

**Gestione e risultati delle anomalie congenite nei Paesi a
basso, medio e alto reddito:
Uno studio multicentrico, internazionale e prospettico
di coorte**



Collaborazione di ricerca globale PaedSurg: una collaborazione di ricerca multicentrica comprendente chirurghi, anestesisti, pediatri, infermieri e professionisti sanitari affini che lavorano con neonati e bambini che necessitano di interventi chirurgici in tutto il mondo.



paedsurg.research@gmail.com



www.globalpaedsurg.com



[@GlobalPaedSurg](https://twitter.com/GlobalPaedSurg)

Protocollo di studio v7

7 giugno 2018

Protocollo da registrare su [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Il protocollo è disponibile in altre lingue

Indice

Abstract	3
Introduzione	4
Scopo e obiettivi	10
Metodologia:	
Progetto di studio	10
Reclutamento dei collaboratori	10
Diritto di pubblicazione	11
Criteri di inclusione del collaboratore e dell'ospedale	11
Struttura del team	12
Condizioni dello studio	12
Criteri inclusione/ esclusione del paziente	12
Periodo di tempo	13
Metodi per identificare i pazienti in sequenza	13
Metodi per evitare duplicati	14
Valutazione del risultato e raccolta dei dati dei pazienti	14
Raccolta di dati dell'ospedale	15
Convalida dei dati	16
Calcolo della dimensione del campione	17
Popolazione stimata di studio	18
Studio pilota	18
Analisi dei dati	18
Archiviazione, governance e condivisione dei dati	19
Approvazione dello studio locale/ considerazioni etiche	20
Finanziamento	21
Limitazioni	21
Sviluppo della capacità di ricerca	22
Diffusione	23
Risultato	24
Appendici:	
1: Ruoli di collaboratore	25
2: Glossario dei termini utilizzati nel modulo di raccolta dati	27
3: Modulo per la raccolta dei dati del paziente	30
4: Indagine istituzionale	36
5: Sondaggio di convalida per i collaboratori dello studio	39
6: Sondaggio di convalida per i validatori	42
7: Linee guida sull'etica della ricerca del Kings's College London	45
8: Linee del comitato direttivo dello studio che conferma lo stato di audit	46
9: Lettera del comitato etico per la ricerca del King's College London	47
10: Lettera del NHS Foundation Trust del King's College Hospital	48
Bibliografia	49

Abstract

Background: le anomalie congenite sono diventate la quinta principale causa di morte nei bambini di età inferiore ai 5 anni a livello globale, ma esiste una letteratura limitata, in particolare dai paesi a basso e medio reddito (PBMR) in cui si verificano la maggior parte di queste morti.

Obiettivo: intraprendere uno studio prospettico di coorte, multicentrico sulle anomalie congenite per confrontare i risultati tra PBMR e paesi ad alto reddito (PAR) a livello globale.

Metodi: La collaborazione globale per la ricerca di PaedSurg sarà costituita dal personale partecipante allo studio addetto alle cure chirurgiche dei bambini e proveniente da tutto il mondo; i collaboratori saranno coautori delle presentazioni e delle pubblicazioni risultanti. I dati saranno raccolti su pazienti che presentano principalmente sette anomalie congenite (atresia esofagea, ernia diaframmatica congenita, atresia intestinale, gastroschisi, onfalocele, malformazione anorettale e malattia di Hirschsprung) per un minimo di un mese tra ottobre 2018 e aprile 2019. Dati anonimi saranno raccolti su caratteristiche demografiche, stato clinico, interventi e outcome dei pazienti. I dati verranno acquisiti utilizzando lo strumento sicuro di raccolta dati online REDCap.

L'outcome primario sarà la mortalità in ospedale per tutte le cause e gli outcome secondari saranno l'insorgenza di complicanze post-operatorie. L'analisi del chi quadro sarà utilizzata per confrontare la mortalità tra PBMR e PAR. Verranno eseguite analisi di regressione logistica multilivello e multivariata per identificare i fattori del paziente e dell'ospedale che influenzano i risultati con la correzione di eventuali fattori di confondimento. $P < 0,05$ sarà ritenuto significativo. A tutti i centri partecipanti sarà richiesta l'approvazione dello studio. Il finanziamento è stato concesso dal Wellcome Trust.

Risultati: lo studio intende essere il primo studio di coorte prospettico su vasta scala, geograficamente ampio, multicentrico su una selezione di anomalie congenite comuni per definire la gestione e gli esiti attuali a livello globale. I risultati saranno utilizzati per sostenere la difesa e la priorità della salute globale e per ispirare futuri studi interventistici volti a migliorare l'outcome.

Introduzione

Collaborazione di Ricerca

La collaborazione di ricerca globale PaedSurg mira a creare una rete di chirurghi, anestesisti, pediatri, neonatologi e altri professionisti nell'ambito sanitario coinvolti nella gestione di neonati e bambini che necessitano di cure chirurgiche in tutto il mondo - un'area pesantemente trascurata nella prioritizzazione della salute globale. Tali collaborazioni di ricerca vengono sempre più utilizzate come metodo altamente efficace ed efficiente per raccogliere dati prospettici di grandi serie in un breve periodo di tempo. Utilizzando una metodologia simile, GlobalSurg-1 ha unito i team chirurgici di 375 centri in tutto il mondo per raccogliere dati su 10.745 pazienti, evidenziando la fattibilità di questo studio.¹

Ci sono una serie di benefici nel partecipare allo studio.

Per collaboratori:

- Opportunità di partecipare a uno studio di ricerca internazionale ad alto impatto.
- Co-authorship su tutte le presentazioni e pubblicazioni internazionali e l'opportunità di presentare lo studio a livello locale, nazionale, regionale e internazionale.
- Sviluppo di competenze tra cui la richiesta di approvazione locale dello studio, l'identificazione del paziente, l'applicazione del protocollo, la raccolta dei dati e l'uso di REDCap per il caricamento e l'analisi dei dati.
- Seguendo lo studio, opportunità di partecipare alla formazione online per sviluppare e intraprendere il proprio progetto con l'utilizzo di REDCap.
- Possibilità di intraprendere una borsa di formazione per la ricerca contemporaneamente allo studio principale.
- Partecipazione alla collaborazione di ricerca globale PaedSurg con l'opportunità di ricerche collaborative continue e studi interventistici mirati a migliorare l'outcome.

Per i pazienti in futuro:

- Sviluppo di un ampio pool di dati prospettici sulle anomalie congenite al fine di promuovere servizi chirurgici neonatali potenziati a livello nazionale e internazionale. Tali dati sono fondamentali per ispirare gli sforzi di sensibilizzazione e la prioritizzazione della salute globale.
- Identificazione dei fattori che influenzano i risultati nei paesi a basso, medio e alto reddito, che possono essere modificati per migliorare l'assistenza ai pazienti.
- L'opportunità per i centri di tutto il mondo di imparare gli uni dagli altri per migliorare l'assistenza e i risultati dei pazienti.

Anomalie congenite nel contesto globale

Nel 2015, lo studio *Global Burden of Disease* ha evidenziato che le anomalie congenite sono diventate la quinta principale causa di morte nei bambini di età inferiore ai 5 anni a livello mondiale.² Quasi un terzo delle morti infantili in tutto il mondo sono attribuite a anomalie congenite.³⁻⁶ Ciò equivale a circa mezzo milione di morti per anomalie congenite ogni anno, il 97% delle quali nei paesi a reddito medio-basso (PBM).^{7,8}

Questa è probabilmente una sottostima del numero effettivo di decessi dovuto al fatto che le anomalie congenite sono sottodiagnosticate nei neonati che muoiono nella comunità e una mancanza di certificati di morte in molti PBMR.⁶ La prevalenza di anomalie congenite è maggiore nei PBMR rispetto ai paesi ad alto reddito (PAR), stimati al 3-6% delle nascite, a causa di una scarsa nutrizione materna e / o di una maggiore esposizione a infezioni e teratogeni.^{7,8} L'incidenza delle anomalie congenite è anche maggiore a causa di un più alto tasso di natalità e di una diagnosi prenatale limitata e quindi di un minor numero di aborti in PBMR.^{6,7}

Nonostante la maggior parte dei decessi causati da anomalie congenite sia nei PBMR, la maggior parte dei dati su queste condizioni proviene dai PAR. La maggior parte dei registri delle anomalie congenite si trovano nelle regioni americane ed europee.⁷ La *International Clearing House for Birth Defects* include alcuni PBMR nell'America centrale e meridionale e nel Medio ed Estremo Oriente, tuttavia non ci sono ancora centri africani evidenziati sulla mappa del loro sito.⁹ Mastroiacovo ed altri hanno recentemente tenuto seminari in diversi siti nell'Africa subsahariana (SSA) su come sviluppare e mantenere un registro delle anomalie congenite, ma dobbiamo ancora vedere se questi verranno effettivamente attuati.⁷ Il focus di tali registri è spesso l'epidemiologia e la prevenzione piuttosto che la gestione e i risultati. Inoltre ci sono studi di ricerca limitati nei PBMR. Attraverso organizzazioni caritatevoli, sono stati raccolti dati su alcune anomalie congenite come labbro leporino e palatoschisi, piede torto, **difetti del tubo neurale e difetti cardiaci congeniti**.¹⁰⁻¹⁹ Sono disponibili pochissimi dati sulle anomalie congenite che coinvolgono il tratto gastrointestinale. Quest'ultimo ha ricevuto minore attenzione a livello mondiale, probabilmente a causa della difficoltà di sensibilizzare e raccogliere fondi di pubblico dominio senza l'uso delle immagini, **cosa che sarebbe inappropriato per queste condizioni**.²⁰

Le sette condizioni incluse in questo studio costituiscono una selezione delle più comuni anomalie congenite potenzialmente letali alla nascita: atresia esofagea, ernia diaframmatica congenita, atresia intestinale, gastroschisi, onfalocoele, malformazione anorettale e malattia di Hirschsprung. Tutte queste hanno un'incidenza tra 1/2000 - 1/5000 nati vivi.^{21,22} Queste condizioni richiedono in genere cure chirurgiche in emergenza entro i primi giorni di vita, che possono costituire fino al 40% della chirurgia neonatale.²³ La mortalità da queste condizioni può essere superiore al 50% in PBMR rispetto ad altre principali anomalie congenite come la spina bifida, che è associata ad una mortalità inferiore al 3% nei PBMR, ma ad una morbidità considerevole.²⁴ Le disparità negli outcome a livello globale possono essere nette; ad esempio la mortalità da gastroschisi è del 75-100% in molti PBMR rispetto al 4% o meno nei PAR.²⁵⁻²⁷ I motivi degli outcome sfavorevoli includono mancanza di diagnosi prenatale, presentazione tardiva, risorse inadeguate, mancanza di personale di supporto addestrato, e l'assenza di una terapia intensiva neonatale (NIC).^{24,28,29} In Uganda, è stato calcolato che solo il 3,5% della necessità di chirurgia neonatale è stata soddisfatta dal sistema sanitario.²³

Nel 2010, l'Assemblea Mondiale della Sanità ha formulato un proposito sulle anomalie congenite raccomandando "la prevenzione ogni volta che è possibile, aumentare programmi di screening e fornire assistenza e sostegno continuo ai bambini con difetti alla nascita e alle loro famiglie".⁷ A seguire, il secondo obiettivo di *Sustainable Development Goal 3* è quello di azzerare le morti prevenibili di neonati e bambini di età inferiore ai 5 anni entro il 2030.³⁰ Chiaramente questo non sarà possibile senza un cambiamento nella priorità globale nel fornire cure chirurgiche per neonati e bambini, che si stimato potrà prevenire fino a due terzi dei decessi e delle disabilità dovute ad anomalie congenite.^{21,31} Attualmente l'assistenza chirurgica per neonati e bambini è a bassa priorità, come evidenziato dall'UNICEF che non ha fondi destinati all'assistenza

chirurgica, ma ha un budget di oltre \$ 100 milioni per l'HIV , che si traduce in un numero considerevolmente inferiore di decessi e minor disabilità.²⁰ Comunemente le cure chirurgiche sono erroneamente considerate troppo costose per le iniziative di sanità globale, tuttavia la disposizione di cure chirurgiche pediatriche si è dimostrata più economica della distribuzione di preservativi in termini di disability-adjusted life years (DALY) salvati.²⁰

La mancanza di dati globali sulle anomalie congenite, in particolare da parte delle PBMR, sta impedendo il loro posizionamento tra le priorità della salute globale. Questo studio mira a creare il primo studio di coorte prospettico su vasta scala, geograficamente ampio, multicentrico di una selezione di anomalie congenite comuni per definire la gestione e gli outcome attuali a livello globale. Ciò è di vitale importanza per sostenere la difesa e la priorità della salute globale e per ispirare futuri studi interventistici volti a migliorare l'outcome.

