lättblödande och svullen. Frågan vi önskar besvara med denna studie är om ultraljudssaxen ger fördelar jämfört med diatermikroken, vid akut gallblåseinflammation.



Diatermikrok



Ultraljudssax

Hur går studien till?

Patienter med tecken till akut gallblåseinflammation som planeras för operation kan vara med i studien. Valet av teknik sker i sövt tillstånd. I övrigt opereras du precis som vanligt. Innan operationen får du en patientdagbok där du ska fylla i hur du mår och din nivå av smärta, illamående och livskvalité, det fortsätter du med i 7 dagar. Därefter skickar du in dagboken. Kirurgen som opererar fyller i ett för studien specifikt formulär och det svenska gallregistret (GallRiks). Efter ca 1 månad tar vi telefonkontakt med dig för att stämma av hur du har mått efter operationen och när du kunde återgå till arbetet.

Eventuella risker med deltagandet

Både diatermikroken och ultraljudssaxen är väletablerade instrument som används inom gallkirurgi, annan titthålskirurgi och öppen kirurgi. Alla kirurger som opererar i studien behärskar och har erfarenhet av båda instrumenten vid gallkirurgi. Studien är godkänd av etikprövningsnämnden och ingen ökad risk bedöms föreligga med någon av teknikerna, utöver den risk som all kirurgi medför.

Förfrågan om deltagande

Du tillfrågas nu om att vara med i studien. Om du först väljer att delta men sedan ångrar dig kan du när som helst avbryta ditt deltagande, utan att behöva motivera varför. Om du inte vill

delta påverkar det inte din behandling. Du opereras då som planerat med den traditionella tekniken.

Hur hanterar vi data och sekretess?

Alla sparade uppgifter och prover kodas och dina uppgifter kan inte identifieras utan specifik kodnyckel. Data som insamlas lagras i en databas vid Karolinska Institutet (KI-ELN). I journalens operationsberättelse kommer det stå att du medverkar i SONOCHOL-studien och instrumentet som använts kommer inte nämnas. I övrigt vårdas du enligt sjukhusets vanliga rutiner. Information om vad som händer efter operationen kommer hämtas från Svenska Gallregistret. Om du vill veta hur du opererades kan du vända dig till den studieansvariga efter att uppföljningen är avslutad. Enligt EU:s dataskyddsförordning har du rätt att kostnadsfritt få ta del av de uppgifter om dig som hanteras i studien, och vid behov få eventuella fel rättade. Du kan också begära att uppgifter om dig raderas samt att behandlingen av dina personuppgifter begränsas. Om du vill ta del av uppgifterna ska du kontakta någon av de centralt studieansvariga. Om du är missnöjd med hur dina personuppgifter behandlas har du rätt att ge in klagomål till Datainspektionen, som är tillsynsmyndighet. Dina svar och dina resultat kommer alltid att avidentifieras och behandlas så att inte obehöriga kan ta del av dem. Studiens resultat kommer att publiceras i en väletablerad medicinsk tidskrift.

Om du vill ha ytterligare information eller önskar ändring eller utdrag av data ska du i första hand vända dig till någon av nedanstående:

Lokalt studieansvarig:

Namn
Titel
Sjukhus
Tel:

Centralt studieansvariga:

My Blohm
Doktorand/läkare
Mora Lasarett
Tel: 0250-49 30 00

Gabriel Sandblom
Överläkare
SÖS Stockholm
Tel: 08-61 61 000

Appendix 4.2. Forskningspersonsinformation – center med provtagning

Studie avseende optimal operationsmetod vid akut gallblåseinflammation (SONOCHOL-studien)

Du tillfrågas nu om att delta i en studie med syftet att utveckla och förbättra operationsmetoden vid akut gallblåseinflammation.

Bakgrund

Stenar i gallblåsan är vanligt hos vuxna individer. När gallstenarna ger symtom i form av återkommande smärta eller gallblåseinflammation är det lämpligt att operera bort gallblåsan. En gallblåseinflammation ger ofta sjukdomskänsla, smärtor i övre delen av buken och förhöjda infektionsprover. Operationen sker med titthålsteknik, där man i svårare fall ibland behöver göra ett större buksnitt. För att lösa gallblåsan från lever och omkringliggande vävnad används av tradition en metallkrok som är kopplad till ström, en så kallad diatermikrok. Värmen som genereras underlättar arbetet och minskar eventuell blödning. En modernare metod är att operera med ett instrument som använder sig av ultraljudsbaserad energi, en så kallad ultraljudssax. Instrumentet används idag vid olika typer av kirurgi, med bra resultat. Ultraljudssaxen förseglar vävnaden samtidigt som den delas, vilket i teorin kan vara en fördel vid inflammation då vävnaden är mer lättblödande och svullen. Frågan vi önskar besvara med denna studie är om ultraljudssaxen ger fördelar jämfört med diatermikroken, vid akut gallblåseinflammation.



Diatermikrok



Ultraljudssax

Hur går studien till?

Patienter med tecken till akut gallblåseinflammation som planeras för operation kan vara med i studien. Valet av teknik sker i sövt tillstånd. I övrigt opereras du precis som vanligt. Utöver den vanliga blodprovstagningen som sker vid akut buksjukdom kommer vi att ta mer specifika prover för inflammation. Din gallblåsa kommer också skickas för mikroskopisk analys. Det är viktigt för att kunna bestämma inflammationens svårighetsgrad. Det är viktigt för att kunna bestämma inflammationens svårighetsgrad. Proverna kommer att vara kodade på samma sätt som övriga uppgifter och sparas i en speciell biobank. Innan operationen får du en patientdagbok där du ska fylla i hur du mår och din nivå av smärta, illamående och livskvalité, det fortsätter du med i 7 dagar. Därefter skickar du in dagboken. Kirurgen som opererar fyller i ett för studien specifikt formulär och det svenska gallregistret (GallRiks). Efter ca 1 månad tar vi telefonkontakt med dig för att stämma av hur du har mått efter operationen och när du kunde återgå till arbetet.

Eventuella risker med deltagandet

Både diatermikroken och ultraljudssaxen är väletablerade instrument som används inom gallkirurgi, annan titthålskirurgi och öppen kirurgi. Alla kirurger som opererar i studien behärskar och har erfarenhet av båda instrumenten. Studien är godkänd av etikprövningsnämnden och ingen ökad risk bedöms föreligga med någon av teknikerna, utöver den risk som all kirurgi medför.

Förfrågan om deltagande

Du tillfrågas nu om att vara med i studien. Om du först väljer att delta men sedan ångrar dig kan du när som helst avbryta ditt deltagande, utan att behöva motivera varför. Om du inte vill delta påverkar det inte din behandling. Du opereras då som planerat med den traditionella tekniken.

Hur hanterar vi data och sekretess?

Alla sparade uppgifter och prover kodas och dina uppgifter kan inte identifieras utan specifik kodnyckel. Data som insamlas lagras i en databas vid Karolinska Institutet (KI-ELN). I journalens operationsberättelse kommer det stå att du medverkar i SONOCHOL-studien och instrumentet som använts kommer inte nämnas. I övrigt vårdas du enligt sjukhusets vanliga rutiner. Information om vad som händer efter operationen kommer hämtas från Svenska Gallregistret. Om du vill veta hur du opererades kan du vända dig till den studieansvariga efter att uppföljningen är avslutad. Enligt EU:s dataskyddsförordning har du rätt att kostnadsfritt få ta del av de uppgifter om dig som hanteras i studien, och vid behov få eventuella fel rättade. Du kan också begära att uppgifter om dig raderas samt att behandlingen av dina personuppgifter begränsas. Om du vill ta del av uppgifterna ska du kontakta någon av de centralt studieansvariga. Om du är missnöjd med hur dina personuppgifter behandlas har du rätt att ge in klagomål till Datainspektionen, som är tillsynsmyndighet. Dina svar och dina resultat kommer alltid att aidentifieras och behandlas så att inte obehöriga kan ta del av dem. Studiens resultat kommer att publiceras i en väletablerad medicinsk tidskrift.

Vad händer med mina prover?