Le sette condizioni di studio nel contesto globale

Atresia esofagea:

L'atresia esofagea (AE) è definita come completa interruzione della normale continuità dell'esofago.³² Il 90% dei casi è associato a una fistola tracheo-esofagea (FTE).³² Gross ha classificato AE in 5 tipi: A) senza un FTE, B) FTE prossimale, AE distale, C) FTE distale con AE prossimale, D) FTE prossimale e distale, E) FTE di tipo H senza AE.³² La maggior parte dei casi è di tipo C.³² Anomalie associate sono comuni: 29-39 % hanno un'anomalia cardiovascolare, 11-18% malformazioni anorettali, 16-22% anomalia muscoloscheletrica, 4-26% anomalia genito-urinaria, 3-4% atresia duodenale e 3-6% sindrome di Down.^{33,34} Poco meno della metà delle anomalie associate sono classificate come parte dell'associazione VACTERL; una coesistenza non casuale di anomalie (vertebrale, anorettale, cardiaca, tracheo-esofageo, renale e degli arti) .³³ I neonati con AE sono comunemente piccoli per età gestazionale pesando circa 500-1000 g in meno rispetto ai neonati sani.³⁵

La gestione nei PAR consiste tipicamente nella stabilizzazione alla nascita in terapia intensiva neonatale, seguita dalla legatura del FTE se presente e dall'anastomosi esofagea tramite toracotomia o toracosopia.^{32,36} Circa il 90% dei pazienti richiede ventilazione postoperatoria per una media di 3- giorni.³² Il tempo medio prima che cominci la nutrizione orale è di 5 giorni.³² Nei PBMR, i pazienti tendono a presentarsi tardivamente, a quel punto da metà a due terzi dei pazienti avranno sviluppato un'infezione toracica e fino a metà saranno ipotermici.³⁷⁻³⁹ La condizione clinica precaria e la mancanza di risorse, strutture e personale addestrato per la chirurgia neonatale si traduce nel fatto che molti pazienti vengono gestiti con gastrostomia, esofagostomia e legatura di una FTE o chiusura transaddominale dell'esofago distale, seguita da chirurgia ricostruttiva in età più avanzata se sopravvivono.⁴⁰ I tassi di mortalità nei PAR sono attualmente inferiori al 3%, rispetto al 42% nei PMR e al 79% nei PBR, in base ai dati limitati disponibili per questi ultimi.^{21,37-50}

Ernia Diaframmatica Congenita:

L'ernia diaframmatica congenita (CDH) è definita come qualsiasi difetto di sviluppo del diaframma presente alla nascita che consente l'erniazione del contenuto addominale nel torace.⁵¹ La CDH rappresenta uno spettro di anomalie che vanno da un piccolo difetto nel diaframma a un grave disturbo dello sviluppo toracico con conseguente ipoplasia polmonare severa e ipertensione polmonare persistente.^{51,52} Il 28% è associato ad

un'altra anomalia.⁵¹ Nei PAR, il 61% dei pazienti nati vivi viene diagnosticato in via prenatale.⁵¹ Di tutti i casi individuati prima della nascita, 25-50% sono abortiti.⁵³ I pazienti che sono stati diagnosticati prima della nascita, hanno cinque volte più probabilità di morire prima dell'intervento chirurgico, il che mostra una maggiore gravità della malattia in questo gruppo.⁵¹

Ci sono stati grandi progressi nella disponibilità di NIC negli PAR negli ultimi decenni; il 90% dei neonati con CDH riceve ventilazione, il 61% farmaci inotropi, il 96% ossido nitrico e il 36% vasodilatatori polmonari.^{51,54} Riduzioni significative della mortalità sono state osservate nei PAR dagli anni '70 al 2000, dal 50% al 20% rispettivamente. Tuttavia, i tassi di mortalità da allora sono rimasti statici.^{51,54,55} Il tasso di mortalità nei paesi a reddito medio (PMR) è rimasto intorno al 50% tra il numero limitato di studi disponibili.⁵⁶⁻⁶² L'unico studio identificato da un paese a basso reddito (PBR) è incomparabile perché include principalmente i "pazienti che si sono presentati tardivamente", che sono un sottogruppo con bassa gravità della malattia e in genere fino al 100% di sopravvivenza.^{63,64} Alcuni studi nei PMR includono anche un'alta percentuale di pazienti nati fuori dall'ospedale che sopravvive alla manifestazione e quindi deve essere interpretata con cautela.^{65,66} Si può ipotizzare che molti neonati con CDH nei PBR e in alcune PMR, in particolare quelli con malattia più grave, muoiano prima di arrivare ad una struttura sanitaria terziaria.

Atresia intestinale:

L'atresia intestinale è responsabile di un terzo delle ostruzioni intestinali neonatali.⁶⁷⁻⁶⁹ Comprende atresia duodenale (AD), atresia digiuno-ileale (ADI) e atresia del colon (AC). Sono classificate in quattro tipi: 1) membrana intra-luminale completa con uno strato muscolare continuo, 2) segmento atresico senza difetto mesenterico, 3) segmento atresico con difetto mesenterico, 4) segmenti atresici multipli.^{68,70} In ADI il tipo 3 è separati in 3a) segmento atresico con difetto mesenterico e 3b) buccia di mela (intestino avvolto attorno a una singola arteria).⁷⁰ Tutti sono associati ad altre anomalie, in particolare alla sindrome di Down in AD (25-40% dei casi) e alla fibrosi cistica in ADI (11% dei casi).⁷⁰⁻⁷³ La revisione di Burjonrappa di 130 casi fornisce un'utile panoramica delle tre condizioni da una prospettiva dei PAR (Tabella 1).⁶⁷

Tabella 1: Dati descrittivi e outcome di atresia duodenale (AD), atresia digiuno-ileale (ADI) e atresia del colon (AC)⁶⁷

Variabile	AD (n=59)	ADI (n=63)	AC (n=8)
Diagnosi prenatale	46%	41%	12.5%
Peso medio alla nascita (kg)	2.4	2.8	3.2
Età gestazionale	36	37	37
Anomalie associate	76%	52%	38%
Tempo medio per l'alimentazione (giorni)	18	20	16
Incidenza di ri-operazione	13.5%	25%	25%
Durata media della degenza ospedaliera (giorni)	33	41	44
Mortalità	0%	10%	0%

Mentre la mortalità complessiva nei PAR è in genere inferiore al 3%, rimane nei PBMR circa del 40 %.^{67,70,72,74-82} Nei PAR la gestione consiste nella riparazione primaria tramite laparotomia, laparoscopia o endoscopia.⁷⁰ Tuttavia nei PBMR è spesso necessaria la realizzazione di una stomia seguita dalla chiusura/anastomosi quando il paziente è di età più avanzata e più stabile; la stomia può essere correlata a una considerevole morbidità.⁷⁸ In Uganda, il tempo medio dalla nascita alla manifestazione è di 7 giorni e quindi i neonati sono in genere molto malati all'arrivo.⁷⁶ Le cause comuni di morte nei

PBMR includono: aspirazione, sepsi, squilibri idro-elettrolitici, deiscenza dell'anastomosi e intestino breve.^{72,75,76,78}

Gastroschisi:

La gastroschisi è una condizione in cui l'intestino e talvolta altri organi intra-addominali sporgono attraverso un difetto nella parete addominale adiacente all'ombelico. Non esiste un sacco di rivestimento, a differenza dell'onfalocele. La gastroschisi è classificata in semplice (integra, senza ostruzione) e complessa (associata a atresia, necrosi o perforazione). Nei PAR, circa il 10% è complesso, tuttavia uno studio multicentrico nell'Africa sub-sahariana ha mostrato che fino al 25% è complesso probabilmente a causa dell'aggiungersi di ulteriori danni intestinali postnatali prima della presentazione presso una struttura terziaria.^{26,27,83} Uno stimato 10-15% dei neonati con gastroschisi presenta un'anomalia congenita extra-intestinale (cardiaca, genito-urologica, muscolo-scheletrica e neurologica); questi risultati sono coerenti con gli studi in tutto il mondo, compresi i PAR e PBMR.⁸⁴⁻⁹⁰ Nei PAR, la maggior parte dei casi viene diagnosticata prima della nascita ed inviata in un centro terziario di chirurgia pediatrica. Tuttavia, nei PBMR, pochi sono diagnosticati prima della nascita e quindi nascono nella comunità e quando arrivano in un centro terziario di chirurgia pediatrica sono spesso già settici, ipotermici e ipovolemici.^{25,26,91-93}

Ovunque i metodi per ridurre l'intestino e chiudere il difetto variano ampiamente. Nei PAR, le due tecniche più comunemente utilizzate sono principalmente la chiusura in sala operatoria (SO) in anestesia generale (AG) entro poche ore dalla nascita oppure l'applicazione al letto di un bendaggio in silicone preformato, riduzione graduale nell'arco di alcuni giorni e chiusura del difetto o al letto senza AG o in sala operatoria. Uno studio controllato randomizzato, revisioni sistematiche e meta-analisi hanno dimostrato che le due tecniche sono equivalenti in termini di esiti clinici, ma con una maggiore necessità di risorse di unità NIC come la ventilazione in quelle gestite con chiusura primaria.⁹⁴⁻⁹⁷ Nei PBMR, le unità NIC spesso non sono disponibili e quindi l'uso di un bendaggio preformato potrebbe potenzialmente migliorare i risultati clinici in questi contesti.²⁵ Tuttavia, i bendaggi preformati non sono abitualmente utilizzati nei PBMR a causa del costo, della disponibilità limitata e della mancanza di training e di studi interventistici che sperimentino il loro uso nel contesto di risorse limitate, i quali non sono ancora stati intrapresi. Nei PAR, i neonati con gastroschisi semplice ricevono una media di 23 giorni di nutrizione parenterale dopo i quali viene iniziata la nutrizione enterale; questa risorsa è carente nei PBMR.^{25,27} C'è un'enorme disparità di risultati a livello globale, con una mortalità inferiore al 4% nei PAR, rispetto al 75-100% di mortalità in molti centri terziari di chirurgia pediatrica nell'Africa sub-sahariana.^{25, 27}

Onfalocele:

L'exomphalos (noto anche come onfalocele) è definito come erniazione del contenuto addominale nel cordone ombelicale. È classificato in maggiore (> 50% del fegato nella sacca dell'onfalocele e difetto della parete addominale > 5 cm) e minore (bambini con difetti più piccoli).²² Sia i sottotipi maggiori che minori sono associati ad altre anomalie nel 50-70% di casi, tra cui: anomalie cromosomiche (comunemente trisomia 13,14,15,18,21) e difetti cardiaci.⁹⁸⁻¹⁰¹ La sindrome di Beckwith-Weidemann si manifesta nel 10% dei casi e si presenta con macroglossia, organomegalia e ipoglicemia precoce correlata ad ipertrofia pancreatica.⁹⁸ Nei PAR, tra l'83-99% dei casi viene diagnosticato prima della nascita e di questi circa un terzo viene abortito, principalmente quelli con anomalie cromosomiche associate.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Nei PBMR, poche donne ricevono un'ecografia prenatale e, anche se lo fanno l'accuratezza diagnostica varia

considerevolmente.¹⁰⁵ In Costa d'Avorio 6/80 casi di Onfalocele hanno ricevuto un'ecografia materna, ma solo 2 casi sono stati diagnosticati correttamente.¹⁰⁵

Nei PAR, la maggior parte dei casi di Onfalocele minore sono gestiti operativamente, tuttavia non esiste ancora accordo per quanto riguarda la gestione ottimale per gli Onfaloceli maggiori: intervento chirurgico programmato o gestione conservativa con un trattamento topico della sacca dell'Onfalocele fino all'avvenuta epitelizzazione seguita da una ricostruzione della parete addominale ritardata.^{106,107} Nei PBMR, molti hanno adottato un trattamento conservativo per tutti i pazienti con Onfalocele con migliore sopravvivenza.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Il problema principale rimane nei casi in cui si rompe la sacca dell'Onfalocele, che può causare fino al 90% di mortalità negli ambienti dei PBMR a causa della mancanza di risorse per gestione operativa o trattamento della sepsi conseguente.^{108,110,111} Nei PAR, la mortalità complessiva è stimata al 12,7% e nei PBMR al 30,1%, con la maggior parte dei decessi che si verificano in quelli con Onfalocele maggiore, anomalie associate e rottura della sacca.^{21,22,85, 90,100,104,105,110,112-118} La letteratura è limitata in tutti i paesi, in particolare nei PBMR.

Malformazione anorettale:

La malformazione anorettale (MAR) comprende un ampio spettro di malattie che comportano il mancato sviluppo della normale apertura anale e alterazioni del tratto genito-urinario.¹¹⁹ Le varianti multiple sono state definite dalla classificazione internazionale di Krickenbeck.^{120,121} I pazienti senza fistola perineale sono comunemente raggruppati sotto "malformazioni alte" e quelli con una fistola perineale come "malformazioni basse".¹²² Fino al 70% dei pazienti presenta un'anomalia associata.¹²³⁻¹²⁵ La gestione dipende dal tipo di anomalia ed è stata definita da un elenco di Krickenbeck sulle procedure chirurgiche per le MAR.¹²¹ Le malformazioni basse sono spesso trattate con un'anoplastica primaria, e malformazioni alte con un'anorettoplastica sagittale posteriore (PSARP) entrambe effettuate come primo intervento o in data successiva dopo l'esecuzione primaria di stomia.

La mortalità nei PAR è scesa dal 23% degli anni '40 al 3% circa di oggi.^{122,126} Studi nei PMR e PBR suggeriscono una mortalità rispettivamente del 18% e del 26%.^{21,26,50,127-134} Una manifestazione tardiva, che è più comune nei PBMR, può comportare una morbidità considerevole e risultati a lungo termine più scadenti.¹³⁰ Ciò può avere un impatto psicosociale significativo, ad esempio in una ragazza che presenta perdita di feci attraverso la vagina ed è esclusa dalla scuola e dalla società. Allo stesso modo, i neonati che ricevono una stomia alla nascita, ma poi subiscono ritardi significativi o addirittura nessun intervento di chirurgia ricostruttiva possono soffrire di considerevole morbidità, stigma ed esclusione sociale.

La malattia di Hirschsprung:

La Malattia di Hirschsprung (HD) è l'assenza di cellule gangliari nell'intestino distale, cominciando dallo sfintere anale e estendendosi prossimalmente a vari gradi.¹³⁵ Ciò provoca ostruzione funzionale dovuta alla mancanza di peristalsi nel segmento interessato.¹³⁵ Fino a un quarto hanno un'anomalia associata; Il 10% ha la sindrome di Down.^{27,136} La maggior parte dei casi non viene diagnosticata prima della nascita in tutti i paesi.^{136,137} Nei PAR, il 90% del paziente si presenta nel periodo neonatale tipicamente con eliminazione ritardata di meconio (> 24 ore), distensione addominale e vomito biliare.^{135,138} Nei PBMR, pochi pazienti si presentano entro il periodo neonatale e invece spesso si presentano più tardivamente con un'ostruzione completa.^{137,139,140} La diagnosi ritardata non solo determina una morbidità considerevole prima della presentazione, poiché la maggior parte dei pazienti è sintomatica dalla nascita, ma aumenta anche il

rischio di enterocolite, che può essere fatale e rende più difficile la chirurgia correttiva con risultati a lungo termine più scadenti.^{135,140}

La diagnosi nei PAR è comunemente effettuata effettuando una biopsia rettale che può essere intrapresa al letto senza anestesia nei neonati. Tuttavia, nei PBMR, una biopsia rettale a pieno spessore in anestesia generale è più comunemente praticata probabilmente a causa dell'età avanzata dei pazienti e della mancanza di attrezzature / strutture.^{139,141} Nei PAR, la maggior parte dei chirurghi mira a intraprendere un intervento chirurgico definitivo prima dei 3 mesi di età, con l'uso di lavaggi rettali per mantenere la decompressione pre-operatoria piuttosto che una stomia laddove possibile.^{138,142} Nei PBMR, i pazienti spesso ricevono uno stoma inizialmente e un intervento chirurgico definitivo più tardivamente.^{141,143,144} Un articolo raccomanda l'uso di miectomia anorettale posteriore trans anale in pazienti con HD di segmento ultra-corto in contesti con risorse limitate.¹⁴⁵ La mortalità complessiva nei PAR è attualmente inferiore al 3% rispetto a un 18% stimato nei PBMR.^{21,127,137,138,146-153}

Scopo

Intraprendere il primo studio di coorte prospettico multicentrico su larga scala e geograficamente ampio, confrontando la gestione e gli outcome di una selezione di anomalie congenite comuni nei paesi a basso, medio e alto reddito in tutto il mondo.

Obiettivi

- 1) Confrontare la mortalità e le complicanze post-intervento di una selezione di anomalie congenite comuni nei PBMR e nei PAR a livello globale.
- 2) Identificare i fattori del paziente e del livello ospedaliero che influenzano l'outcome e che possono essere modificati per migliorare l'assistenza.
- 3) Stabilire una collaborazione di ricerca consistente addetti alle cure chirurgiche per bambini in tutto il mondo per contribuire a migliorare le capacità di ricerca e creare una piattaforma per la ricerca collaborativa e gli studi interventistici in corso volti a migliorare gli outcome.
- 4) Aumentare la consapevolezza e fornire supporto per l'assistenza chirurgica neonatale e pediatrica nell'ambito della prioritizzazione, della pianificazione, della politica e dei finanziamenti per la salute globale.

Metodologia

Progetto di studio:

Questo è uno studio di coorte, prospettico, internazionale, multicentrico. Coinvolgerà la raccolta di dati da parte di addetti all'assistenza chirurgica per bambini provenienti da tutto il mondo (collaboratori).

Assunzione di collaboratori:

I collaboratori saranno invitati a partecipare allo studio attraverso una serie di percorsi:

- Contatti personali

- Organizzazioni focalizzate su chirurgia globale, anestesia globale, chirurgia per bambini, ricerca regionale o globale, tirocinanti e reti professionali
- presentazioni alle conferenze
- Social media, tra cui Twitter, Facebook e LinkedIn
- Siti Web professionali
- Un sito Web su misura progettato specificamente per la collaborazione di ricerca globale PaedSurg, www.globalpaedsurg.com
- L'identificazione di continent, regional and country leads che invitino collaboratori di tutte le regioni a partecipare allo studio

Diritto alla pubblicazione:

Alle pubblicazioni editoriali verrà chiesto di rendere tutti i collaboratori coautori citabili su PubMed. L'autore sulla prima pagina dell'articolo leggerà "Global PaedSurg Research Collaboration" con tutti i nomi degli autori elencati per esteso alla fine dell'articolo. Questa metodologia si basa su un modello di partnership paritaria precedentemente descritto in The Lancet e utilizzato da un certo numero di collaborazioni nazionali e internazionali.^{1,154-157} Allo stesso modo, tutti i collaboratori vedranno il loro nome citato come autore in tutte le presentazioni orali internazionali nel contesto di conferenze. Nelle presentazioni di poster internazionali 'Global PaedSurg Research Collaboration' sarà utilizzato per comprendere tutti i collaboratori a causa delle restrizioni di spazio.

Nelle pubblicazioni, gli autori saranno elencati in base al loro ruolo nello studio con i dettagli di ciò che in cui sono stati coinvolti (Appendice 1):

- Collaboratori locali
- Continent, regional and country leads
- Lead investigators
- Lead organisers
- Comitato direttivo

Ogni singolo collaboratore può partecipare a più di un ruolo nello studio e verrà citato nella lista degli autori di conseguenza.

Criteri di inclusione del collaboratore e dell'ospedale:

Qualsiasi operatore sanitario che si prende cura di neonati e bambini che presentano una delle condizioni di studio può partecipare come collaboratore allo studio. Questo include chirurghi, anestesisti, pediatri, neonatologi, infermieri e professionisti sanitari affini. I collaboratori possono variare da studente di medicina a livello di strutturato. Studenti e giovani medici, infermieri e operatori sanitari affini devono ottenere l'autorizzazione dal chirurgo o dal medico che sovrintende alla cura dei bambini, il quale deve essere incluso nello studio per poter partecipare. Questo professionista sanitario *senior* deve essere incluso come collaboratore all'interno del team e avrà la responsabilità di garantire che i dati raccolti siano accurati, completi e senza duplicati.

Possono essere inclusi tutti gli ospedali che forniscono assistenza per neonati e bambini che presentino per la prima volta una o più condizioni di studio.

Struttura del team:

Possono esserci fino a tre collaboratori in una squadra. La raccolta dei dati può essere effettuata da un unico team per una durata massima di sette mesi (da ottobre 2018 ad aprile 2019) o da più team (massimo tre collaboratori per squadra) ciascuno dei quali raccoglie dati in un periodo di un mese diverso. Ciò consente la partecipazione di più di tre collaboratori per ogni ospedale. Il numero massimo di collaboratori che partecipano da un'istituzione è ventuno. La durata minima della raccolta dei dati per la partecipazione allo studio è di un mese.

Condizioni da studiare:

Le sette anomalie congenite da includere nello studio sono:

- 1) atresia esofagea +/- atresia tracheo-esofagea.
- 2) ernia diaframmatica congenita.
- 3) atresia intestinale.
- 4) gastroschisi.
- 5) Exomphalos (noto anche come onfalocele).
- 6) Malformazione anorettale.
- 7) Malattia di Hirschsprung.

Queste rappresentano una selezione delle più comuni anomalie congenite che coinvolgono il tratto gastrointestinale. Normalmente richiedono una serie di cure chirurgiche neonatali simili in emergenza entro poche ore o giorni di vita per evitare la morte, sebbene alcune forme meno gravi possano presentarsi successivamente. Nei PAR e in alcuni PBMR, queste condizioni sono gestite principalmente dai team di chirurgia pediatrica e neonatologia, invece in alcuni PBMR le squadre di chirurghi generali possono anche prendersi cura di questi bambini. Sono un gruppo particolarmente sotto-studiato di anomalie congenite nei PBMR e, di fatto, rimane ancora molto da imparare anche nei PAR.

Altre anomalie congenite potenzialmente letali alla nascita che coinvolgono altri sistemi di organi, come anomalie cardiache e genito-urinarie, non sono state incluse poiché potrebbero essere gestite da altri team chirurgici o medici e spesso richiedono un diverso tipo di cure chirurgiche neonatali. Pertanto, vi è il rischio che alcuni collaboratori che raccolgono dati nello studio non siano i principali medici di questi pazienti, il che potrebbe comportare la perdita dei pazienti o la raccolta di dati inadeguati.

Criteri di inclusione e esclusione del paziente:

Criterio di inclusione

Qualsiasi neonato, infante o bambino di età inferiore ai 16 anni, che si presenti per la prima volta, con una delle condizioni di studio può essere incluso nello studio. Questo include solo i bambini che NON abbiano precedentemente ricevuto alcun intervento chirurgico per la loro condizione (la chirurgia include pazienti che hanno precedentemente ricevuto una stomia). Possono essere inclusi i bambini che hanno ricevuto cure rianimatorie di base e di supporto per la loro condizione in una struttura sanitaria diversa e che sono stati trasferiti al centro studi.

Se un paziente presenta più di una delle condizioni dello studio (ad esempio atresia esofagea e MAR), i dettagli di ciascuna condizione possono essere inclusi nello studio. Tuttavia, dovrebbero essere incluse solo le condizioni che si presentano entro il periodo di studio. Ad esempio, se un paziente ha precedentemente subito un intervento chirurgico per atresia duodenale e poi si presenta con la malattia di Hirschsprung durante il periodo di studio, solo quest'ultimo deve essere incluso in termini di gestione e risultati.

I pazienti che si presentano per la prima volta con una delle condizioni di studio che ricevono cure palliative o senza cure devono essere inclusi nello studio per riflettere i risultati reali.

Criteri di esclusione

Qualsiasi neonato, infante o bambino con una delle condizioni di studio che ha precedentemente ricevuto un intervento chirurgico per la sua condizione. Se hanno recentemente ricevuto un intervento chirurgico per la loro condizione, sono stati dimessi e quindi si sono ripresentati con una complicazione della chirurgia durante il periodo di studio NON dovrebbero essere inclusi nello studio. Devono essere inclusi solo i pazienti che si presentano per la prima volta entro il periodo di studio.