De prover som tas i studien förvaras kodade i en så kallad biobank. Biobankens namn är Stockholms medicinska biobank och den finns vid Karolinska universitetslaboratoriet. Du har rätt att säga nej till att proverna sparas. Om du samtycker till att proverna sparas har du rätt att senare ta tillbaka och ångra det samtycket. Dina prover kommer i så fall att kastas eller aidentifieras. Om du vill ångra ett samtycke ska du kontakta centralt studieansvarig. Proverna får bara användas på det sätt som du har gett samtycke till. Om det skulle tillkomma forskning som ännu inte är planerad, kommer etikprövningsnämnden att besluta om du ska tillfrågas på nytt.

Om du vill ha ytterligare information eller önskar ändring eller utdrag av data ska du i första hand vända dig till någon av nedanstående:

Lokalt studieansvarig:

Namn
Titel
Sjukhus
Tel:

Centralt studieansvariga:

My Blohm
Doktorand/läkare
Mora Lasarett
Tel: 0250-49 30 00

Gabriel Sandblom
Överläkare
SÖS Stockholm
Tel: 08-61 61 000

Samtyckesformulär

Studie avseende optimal operationsmetod vid akut gallblåseinflammation (SONOCHOL-studien)

Härmed bekräftas att jag fått muntlig och skriftlig informationen om studien och att jag har haft möjlighet att ställa frågor. Jag tackar ja till att delta och samtycker till att uppgifter och prover sparas och behandlas på det sätt som beskrivs i forskningspersonsinformation.

Personnummer:

Namnunderskrift:

Namnförtydligande:

Ort och datum:



Härmed intygas att skriftlig och muntlig information lämnats om studien.

Läkares namnteckning:

Namnförtydligande:

Ort och datum:

Referenser:

1. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):78-82.
2. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(5):578-85.
3. Blohm M, Osterberg J, Sandblom G, Lundell L, Hedberg M, Enochsson L. The Sooner, the Better? The Importance of Optimal Timing of Cholecystectomy in Acute Cholecystitis: Data from the National Swedish Registry for Gallstone Surgery, GallRiks. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(1):33-40.
4. SBU. Operation vid besvär av sten i gallblåsan och akut gallblåseinflammation. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). SBU-rapport nr 259. 2016.
5. Gallriks [Available from: <http://www.ucr.uu.se/gallriks/>].
6. Strasberg SM. Avoidance of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(5):543-7.
7. Cengiz Y, Janes A, Grehn A, Israelsson LA. Randomized trial of traditional dissection with electrocautery versus ultrasonic fundus-first dissection in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2005;92(7):810-3.
8. Cengiz Y, Dalenback J, Edlund G, Israelsson LA, Janes A, Moller M, et al. Improved outcome after laparoscopic cholecystectomy with ultrasonic dissection: a randomized multicenter trial. *Surg Endosc.* 2010;24(3):624-30.
9. Catena F, Ansaloni L, Di Saverio S, Gazzotti F, Coccolini F, Pinna AD. Prospective analysis of 101 consecutive cases of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis operated with harmonic scalpel. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(4):312-6.
10. Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Coccolini F, Sartelli M, Vallicelli C, et al. The HAC trial (harmonic for acute cholecystitis): a randomized, double-blind, controlled trial comparing the use of harmonic scalpel to monopolar diathermy for laparoscopic cholecystectomy in cases of acute cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):53.
11. Power C, Maguire D, McAnena OJ, Callear J. Use of the ultrasonic dissecting scalpel in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2000;14(11):1070-3.
12. Sietses C, Eijssbouts QAJ, von Blomberg BM, Cuesta MA. Ultrasonic energy vs monopolar electrocautery in laparoscopic cholecystectomy: influence on the postoperative systemic immune response. *Surg Endosc.* 2001;15(1):69-71.
13. Janssen IM, Swank DJ, Boonstra O, Knipscheer BC, Klinkenbijn JH, van Goor H. Randomized clinical trial of ultrasonic versus electrocautery dissection of the gallbladder in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2003;90(7):799-803.
14. Enochsson L, Blohm M, Sandblom G, Jonas E, Hallerback B, Lundell L, et al. Inversed relationship between completeness of follow-up and coverage of postoperative complications in gallstone surgery and ERCP: a potential source of bias in patient registers. *BMJ Open.* 2018;8(1):e019551.