Periodo di tempo:

Il periodo di raccolta dei dati per lo studio va dal 1 ° ottobre 2018 al 30 aprile 2019 (incluso), con un periodo di follow-up dopo l'intervento primario di 30 giorni (vedere l'Appendice 2 per una definizione di intervento primario). Questo include solo i pazienti che ricevono un intervento primario entro i primi 30 giorni di ricovero ospedaliero. Pertanto, la raccolta dei dati primari sarà completata entro la fine di giugno 2019. La convalida dei dati verrà effettuata a luglio e agosto 2019.

Per partecipare allo studio i collaboratori devono fornire dati per un periodo minimo di 1 mese. Questo per consentire a quei collaboratori che partecipano a significative restrizioni temporali. Tuttavia, incoraggiamo tutti i collaboratori con il tempo e la capacità di fornire dati per il maggior numero possibile di mesi durante il periodo di raccolta dei dati (massimo 7 mesi) per ottimizzare il numero di pazienti inclusi nello studio e, quindi, l'impatto dei risultati.

Per standardizzare la raccolta dei dati, ogni mese di raccolta dei dati deve iniziare il 1 ° giorno del mese e terminare l'ultimo giorno del mese. Il mese di raccolta dei dati verrà registrato per ciascun paziente inserito nello studio.

Durante il periodo di raccolta dei dati, tutti i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione devono essere inclusi nello studio al fine di fornire dati accurati sui tassi di mortalità e morbidità. Ad esempio, se 4 pazienti presentano una gastroschisi durante il periodo di raccolta dei dati e 2 muoiono, tutti e 4 devono essere inclusi nello studio per fornire un risultato accurato del 50% di mortalità. Se sono inclusi solo i 2 sopravvissuti, il risultato mostrerà falsamente il 100% di sopravvivenza. Se sono inclusi solo i 2 che sono morti, il risultato mostrerà falsamente il 100% di mortalità.

Metodi per identificare i pazienti in sequenza:

I metodi per identificare tutti i pazienti da includere nello studio sono i seguenti:

- Giro di reparto giornaliero: su unità neonatali, reparti pediatrici e altri siti in cui possono essere presenti neonati e bambini con le condizioni di studio.
- Consegne.
- Riunioni di team multidisciplinari.
- Schede di ammissione del paziente.
- Registro di sala operatoria.
- Comunicazione regolare con colleghi e membri del team che si occupano di neonati e bambini con le condizioni di studio.
- Assicurarsi che tutti i membri del personale che si occupano di neonati e bambini con le condizioni di studio siano consapevoli che lo studio è in corso e avvisino un membro del gruppo di studio se si presenta un paziente che deve essere incluso nello studio.

Metodi per evitare l'ingresso di pazienti duplicati nello studio:

Al fine di evitare di includere nello studio lo stesso paziente più di una volta, un elenco contemporaneo di tutti i pazienti inclusi nello studio deve essere gestito dal responsabile del team e utilizzato da tutti i collaboratori della squadra. L'elenco dovrebbe includere il nome del paziente, la data di nascita e il numero dell'ospedale accanto al proprio ID REDCap (questo viene creato quando i dati del paziente vengono inseriti su REDCap). A tal fine, verrà inviato al team un foglio di calcolo per e-mail al momento dell'iscrizione allo studio.

Valutazione del risultato e raccolta dei dati dei pazienti:

Outcome primario: mortalità per qualsiasi causa, in ospedale.

Per valutare questo saranno inclusi tutti i pazienti nello studio, sia quelli che non hanno ricevuto un intervento sia quelli che lo hanno subito.

Per i pazienti ospedalizzati per più di 30 giorni dopo l'intervento primario, verrà utilizzato un tasso di mortalità a 30 giorni dopo l'intervento primario. La definizione di intervento primario per ogni condizione di studio è fornita nell'appendice 2.

Per i pazienti che non ricevono un intervento primario (trattamento conservativo in degenza) ma rimangono in vita e ricoverati in ospedale a 30 giorni dalla prima ammissione, questo momento viene utilizzato per registrare lo stato di mortalità per l'outcome primario.

Esiti secondari: complicanze che si verificano entro 30 giorni dall'intervento primario, tra cui:

- Infezione del sito chirurgico
- Deiscenza della ferita
- Necessità di re-intervento
- Complicazioni specifiche della condizione (appendice 2/3).
- Variabili dei risultati specifici delle condizioni (appendice 2/3).
- Durata della degenza ospedaliera (tempo dall'ammissione alla morte in pazienti che non sopravvivono)
- Mortalità post intervento primario a 30 giorni.

Per le definizioni vedi Appendice 2.

Gli esiti secondari non saranno raccolti su pazienti che non ricevono un intervento primario entro 30 giorni dal ricovero ospedaliero, ad eccezione della durata della degenza ospedaliera o del tempo trascorso dall'ammissione alla morte.

I dati saranno raccolti su:

- Dati demografici dei pazienti
- Assistenza / diagnosi prenatale
- Assistenza pre-ospedaliera
- Tempo dalla nascita alla presentazione primaria presso il centro studi
- Tempo dall'ammissione all'intervento primario
- Condizioni cliniche
- Rianimazione e cura peri-operatoria (o peri-primaria)
- Intervento chirurgico
- Outcome

L'Appendice 3 descrive il modulo di raccolta dei dati.

Outcome e variabili sono stati scelti utilizzando set di outcome chiave pubblicati, risultati comunemente raccolti in revisioni sistematiche e meta-analisi, dati raccolti all'interno di registri e classificazioni internazionali.^{51,52,67,89,95,96,119-121,138,158-163}

Strumento per la raccolta dei dati:

I dati saranno raccolti utilizzando lo strumento di raccolta dati sicuro e user-friendly REDCap.¹⁶⁴ Questo sarà gratuito per i collaboratori partecipanti. I dati possono essere caricati direttamente sul sistema REDCap o possono essere raccolti su un modulo stampato di raccolta dei dati e caricati in un secondo momento su REDCap. C'è anche un'applicazione per smartphone che consente la raccolta dati offline. I collaboratori non devono inserire alcuna informazione di identificazione del paziente in REDCap. Dopo aver inviato i dati per un paziente, verrà creato un ID REDCap univoco per quel paziente. I collaboratori devono mantenere un elenco confidenziale dei pazienti inclusi nello studio insieme ai loro ID REDCap, in modo che i pazienti possano essere identificati successivamente per il follow-up e la convalida, se necessario. Questo elenco dovrebbe essere conservato rispettando le leggi locali sulla protezione dei dati.¹⁶⁵

Una volta che l'approvazione per la partecipazione allo studio è stata fornita in un centro, le prove devono essere inviate via email al principale investigatore, Naomi Wright (su paedsurg.research@gmail.com). Il team REDCap del King's College London invierà quindi un'email ai collaboratori con i dettagli di accesso. Una guida passo-passo su come caricare i dati su REDCap verrà fornita a tutti i collaboratori. REDCap conterrà uno strumento pre-progettato di raccolta dati con caselle di spunta e menu a scelta multipla per l'inserimento facile e veloce dei dati.

Raccolta di dati del centro:

Un breve sondaggio sarà condotto dai collaboratori di ricerca al momento della registrazione al progetto per quanto riguarda le strutture e le risorse disponibili per l'assistenza chirurgica neonatale e pediatrica presso il loro istituto (Appendice 4). Per ottimizzare l'accuratezza e consentire la convalida dei dati, il sondaggio dovrebbe essere completato in modo indipendente da almeno due professionisti sanitari qualificati, uno dei quali dovrebbe idealmente essere il capo dello studio, il chirurgo *senior* o l'anestesista. Gli studenti non dovrebbero completare il sondaggio. I dati saranno utilizzati per valutare le associazioni tra disponibilità di risorse e strutture e risultati dei

pazienti. Nessun singolo collaboratore, centro o paese sarà identificabile individualmente nei risultati.

Convalida dei dati:

Dati del paziente:

Il dieci per cento (10%) dei centri di collaborazione sarà selezionato casualmente per la convalida dei dati. Ciò comporterà l'identificazione di un ulteriore collaboratore di ricerca indipendente presso ciascun centro di convalida per determinare il numero di pazienti idonei per l'inclusione nello studio nel periodo di raccolta dei dati, per verificare se ne sono stati omessi e per raccogliere nuovamente i dati per verificarne l'accuratezza. Il collaboratore indipendente sarà identificato e invitato a partecipare dal responsabile dello studio presso il centro assegnato. Deve essere un professionista sanitario all'interno del team che si prende cura dei neonati e / o dei bambini con le condizioni di studio, ma che non è stato coinvolto nella raccolta iniziale dei dati. Verrà inoltre incluso come co-autore delle presentazioni e delle pubblicazioni.

I dati di convalida saranno raccolti su un database di convalida REDCap separato e i dati immessi verranno confrontati con quelli immessi nel database principale per valutarne l'accuratezza. La selezione dei dati di convalida includerà sette variabili per ciascun paziente incluso nello studio per un mese di raccolta dei dati presso l'istituto sottoposto alla convalida. Le variabili che sono state scelte per la convalida dovrebbero essere disponibili in modo retrospettivo tramite registri di ammissione e registri di sala operatoria; non saranno richiesti dettagli sulla gestione di reparto dalla cartella del paziente poiché ciò potrebbe essere più impreciso retrospettivamente rispetto alla raccolta di dati originaria prospettica. Il modulo di raccolta dei dati per la convalida verrà fornito ai centri se selezionati per questo ruolo.

Le domande per la convalida saranno anche incorporate nello strumento di raccolta dei dati. Ad esempio, se un paziente è deceduto prima dell'intervento primario il tipo di anestesia al momento dell'intervento primario si deve segnare come "non applicabile". Allo stesso modo, per i pazienti deceduti durante il ricovero in ospedale non si devono inserire dati riguardanti il follow-up post-dimissione. Almeno il 90% dei risultati primari e secondari dovrebbe essere completato per ciascun paziente. I dati possono essere caricati inizialmente e completati in un secondo momento. Ai collaboratori verrà inviato un messaggio di posta elettronica con un promemoria per completare qualsiasi set di dati incompleto.

A tutti i collaboratori dei centri di convalida verrà chiesto di completare un breve sondaggio sulla loro esperienza con la raccolta dei dati al fine di identificare eventuali potenziali aree di errore e di facilitare l'interpretazione dei dati (Appendice 5/6).

Dati istituzionali:

I dati dell'indagine riguardanti le risorse istituzionali e le strutture per la chirurgia neonatale e pediatrica saranno convalidati valutando il livello di accordo tra le indagini completate in modo indipendente da diversi collaboratori nello stesso centro. Uno di questi collaboratori dovrebbe essere il capo dello studio (chirurgo, medico o infermiere senior) e l'altro un membro del gruppo di studio.

Calcolo della dimensione del campione:

È stato eseguito un calcolo della dimensione del campione utilizzando Stata / IC 15.0 basato sulla correzione di Bonferroni per test multipli, ipotizzando un 80% di potenza e un generale errore di tipo 1 del 5%. La Tabella 2 illustra la dimensione del campione richiesta per ogni condizione. Questo è stato calcolato per l'Outcome primario della mortalità nei PBMR rispetto ai PAR e anche per i paesi a basso, medio e alto reddito (PBMeAR) separatamente. Le stime di mortalità utilizzate nel calcolo si basano su dati aggregati di studi riguardanti queste condizioni pubblicati nei paesi a basso, medio e alto reddito, rispettivamente come indicato nella prima colonna.

Tabella 2: mortalità stimata e dimensioni dei campioni per i paesi a basso, medio e alto reddito e il numero medio di casi al mese per istituzione a livello globale

Condizione	Mortalità PBR (% , n)	Mortalità PMR (% , n)	Mortalità PBMR combinato (% , n)	Mortalità PAR (% , n)	Dimensione del campione per PBR	Dimensione del campione per PMR	Dimensione del campione per PAR	Dimensione del campione per PBMR vs PAR (per gruppo)	Numero medio di casi / mese/ istituzione (PBMeAR combinato)
AE +/- FTE 21,32,36-50,166	79.5% (62/78)	41.8% (623/1488)	43.7% (685/1566)	2.7% (6/221)	34	34	23	21	1.02
CDH* 51,55-62	-	47.4% (130/274)	47.4% (130/274)	20.4% (201/982)	-	-	-	63	0.54
AI 67,72,74-82	42.9% (42/98)	40.0% (97/241)	41.0% (139/339)	2.9% (12/407)	6014	6014	25	24	0.63
Gastroschisi 21,26,27,85,91-94,108,167-174	83.1% (211/254)	42.6% (205/481)	56.6% (416/735)	3.7% (28/748)	29	29	24	15	0.85
Onfalocele 21,22,85,90,104,105,110,112-118	25.5% (41/161)	31.9% (132/414)	30.1% (173/575)	12.7% (40/316)	1040	1040	196	115	0.63
MAR 21,26,50,122,126-134	26.3% (26/99)	17.5% (243/1391)	18.1% (269/1490)	3% (14/462)	460	460	90	85	1.34
Malattia di Hirschsprung 138,146-148	19.1% (33/173)	16.8% (55/328)	17.6% (88/501)	2.3% (43/1897)	5802	5802	85	79	2.21

* I dati rappresentativi sulla mortalità da CDH in PBR non sono attualmente disponibili.

Sulla base dei numeri di pazienti inclusi nello studio PaedSurg Africa precedentemente intrapreso, che utilizzava un disegno di studio simile, le dimensioni dei campioni stimati per rilevare una differenza significativa tra PBMR e PAR sono ottenibili.²⁶ Durante lo studio PaedSurg Africa, i dati sono stati raccolti da 220 collaboratori in 76 ospedali in 23 paesi dell'Africa sub-sahariana per lo stesso periodo di tempo di questo studio e inclusi 188 pazienti con malformazione anorettale e 111 con gastroschisi.²⁶ Poiché questo studio è globale, anziché limitato all'Africa sub-sahariana, ci si aspetta che i numeri dei pazienti superino questo numero

Sulla base dei limitati dati disponibili nei PBMR, non sembra fattibile identificare differenze significative tra paesi a basso e medio reddito per AI, onfalocele, MAR e Hirschsprung; Il CDH è sconosciuto poiché non ci sono dati affidabili per i PBR al momento. Quindi, l'analisi dei dati primari sarà un confronto della mortalità per ogni condizione tra PBMR e PAR. Tenteremo un'analisi secondaria dei dati, se possibile,

confrontando la mortalità nei PBR, PMR e PAR, tuttavia lo studio è autorizzato a fare questo solo per atresia esofagea e gastroschisi.

Popolazione stimata di studio:

Il numero medio di casi per ogni condizione di studio che si presentano ad un istituto al mese è stato stimato da studi pubblicati per tutti gli ambienti di reddito, come dettagliato nella Tabella 2 sopra. In media la maggior parte delle istituzioni che si occupano di pazienti con queste condizioni ricevono 1-2 casi al mese. Quindi, ogni istituzione partecipante si aspetterebbe di avere circa 7-14 casi da includere nello studio al mese (anche se alcune istituzioni potrebbero averne considerevolmente di più o di meno). Non c'è un numero minimo di casi richiesti per partecipare allo studio. Non tutte le istituzioni riceveranno pazienti con tutte e sette le condizioni di studio durante il loro periodo di raccolta dei dati.

Miriamo a includere un minimo di 365 mesi di dati; 183 mesi dai PBMR e 183 mesi dai PAR. Ciò dovrebbe garantire un numero sufficiente di casi di onfalocele per determinare una differenza significativa tra i PBMR e i PAR; un minor numero di mesi di dati è necessario per determinare differenze significative nella mortalità per le altre condizioni di studio. Ciò potrebbe comportare la raccolta di dati da parte di 365 istituzioni per 1 mese ciascuna o la raccolta di dati da parte di 52 istituzioni per 7 mesi ciascuna o una variante intermedia tra (100 istituzioni per 3-4 mesi ciascuna). Un totale aggiornato del numero di pazienti inclusi nello studio sarà mantenuto sul sito web dello studio (www.globalpaedsurg.com) in modo che tutti i collaboratori possano lavorare insieme verso questo obiettivo.

Studio pilota

Uno studio pilota del modulo di raccolta dei dati del paziente, dell'indagine istituzionale, del modulo di raccolta dei dati di convalida e indagini di convalida saranno intrapresi dagli investigatori principali in più lingue e continenti per ottimizzare la progettazione prima dell'uso nello studio e per affrontare eventuali fattibilità o altri ostacoli ad una efficace raccolta dati e al completamento dello studio tra i siti partecipanti.

Analisi dei dati:

Dati del paziente e istituzionali:

I dati saranno analizzati utilizzando Stata e SAS 9.4 (Cary, NC, USA). I duplicati saranno rimossi, se presenti. I dati mancanti per le covariate saranno analizzati per determinare se sono correlati all'outcome e saranno di conseguenza utilizzate analisi del caso completo o tecniche multiple di imputazione.

Saranno determinate differenze significative nella mortalità tra i PBMR e i PAR per ciascuna delle condizioni di studio utilizzando l'analisi di Chi-quadro o il test esatto di Fisher se entrambi i gruppi contengono meno di 10 pazienti. Verrà utilizzata la classificazione della Banca mondiale dei paesi a basso, medio e alto reddito durante l'anno fiscale 2018.¹⁷⁵

Verranno condotte analisi di regressione logistica univariate tra le covariate e l'esito primario della mortalità. In base ai risultati, le covariate con un valore $p < 0,10$ verranno incluse nel modello multivariato. Il modello logistico multilivello multivariato finale sarà determinato utilizzando, gradualmente, eliminazione a ritroso degli interventi e dei

fattori peri-operatori che influenzano i risultati. I risultati saranno presentati come rapporti di probabilità con corrispondenti intervalli di confidenza del 95%. I dati verranno adattati per fattori di confusione e modificatori di effetti. I potenziali fattori confondenti includono: età gestazionale alla nascita, peso, tempo dalla nascita alla presentazione e punteggio dell'American Society of Anesthesiologists (ASA) al momento dell'intervento primario. Potenziali modificatori degli effetti includono: somministrazione di antibiotici peri-operatori, rianimazione dei fluidi, controllo termico e fornitura di altre cure neonatali specifiche, come la nutrizione parenterale nei neonati con gastroschisi.

Verranno inoltre effettuate analisi di regressione logistica multilivello multivariata per identificare i fattori degli ospedali che influenzano la mortalità con adattamento per i fattori confusionali. $P < 0,05$ sarà ritenuto significativo.

Convalida dei dati:

Una statistica kappa ponderata verrà utilizzata per determinare il livello di congruenza tra i dati del paziente dello studio e i dati del paziente di convalida. Questo sarà presentato come una percentuale di corrispondenza per ogni variabile validata.

Per le istituzioni in cui due o più collaboratori hanno completato in modo indipendente l'indagine sulla disponibilità di risorse e strutture per la chirurgia neonatale e pediatrica, verrà utilizzata una statistica kappa ponderata per determinare il livello di corrispondenza tra le risposte.

Archiviazione, gestione e condivisione dei dati:

Tutti i dati saranno archiviati sul database sicuro REDCap, protetto da password.¹⁶⁴ Un Back-up verrà eseguito quotidianamente sul server del King's College di Londra dal team REDCap. Il ricercatore principale eseguirà anche il backup dei dati su base settimanale su due memory stick crittografati e protetti da password. Tutti i dati saranno controllati da un piano di gestione dei dati che sarà supervisionato dal team di gestione dei dati del King's College di Londra e aggiornato su base trimestrale per tutta la durata dello studio. Il set di dati completo verrà memorizzato in modo sicuro a lungo termine, per un minimo di 10 anni dopo lo studio.

I singoli collaboratori saranno in grado di accedere ai loro dati istituzionali in ogni momento. Potranno essere scaricati e analizzati usando REDCap. Il ricercatore principale, sarà in grado di accedere all'intero set di dati al fine di supervisionare la raccolta dei dati durante lo studio e di intraprendere la successiva analisi dei dati. Verrà fornito l'accesso alla totalità dei dati anche ai membri del team dello studio con credenziali private. Ciò includerà uno statistico per aiutare con l'analisi dei dati. Questo può includere membri del comitato direttivo per supervisionare la raccolta dei dati. Può includere membri del comitato organizzatore al fine di contattare i collaboratori per completare set di dati incompleti.

Dopo la pubblicazione dei risultati principali dello studio, il set di dati anonimi completo sarà condiviso con tutti i collaboratori e reso disponibile al pubblico. In nessun momento durante la presentazione o la pubblicazione dello studio, singoli collaboratori, istituzioni o paesi saranno individualmente identificabili. Per la pubblicazione principale dello studio, tutti i dati nei paesi a basso, medio e alto reddito saranno raggruppati per l'analisi. A seguito della pubblicazione dello studio principale, i collaboratori di un paese

possono intraprendere una subanalisi dei dati dal proprio paese, ma solo se tutti i collaboratori che hanno fornito dati da quel paese sono d'accordo. I nomi dei singoli paesi non saranno identificabili sul set di dati reso pubblicamente disponibile - ogni paese sarà rappresentato da un numero casuale. I dati resi anonimi disponibili al pubblico saranno identificabili per continente consentendo l'esecuzione di subanalisi continentali.

Approvazione dello studio locale / considerazioni etiche:

Secondo le linee guida del Comitato etico per la ricerca del King's College London, questo studio è classificato come una revisione e quindi non richiede l'approvazione etica (Appendici 7, 8 e 9).

Lo studio soddisfa i criteri della revisione come segue:

- Tutti i dati raccolti valutano la pratica attuale. Lo studio non comporta modifiche alla normale gestione del paziente.
- Le attuali pratiche e outcome nei paesi a basso, medio e alto reddito saranno confrontati con gli standard pubblicati in letteratura. La Tabella 2 mostra gli attuali standard di mortalità per ciascuna delle sette condizioni di studio nei paesi ad alto reddito.
- Tutti i dati dello studio sono informazioni raccolte di routine che dovrebbero essere note al gruppo di studio senza porre ulteriori domande al paziente / ai genitori.
- Tutti i dati da inserire in REDCap sono completamente anonimi, senza informazioni identificative del paziente.
- Nessun singolo collaboratore, istituzione o paese sarà indipendentemente identificabile nei risultati dello studio.
- Tutti i dati saranno archiviati in modo sicuro e saranno regolati da un piano di protezione dei dati regolarmente aggiornato e regolamentato dal team di protezione dei dati di King's College London.

Ulteriori consigli sono stati richiesti al Dipartimento di etica della ricerca dell'ospedale del King's College per quanto riguarda i pazienti del NHS. È stata fornita la conferma che, poiché lo studio è classificato come revisione, non richiede l'approvazione etica. L'approvazione locale della revisione deve essere richiesta di conseguenza (Appendice 10).

Ai collaboratori di ricerca sarà richiesto di ottenere l'approvazione locale per lo studio presso la propria istituzione in base alle normative locali. In alcuni centri lo studio può essere considerato un controllo, tuttavia in altri può essere richiesta la piena approvazione etica. Per ottenere l'accesso allo strumento di raccolta dei dati di REDCap, sarà richiesta la prova dell'approvazione locale dello studio, inviata via email al ricercatore principale.

Se non esiste un'etica formale o un comitato di revisione, i collaboratori devono ottenere l'approvazione dal Direttore dell'Ospedale o dal Capo dell'Unità di Chirurgia, Pediatria o Neonatologia per partecipare. In queste circostanze, inviare per e-mail una lettera firmata che confermi quest'ultima all'agente investigativo principale.

Per le revisioni cliniche che raccolgono dati di routine, anonimi e deidentificati, di solito non è richiesto il consenso del paziente. Tuttavia, i collaboratori dovrebbero verificare le normative locali in merito e seguirle di conseguenza.

Finanziamento:

Il fondo è stato fornito dal Wellcome Trust per coprire i costi dello strumento di raccolta dei dati REDCap e per supportare il team amministrativo e il team di protezione dei dati di REDCap (£4032) e la progettazione, lo sviluppo e la manutenzione del sito Web (£850).

In linea con altri gruppi di studio collaborativi, prospettici e osservazionali su tutto il continente, come questo, i finanziamenti non sono disponibili per le singole applicazioni etiche e i pagamenti non verranno corrisposti ai collaboratori che partecipano allo studio.^{1,26,154-156,176}

I collaboratori raccoglieranno dati anonimi riguardanti i propri pazienti, manterranno la proprietà dei loro dati durante lo studio e saranno in grado di scaricare e analizzare i dati per scopi di revisione e miglioramento locali. Tutti i collaboratori saranno coautori delle pubblicazioni risultanti e lo studio fornirà ulteriori opportunità e benefici al collaboratore, al team e ai futuri pazienti come evidenziato a pagina 4. In molte istituzioni, la revisione e / o l'approvazione etica non comportano alcun costo. Nei siti in cui ciò è richiesto, le commissioni di revisione etica potrebbero ritenerlo un progetto collaborativo guidato localmente piuttosto che uno studio internazionale formale a fini tariffari.

Il finanziamento non è disponibile per il follow-up del paziente. Si prega di seguire i pazienti nel follow-up fino a 30 giorni dopo l'intervento primario nel miglior modo possibile nell'ambito del vostro attuale servizio. C'è un'opzione per documentare quando il follow-up non è possibile sul modulo di raccolta dati.

Il Wellcome Trust non ha avuto alcun input nel contenuto del protocollo dello studio se non quello di raccomandare la pubblicazione ad accesso aperto dei risultati in una rivista peer-reviewed e di rendere il set completo di dati anonimo disponibile pubblicamente dopo la pubblicazione.

Limitazioni:

- Questo studio prenderà solo la gestione e i risultati di quei neonati e bambini che raggiungono un'istituzione per essere inclusi nello studio. Alcuni bambini con queste condizioni, in particolare nei PBMR, non possono mai raggiungere un centro in grado di fornire la necessaria assistenza chirurgica con conseguente morte o invalidità permanente nella comunità. Quindi, è probabile che i risultati rappresentino una sottostima della vera mortalità e morbidità a partire da queste condizioni nei PBMR.

- Le istituzioni partecipanti saranno reclutate attraverso il campionamento della convenienza a valanga. Le istituzioni con le reti e la capacità di partecipare allo studio possono rappresentare una proporzione di centri con maggiore capacità di assistenza chirurgica neonatale e pediatrica e quindi outcome migliori. A tal fine il livello di assistenza sanitaria dei centri partecipanti sarà registrato secondo la classificazione dell'OMS per valutarlo. Tuttavia, nella pratica è improbabile che centri diversi dalle strutture di assistenza terziaria siano in grado di fornire una cura chirurgica definitiva per i neonati che presentano anomalie congenite rappresentate in questo studio. Lo studio potrebbe perdere pazienti sottoposti a chirurgia salvavita in un ospedale distrettuale come una stomia per malformazioni ano-rettali, washout rettale o stomia per pazienti con malattia di Hirschsprung o gestione conservativa di onfalocele.

- Il follow-up sarà limitato a 30 giorni di intervento post-primario. Quindi, lo studio catturerà la gestione acuta dei pazienti e gli esiti, ma non i loro outcome a lungo termine, che sono importanti anche per i pazienti con anomalie congenite in termini di disabilità a lungo termine e qualità della vita.

Capacità di ricerca:

La partecipazione allo studio fornirà ai collaboratori un'esperienza di ricerca, tra cui l'ottenimento dell'approvazione degli studi locali, l'uso di un protocollo per identificare i pazienti e raccogliere dati, l'uso dello strumento di raccolta dati REDCap, il processo di convalida dei dati e un esempio di analisi dei dati, interpretazione e scrittura. Una sessione di formazione online su come impostare un progetto utilizzando REDCap sarà offerta a tutti i collaboratori che sono interessati a intraprendere il proprio studio utilizzando questo software. Attraverso questo processo speriamo di supportare il potenziamento delle capacità di ricerca tra i team collaboranti, con lo scopo di incoraggiare ulteriori ricerche sulla chirurgia neonatale e pediatrica a livello globale.

L'istituzione della collaborazione di ricerca globale PaedSurg durante questo studio creerà una piattaforma per il lavoro collaborativo in corso e studi interventistici volti a migliorare i risultati in futuro. Un esempio, è lo studio interventistico multicentrico volto a migliorare la sopravvivenza nei neonati nati con gastroschisi in tutta l'Africa sub-sahariana che è stato finanziato dal Wellcome Trust utilizzando i risultati dello studio di coorte prospettico multicentrico PaedSurg Africa intrapreso nel 2016/17.

Fellowship di formazione alla ricerca:

In aggiunta a quanto sopra, i collaboratori avranno l'opportunità di intraprendere un corso di formazione facoltativo per la ricerca accanto allo studio principale. Durante questo corso, i collaboratori dovranno sviluppare e intraprendere il proprio progetto di ricerca locale. Verranno forniti webinar di ricerca mensili che copriranno i seguenti argomenti:

1. Generazione di una domanda di ricerca e ipotesi
2. Tipi di progettazione dello studio
3. Scrittura del protocollo
4. Considerazioni etiche e approvazione dello studio
5. Raccolta dati
6. Pulizia e analisi dei dati
7. Interpretazione dei dati
8. Preparazione di un abstract per la presentazione a una conferenza per la presentazione
9. Scrivere un testo per la pubblicazione
10. Scelta di una rivista e invio per la pubblicazione

In totale ci saranno 10 sessioni online in 1 anno a partire da ottobre 2018. Ogni sessione avrà una durata compresa tra 1-2 ore. Ogni fase dello sviluppo e del progetto dello studio principale di Global PaedSurg sarà utilizzata come esempio operativo durante le sessioni. I webinar saranno intrapresi in inglese, ma una sintesi di ogni sessione sarà fornita in più lingue, come richiesto. In concomitanza con i webinar, sarà istituito uno schema di mentoring in cui i collaboratori saranno associati a un accademico (che parli la stessa lingua) perché fornisca consulenza e supporto individuale durante lo sviluppo, l'assunzione e la redazione del loro studio.

L'obiettivo è che ogni partecipante produca il proprio abstract da sottoporre a una conferenza per la pubblicazione. I mentori supporteranno inoltre i partecipanti a scrivere i loro risultati per la pubblicazione. Tutti i partecipanti riceveranno un certificato per confermare il completamento dell'associazione di ricerca. A seguito della selezione degli abstract, 10 partecipanti saranno invitati a presentare i risultati delle loro ricerche tramite teleconferenza online alla più ampia collaborazione globale di PaedSurg; i primi tre vinceranno un premio.

Ci sarà l'opportunità per un gruppo di collaboratori, che non frequentano il corso di formazione per la ricerca di progettare e intraprendere una valutazione pre e post fellowship della capacità di ricerca con l'opportunità di presentare e pubblicare risultati come primi autori. Ciò richiederà un'approvazione etica separata per lo studio principale. Collaboratori con esperienza di ricerca saranno invitati come mentori volontari.

Diffusione:

Presentazioni:

Inizialmente l'idea e il design dello studio saranno presentati a conferenze internazionali incentrate sulla chirurgia per bambini, la chirurgia globale, la salute globale, la salute dei bambini e le anomalie congenite in tutto il mondo al fine di reclutare collaboratori per partecipare allo studio. Questo processo non solo faciliterà la partecipazione allo studio, ma contribuirà anche a sensibilizzare sulla necessità di considerare le anomalie congenite nell'ambito dell'agenda sanitaria globale. Dopo il completamento dello studio, i risultati verranno presentati a livello locale, regionale, nazionale e internazionale. Sia le presentazioni promozionali del protocollo di studio che i risultati dello studio saranno presentati da collaboratori dello studio di tutti i livelli di formazione, discipline e regioni del mondo. Ciò fornisce spesso ai collaboratori di PBMR l'opportunità di ottenere un supporto economico per il viaggio attraverso l'organizzazione della conferenza per partecipare e presentare alla conferenza. Questo non solo aiuta nella diffusione dei risultati dello studio, ma crea anche l'opportunità di partecipare, presentare e organizzare incontri internazionali per i fornitori di cure chirurgiche per bambini.

Tutti i collaboratori saranno incoraggiati a presentare i risultati a livello locale, regionale e nazionale per aumentare la consapevolezza all'interno della propria comunità. A tale scopo verrà fornita una presentazione e un poster PowerPoint standard in più lingue. Tutte le presentazioni saranno coordinate dall'investigatore principale e dal comitato organizzatore per evitare duplicati e assicurare che tutti i regolamenti della conferenza siano soddisfatti.

Pubblicazioni:

Il protocollo di studio sarà registrato su ClinicalTrials.gov e il protocollo di studio sarà presentato per la pubblicazione peer-reviewed. Dopo il completamento dello studio, si terranno una o più teleconferenze per condividere e discutere l'analisi dei dati effettuata e i risultati dello studio tra i collaboratori. Il testo finale sarà condiviso da tutti i collaboratori per l'approvazione prima dell'invio. Il documento principale dei risultati sarà presentato per la pubblicazione ad accesso aperto in una rivista peer reviewed. Richiederemo che tutti i collaboratori siano elencati come coautori citabili su PubMed.

Dopo la pubblicazione:

Dopo la pubblicazione, il testo potrà essere condiviso dai collaboratori con i loro comitati etici locali e team per fornire un feedback sui risultati dello studio e prendere in considerazione le aree per migliorare l'assistenza al paziente. I risultati dello studio possono essere confrontati con i dati raccolti localmente, che possono essere scaricati dai collaboratori in qualsiasi momento durante lo studio e richiesti dal ricercatore principale dopo il completamento dello studio. Il set di dati anonimo completo sarà reso disponibile al pubblico.

I collaboratori avranno l'opportunità di intraprendere analisi secondarie dei dati per il loro paese (se tutti i collaboratori di quel paese concordano), regione o continente. Tutti i collaboratori locali che forniscono dati per quella regione, the country/ regional/ continent leads per quella regione, gli investigatori principali, gli organizzatori principali e il comitato direttivo saranno elencati come coautori.

Risultato:

Questo studio mira a definire, per la prima volta da quello che sappiamo, la gestione e l'outcome di una selezione di comuni anomalie congenite potenzialmente letali in tutto il mondo. Ciò contribuirà a sensibilizzare l'opinione pubblica sulle inaccettabili disparità di esiti tra paesi a basso, medio e alto reddito e sulla necessità di concentrarsi nell'ambito dell'agenda sanitaria globale sul miglioramento della diagnosi prenatale e della cura chirurgica per i neonati con anomalie congenite. Nonostante le anomalie congenite siano la quinta principale causa di morte nei bambini di meno di 5 anni a livello mondiale, l'assistenza chirurgica per i neonati non ha ancora guadagnato peso all'interno di organizzazioni come l'UNICEF e l'OMS. Ciò può essere dovuto alla mancanza di ricerche sulle anomalie congenite, in particolare quelle che coinvolgono il tratto gastrointestinale, nei PBM. Il nostro studio fornirà un set di dati ampio e geograficamente esauriente richiesto a sostegno di questo. Ciò fornirà ai team chirurgici locali le prove per supportare l'integrazione dell'assistenza chirurgica neonatale nei piani chirurgici nazionali in corso di realizzazione e fornirà ai difensori dell'assistenza chirurgica globale i dati a supporto di un cambiamento globale. Questo è fondamentale se l'obiettivo di sviluppo sostenibile 3.2 per essere raggiunto richiede l'azzeramento dei neonati o bambini sotto i 5 anni che muoiono per causa prevenibile entro il 2030.

Appendici

1. Ruoli di collaboratore

Ci sono molti modi in cui partecipare a questo studio:

1) **Come local collaborator:**

Ciò comporta:

- discutere lo studio con i membri del proprio team che si prendono cura dei bambini con le condizioni di studio e creando una squadra (o più di una squadra) per partecipare alla raccolta dei dati. La raccolta dei dati può essere effettuata da una sola squadra per una durata fino a sette mesi (tra ottobre 2018 e aprile 2019) o da più squadre, ciascuna delle quali raccoglie dati in un periodo di un mese diverso. Possono esserci fino a tre collaboratori in una squadra.
- utilizzare il protocollo di studio per richiedere e ottenere l'approvazione per lo stesso presso il proprio istituto.
- utilizzare i criteri stabiliti nel protocollo per identificare i pazienti da includere nello studio.
- raccogliere dati prospettici mediante i moduli pre-progettati di raccolta forniti.
- caricare i dati resi anonimi su REDCap.
- mantenere un elenco confidenziale di tutti i pazienti inclusi nello studio insieme ai loro ID REDCap al fine di evitare duplicati e essere in grado di identificarli in una data successiva per il follow-up e la convalida, se necessario.

I collaboratori avranno l'opportunità di presentare lo studio in occasione di meeting e conferenze in tutto il mondo - inizialmente presentando il progetto di studio per reclutare collaboratori e successivamente, una volta completato, i risultati dello studio. Il tutto sarà coordinato dall'investigatore principale e dal comitato organizzativo per evitare duplicati e per garantire che tutti i regolamenti delle conferenze siano rispettati.

2) **Come Country-Lead:**

Oltre ai ruoli di un *local collaborator*, un *Country-Lead* aiuta a reclutare altri collaboratori nella partecipazione allo studio in tutto il proprio paese. Aiuta anche a risolvere i problemi rispondendo alle domande dei collaboratori locali e fornisce supporto per l'ottenimento dell'approvazione locale dello studio. Un altro ruolo potrebbe essere quello di aiutare a tradurre la letteratura dello studio nella lingua locale, se necessario.

3) **Come Continent or Regional Lead:**

Oltre ai ruoli di un *local collaborator*, un *Continent or Regional Lead* contribuirà a reclutare i *country lead*. Agirà come primo punto di riferimento per i *country lead* che hanno domande sullo studio. Incoraggerà e coordinerà le presentazioni del protocollo di studio in meeting e conferenze nazionali e internazionali nella propria regione o continente per aiutare a reclutare collaboratori. A seguito di tali presentazioni, aiuterà a indirizzare i collaboratori interessati al responsabile del paese appropriato per ulteriori indicazioni.

4) **Come Lead Organiser:**

I ruoli di un organizzatore principale possono includere una o più delle seguenti attività:

- Sviluppare un logo per lo studio.
- Sviluppare e gestire un sito Web "Global PaedSurg".

- Coordinare un blog sul sito Web con i contributi di collaboratori di tutto il mondo.
- Tradurre i documenti di studio, lo strumento di raccolta dati REDCap e il sito Web per ottimizzare l'inclusione nello studio di tutti i paesi del mondo.
- Sviluppare lo strumento di raccolta dati di REDCap.
- Gestire l'account Twitter di Global PaedSurg.
- Avviare e gestire un account Facebook Global PaedSurg.
- Come sopra per altri social media.
- Ci sarà l'opportunità per un gruppo di collaboratori di redigere il protocollo di studio per la pubblicazione prima della raccolta dei dati.
- Registrare il protocollo su ClinicalTrials.gov.
- Gestire la manutenzione del database dei collaboratori.
- Comunicare con i collaboratori.

5) Come Lead Investigator:

I ruoli di un *lead investigator* possono includere una o più delle seguenti attività:

- Partecipare allo studio pilota e fornire dei feedback su come ottimizzare i moduli di raccolta dati e lo studio prima del lancio dello stesso nell'ottobre 2018.
- Partecipare allo studio pilota e alla progettazione del processo di convalida dei dati.
- Tradurre i documenti di studio, lo strumento di raccolta dati REDCap e il sito Web per ottimizzare l'inclusione nello studio di tutti i paesi del mondo.
- Ci sarà l'opportunità per un gruppo di collaboratori di redigere il protocollo di studio per la pubblicazione prima della raccolta dei dati.
- Registrare del protocollo su ClinicalTrials.gov.
- Possibilità di partecipare al comitato di scrittura per l'articolo dei risultati principali.

1) Come Member of the Steering Committee:

- Partecipazione alla progettazione dello studio e allo sviluppo del protocollo.
- Partecipazione alla domanda per l'accettazione etica dello studio al King's College di Londra.
- Partecipazione alla stesura e revisione del protocollo di studio per la pubblicazione.
- Partecipazione all'analisi dei dati, alla redazione e alla revisione dell'articolo dei risultati per la pubblicazione.
- Supervisione e decisioni riguardanti lo studio.

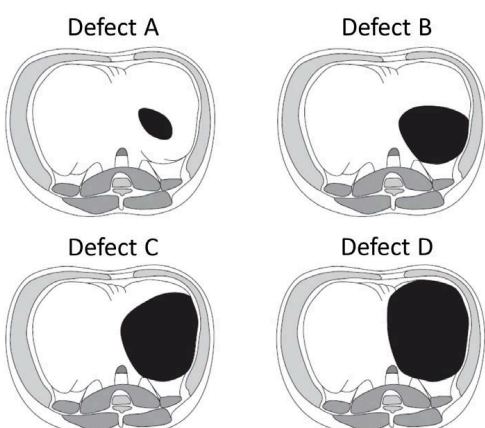
La Principal Investigator per lo studio è la Sig.ra Naomi Wright MBChB (Hons) BSc (Hons) MRCS DCH, Clinica Chirurgica Pediatrica e Wellcome Trust Clinical PhD Fellow al King's Center per la salute e la salute globale, King's College London, Regno Unito. Email: paedsurg.research@gmail.com. Tel: 0044 7824468954.

*** Tutti i collaboratori saranno coautori delle presentazioni risultanti e saranno coautori citabili su PubMed delle pubblicazioni risultanti.

2. Glossario dei termini utilizzati nel modulo di raccolta dei dati

Termine	Definizione
Età gestazionale alla nascita	Numero di settimane dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale della donna fino alla nascita.
Intervento primario: definizione per ogni condizione di studio	• atresia esofagea: intervento chirurgico, temporaneo o definitivo, per gestire l'atresia esofagea e / o la fistola tracheo-esofagea. • Ernia diaframmatica congenita: intervento chirurgico per ridurre l'ernia e chiudere il difetto. • atresia intestinale: chirurgia, temporanea o definitiva, per gestire l'ostruzione inclusa la realizzazione di stomia e anastomosi primaria. • Gastroschisi: qualsiasi procedura per coprire o ridurre l'intestino e / o chiudere il difetto. Ciò include l'applicazione di un bendaggio in silicone (indipendentemente dal fatto che continui ad essere richiesto un intervento chirurgico). Esclude la copertura iniziale dell'intestino in un rivestimento di plastica (sacchetto o pellicola trasparente) prima dell'intervento. • Onfalocele: chirurgia o applicazione del trattamento topico alla sacca in pazienti trattati in modo conservativo (indipendentemente dal fatto che continui ad essere richiesto un intervento chirurgico o meno). • Malattia di Hirschsprung: chirurgia, sia temporanea sia definitiva, irrigazione del retto / dell'intestino distale, lassativi o stimolazione digitale in pazienti trattati in modo conservativo. Questo non include i lavaggi preoperatori. Se il paziente riceve un intervento chirurgico durante il ricovero primario, l'intervento primario è definito come l'intervento chirurgico. • Malformazione anorettale: la chirurgia, temporanea o definitiva, o la dilatazione anale / della fistola in pazienti con una malformazione anorettale bassa, gestita in modo conservativo. Se la dilatazione anale / della fistola fallisce e il paziente continua ad avere necessità di un intervento chirurgico durante il ricovero primario, l'intervento primario è definito come l'intervento chirurgico. Si prega di considerare gli interventi chirurgici indipendentemente dal fatto che un anestetico sia stato utilizzato o meno e indipendentemente dal luogo in cui è svolto - l'intervento non deve essere avvenuto in sala operatoria per essere incluso. L'intervento primario esclude: • Procedure chirurgiche non direttamente correlate alla gestione provvisoria o definitiva dell'anomalia congenita. Ad esempio, esclude il posizionamento del drenaggio toracico, il posizionamento dello scarico addominale e il posizionamento di un catetere centrale.
Punteggio dell'American Society of Anesthesiologists (ASA)	1. Persona in buona salute, 2. Malattia sistematica lieve, 3. Malattia sistematica grave, 4. Malattia sistemica grave che rappresenta una costante minaccia per la vita, 5. Un paziente moribondo per cui non si prevede sopravviva senza l'intervento.
Follow -up	Questo può includere tutte le comunicazioni affidabili con la famiglia del paziente / paziente, anche di persona, via telefono e altro.
Durata della degenza ospedaliera	Questo include dal giorno del ricovero al giorno della dimissione. Ad esempio, un paziente che si è presentato il 5 ottobre ed è stato dimesso il 10 ottobre ha avuto una degenza ospedaliera di 6 giorni. Se il paziente è morto, si deve registrare il numero di giorni fino alla morte. Includere solo la durata del ricovero primario e non un successivo ricovero se il paziente si ripresenta dopo la dimissione.
Infezione del sito chirurgico (SSI)	Questa è definita dal Center for Disease Control ¹⁷⁷ come comprendente uno o più delle seguenti condizioni entro 30 giorni dall'intervento: 1) drenaggio di materiale purulento dall'incisione superficiale o profonda (fascia

	o muscolo), ma non all'interno dell'organo / ambito del sito chirurgico O 2) almeno due tra: dolore o dolorabilità; gonfiore localizzato; rossore; calore; febbre; E l'incisione viene aperta deliberatamente per gestire l'infezione, deiscenze spontanee o il medico fa una diagnosi clinica di SSI (il tampone con coltura negativa esclude questo criterio) O 3) c'è un ascesso all'interno della ferita (rilevato clinicamente o radiologicamente).
Deiscenza della ferita	Tutti gli strati della ferita si aprono dopo l'intervento
Sepsi	La sepsi è una SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica) che ha come causa sospetta o confermata un'infezione da batteri, virus o funghi. La SIRS è una risposta a uno stimolo, che risulta in due o più delle seguenti condizioni: temperatura > 38,5 ° C o <36 ° C, tachicardia *, bradicardia * nei bambini <1 anno, tachipnea *, leucopenia o leucocitosi *, iperglicemia *, stato mentale alterato, iperlattacidemia *, aumento del tempo di riempimento capillare > 2 secondi. * Le variabili sono definite come valori al di fuori del range normale per età.
Antibiotici appropriati	Gli antibiotici che sono a largo spettro che coprono batteri gram-positivi, gram-negativi e anaerobi O antibiotici che sono il trattamento empirico standard per tale condizione secondo le linee guida locali O sono basati sulle sensibilità fornite da un campione di microbiologia.
Ipotermia	Definito come temperatura interna <36,5 gradi Celsius.
ipovolemia	I criteri per la diagnosi comprendono almeno uno dei seguenti: tempo di riempimento capillare prolungato > 2 secondi, * tachicardia, pelle a chiazze, * ridotta produzione di urina, cianosi, alterazione della coscienza, * ipotensione. * Le variabili sono definite come valori al di fuori del range normale per età.
Primo pasto enterale	Il primo giorno in cui il paziente ha ricevuto una nutrizione enterale, tramite qualsiasi percorso
Pasti enterali completi	Il paziente sta tollerando l'intero volume e il contenuto della nutrizione enterale richiesto per la propria età E non dipende da alcuna altra fonte di nutrizione
Tipo di AE +/- FTE (classificazione)	A: senza fistola, B: FTE prossimale, AE distale, C: FTE distale con AE prossimale, D: FTE prossimale e distale, E: FTE di tipo H senza AE.
AE long gap	Lunghezza di 4 corpi vertebrali o più. Anatomicamente i casi non hanno o una FTE o una lacuna di oltre 4 corpi vertebrali dopo la divisione della fistola distale che rende la riparazione primaria non eseguibile
AE short gap	Spazio di meno di 4 corpi vertebrali. Anastomosi primitiva tipicamente eseguibile.
Polmonite	Infezione polmonare tipicamente causata da infezione batterica o virale, in cui le sacche d'aria si riempiono di pus e possono diventare solide.
Classificazione del CDH Study Group (SG) ^{54.178.179}	Difetto A: difetto più piccolo, di solito difetto "intramuscolare" con > 90% di emi-diaframma presente; questo difetto coinvolge <10% della circonferenza della parete toracica. Difetto B: 50-75% dell'emi-diaframma presente; questo difetto coinvolge <50% della parete toracica. Difetto C: <50% dell'emi-diaframma presente; questo difetto interessa > 50% della parete toracica. Difetto D: difetto maggiore (precedentemente noto come "agenesia"); completa o quasi completa assenza del diaframma con <10% di emi-diaframma presente; questo difetto coinvolge > 90% della parete toracica. Chirurgicamente, è caratterizzata da un bordo posteriore assente oltre la spina dorsale, un bordo posteriore-laterale assente e un bordo anteriore / anteriore-mediale che è minuscolo. Poiché è davvero insolito non avere tessuti, questo è il consenso dei membri del CDHSG. I difetti "D" dovrebbero tutti richiedere un patch (o un lembo muscolare) per la riparazione. Schema del sistema di stadiazione CDHSG:

	Un difetto diaframmatico sinistro è mostrato guardando dalla cavità peritoneale verso l'emitorace.  Defect A Defect B Defect C Defect D Non esiste un diagramma dei difetti per i queeli del lato destro, quindi il CDHSG raccomanda di applicare le descrizioni di cui sopra e di invertire (immagine speculare) i diagrammi per determinare le dimensioni di un difetto del lato destro.
Ipertensione polmonare	L'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) è definita come il fallimento della normale transizione circolatoria che si verifica dopo la nascita. È una sindrome caratterizzata da ipertensione polmonare marcata che causa ipossiemia secondaria allo shunt extrapolmonare destro-sinistro del sangue deossigenato. Dovrebbe essere sospettata ogni volta che il livello di ipossiemia è sproporzionato rispetto al livello della malattia polmonare. L'ecocardiografia svolge un ruolo importante nello screening e nell'assistenza nella diagnosi di PPHN.
Classificazione di atresia	1) membrana intra-luminale completa con uno strato muscolare continuo, 2) segmento atresico senza difetto mesenterico, 3) segmento atresico con difetto mesenterico, 4) segmenti atresici multipli = appare come una fila di salsicce. L'atresia digiuno-ileale presenta un'ulteriore suddivisione di tipo 3: 3a) segmento atresico con difetto mesenterico, 3b) buccia di mela (intestino avvolto attorno ad una singola arteria).
Sindrome compartimentale addominale (ACS)	Insufficienza respiratoria secondaria a volume corrente compromesso, diminuzione della produzione di urina causata dalla caduta della perfusione renale o da qualsiasi altra disfunzione d'organo dovuta all'aumento della pressione intra-addominale.
Onfalocele maggiore	> 50% del fegato nel sacco dell'onfalocele e difetto della parete addominale > 5 cm
Onfalocele minore	Neonati con difetti inferiori a 5 cm
Ipoglicemia	Livelli glicemici inferiori a 4 mmol / L (72 mg / dL)
Enterocolite associata di Hirschsprung (HAEC)	Infiammazione dell'intestino tenue o crasso in pazienti nati con la malattia di Hirschsprung.
Stimolatore di Peña	Stimolatore muscolare localizzabile comunemente usato per identificare i muscoli dello sfintere anale mentre si esegue una anorettoplastica sagittale posteriore (PSARP) per i pazienti con MAR

3. Modulo per la raccolta dei dati

Vedere l'Appendice 2 per il glossario dei termini utilizzati nel modulo di raccolta dati. Nel sistema di raccolta dati REDCap, i termini del glossario verranno incorporati nel modulo di raccolta dati per garantire che le definizioni siano prontamente disponibili accanto a ciascun dato. Sotto sono stati separati per chiarezza.

Punti dati generici:

Questi dati sono necessari per tutti i pazienti nello studio.

Domande generiche	Risposte
Demografia	
Età gestazionale (GA) alla nascita	22-44, sconosciuta
Età alla presentazione	In giorni (includere il giorno di nascita e il giorno della presentazione)
Genere	Maschio, femmina, ambiguo, sconosciuto
Peso	In chilogrammi il giorno della presentazione.
Il paziente ha un'altra anomalia oltre alla condizione dello studio? (seleziona tutto ciò che è richiesto)	Sì: cardiovascolare, sì: respiratoria, sì: gastrointestinale, sì: neurologica, sì: genito-urinaria, sì: muscoloscheletrica, sì: sindrome di Down, sì: sindrome di Beckwith-Wiedemann, sì: fibrosi cistica, sì: cromosomica altro, sì: altro, no
Distanza dalla casa del paziente al centro studi	In chilometri
Condizioni cliniche e cura del paziente	
L'ecografia prenatale è stata intrapresa?	Sì: condizione di studio diagnosticata *, Sì: problema identificato ma condizione di studio non diagnosticata, sì: nessun problema identificato, No
* Se la condizione è stata diagnosticata prima della nascita, a quale GA?	
Modalità di trasporto in ospedale	Ambulanza, altro trasporto fornito dal servizio sanitario, trasporto personale del paziente, nato all'interno dell'ospedale
Tipo di parto	Vaginale (spontaneo), vaginale (indotto), taglio cesareo (elettivo), taglio cesareo (urgente / non elettivo)
Il paziente era settico all'arrivo? In caso affermativo, sono stati somministrati antibiotici appropriati entro 2 ore dall'arrivo?	Sì No Sì No
Il paziente era ipovolemico all'arrivo? Se sì, è stato somministrato un bolo di liquidi per via endovenosa entro 2 ore dall'arrivo?	Sì No Sì: 10 ml - 20 ml / kg, Sì: più di 20 ml / kg, no.
Il paziente era ipotermico all'arrivo? Se sì, il paziente è stato riscaldato fino alla normale temperatura entro 2 ore dall'arrivo?	Sì No Sì No
Al paziente è stato messo l'accesso venoso centrale? Se sì, il paziente ha acquisito una sepsi da linea centrale durante il ricovero primario?	Sì: catetere ombelicale, sì: catetere centrale inserito perifericamente (PICC), sì: catetere centrale inserito per via percutanea con guida ecografica, sì: catetere centrale inserito per via percutanea senza guida ecografica, sì: catetere centrale posizionato chirurgicamente (inserimento aperto), no Sì: diagnosticato clinicamente, sì: confermato con microbiologia, no
Tempo dall'arrivo in ospedale all'intervento primario	In ore (immettere 0 se non è stato effettuato alcun intervento)
Punteggio ASA al momento dell'intervento primario	1-5, non applicabile (nessun intervento)
Tipo di anestesia utilizzato per l'intervento	Anestesia generale con tubo endotracheale, anestesia generale con

primario	maschera laringea, anestesia con ketamina, anestesia spinale / caudale, anestesia locale, senza anestesia / solo analgesia, senza anestesia / senza analgesia, non applicabile - nessuna chirurgia o intervento intrapreso.
Chi ha intrapreso l'anestetico per l'intervento primario?	Medico anestetico, infermiere anestetico, ufficiale medico, chirurgo, altro professionista sanitario (se diverso, si prega di specificare), nessuna anestesia intrapresa.
È stata utilizzata una checklist sulla sicurezza chirurgica per l'intervento primario?	Sì, no: ma era disponibile, no: non era disponibile
Durata totale degli antibiotici post-intervento chirurgico (o chiusura della gastroschisi)	In giorni (incluso il giorno dell'intervento e il giorno in cui sono stati interrotti gli antibiotici) Include antibiotici per via endovenosa e orale).
Il paziente ha ricevuto una trasfusione di sangue durante il ricovero primario?	No: non richiesto, no: era obbligatorio ma non era disponibile, sì: non è stato cross-match, sì: cross-match.
Il paziente ha richiesto la ventilazione? Se sì, per quanto tempo il paziente è rimasto in ventilazione?	Sì ed era disponibile, sì ma non era disponibile, no In giorni (includere solo il primo episodio di ventilazione se il paziente è stato svezzato e poi recidiva richiedendo un'ulteriore ventilazione).
Tempo al primo pasto enterale (intervento post-primario)	In giorni (includere il giorno dell'intervento primario e il giorno del primo pasto enterale nel calcolo)
Tempo per i pasti enterali completi (intervento post-primario)	In giorni (inserire 0 se il paziente è morto prima di raggiungere i pasti enterali completi o 30 se il paziente non ha raggiunto i pasti enterali completi a 30 giorni dopo l'intervento primario)
Il paziente ha avuto bisogno di nutrizione parenterale (PN)? Se sì, per quanto tempo il paziente ha ricevuto la PN?	Sì ed era disponibile, sì ed a volte era disponibile ma meno del necessario, sì ma non era disponibile, no In giorni (includere solo il primo episodio in PN se il paziente è stato svezzato e poi recidiva richiedendo un'ulteriore PN. Includere tutti i giorni in cui il paziente ha ricevuto PN indipendentemente dal volume dato)
Outcome	
Il paziente è sopravvissuto fino alla dimissione? Se sì, il paziente era ancora vivo a 30 giorni dall'intervento primario? Se no, causa di morte:	Sì, no (selezionare Sì se il paziente era ancora vivo nell'ospedale 30 giorni dopo l'intervento primario o se il paziente era ancora vivo 30 giorni dopo il ricovero se il paziente non ha ricevuto un intervento). Sì, no, non seguito dopo la dimissione, non seguito fino a 30 giorni dopo l'intervento primario. Sepsi, polmonite da aspirazione, insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca, malnutrizione, disturbi elettrolitici, emorragia, mancanza di accesso endovenoso, ipoglicemia, condizione specifica (fistola tracheo-esofagea ricorrente, ernia diaframmatica ricorrente, perdita anastomotica, intestino ischemico, rottura sacca dell'onfalocele, enterocolite) , Altro (prego specificare)
Durata della degenza ospedaliera	In pochi giorni
Il paziente ha avuto un'infezione al sito chirurgico?	Sì/ no
Il paziente ha avuto una deiscenza della ferita a tutto spessore?	Sì/ no
Il paziente ha richiesto un ulteriore intervento entro 30 giorni dall'intervento primario?	No, sì: intervento percutaneo, sì: intervento chirurgico (questo non include la riduzione di routine e la chiusura del difetto nei neonati con gastroschisi che ricevono un bendaggio in silicone preformato).
Il paziente è stato seguito fino a 30 giorni dopo l'intervento primario per valutare le complicazioni?	No: i dati si basano solo sulle osservazioni di ricovero, no: il follow-up è stato fatto ma prima di 30 giorni, sì: rivisto di persona, sì: tramite consulente telefonico, sì: con altri mezzi, sì: ancora ricoverato a 30 giorni.
Se il paziente ha avuto una complicazione, quando è stata diagnosticata?	Durante il ricovero primario, sì è rappresentato in urgenza, al follow-up di routine come out-patient, non applicabile (nessuna complicazione)
Condizione di studio (selezionare tutte le risposte pertinenti)	Atresia esofagea, CDH, AI, gastroschisi, onfalocele, MAR, malattia di Hirschsprung.

Punti dati specifici relativi alle condizioni:

Questi dati saranno richiesti solo per la condizione o le condizioni che sono state selezionate per il paziente nella sezione precedente.

Atresia esofagea (AE)

Domande	Risposte
Tipo di AE +/- FTE (classificazione lorda)	A-E
Long o short gap	Long / short
Polmonite alla presentazione?	Sì: diagnosticata clinicamente, sì: diagnosticata radiologicamente, sì: altri mezzi di diagnosi, no: paziente nato nel centro di studio, no: pazienti nati fuori dal centro di studio ma senza evidenza di polmonite all'arrivo
Intervento primario (selezionare tutte le risposte pertinenti) Se il paziente ha avuto una anastomosi esofagea primaria, è stato effettuato un esofagogramma postoperatorio? Se sì, di routine o clinicamente indicato? Se sì, quando? Se sì, qual è stato il risultato? Per i pazienti diagnosticati con una perdita radiologica, è stato associato a sintomi clinici? Per i pazienti che non hanno ricevuto un'anastomosi esofagea primaria, a quale età è pianificato un intervento chirurgico definitivo? Qual è la procedura pianificata in futuro? (seleziona tutto ciò che è richiesto)	Legatura FTE *, anastomosi esofagea *, esofagostomia, gastrostomia, legatura dell'esofago distale, disconnessione gastroesofagea, tecnica Foker, funduplicatio, altro (specificare), cure palliative Sì No Di routine, clinicamente indicato Numero di giorni dopo l'intervento chirurgico primario Perdita, nessuna perdita Sì No In mesi Valutazione del gap, anastomosi primitiva esofagea se possibile, pull-up gastrico, interposizione digiunale o interposizione colica (se non è possibile l'anastomosi esofagea primaria), altro (specificare)
Approccio chirurgico	Taglio del muscolo in toracotomia, split del muscolo in toracotomia, toracosopia *, laparotomia, laparoscopia *, incisione locale limitata, altro (si prega di specificare)
Convertito in open?	Sì No
Tempo al primo pasto orale post-operatorio	In giorni
Tempo per i pasti orali completi	In giorni (inserire 0 se il paziente è deceduto prima di raggiungere pasti completi per via orale o 30 se il paziente non ha raggiunto i pasti completi a 30 giorni dall'intervento primario)
Il paziente ha avuto una complicazione specifica nei 30 giorni di intervento primario? (seleziona tutto ciò che è richiesto)	Polmonite, mediastinite, pneumotorace, chilotorace, emotorace, perdita anastomotica, stenosi anastomotica, FTE ricorrente, altro (specificare), nessuna
Il paziente aveva la tracheomalacia?	Sì: diagnosticato clinicamente, sì: diagnosticato in broncoscopia, sì: diagnosticato su TC, sì: diagnosticato su broncogramma, sì: altro metodi di diagnosi, no
Se sì, era necessario un intervento?	Sì: aortopessi, sì: tracheotomia, sì: stent tracheale, sì: solo gestione di supporto (ossigeno +/- ventilazione), sì: altro trattamento (specificare), no

Ernia diaframmatica congenita

Domande	Risposte
Tipo di CDH	Posterolaterale sinistro (Bochdalek) *, posterolaterale destra (Bochdalek) *, bilaterale posterolaterale (Bochdalek) *, centrale, anteriore (Morgagni), altro, sconosciuto
Tipo di CDH di Bochdalek (Classificazione del gruppo di studio CDH ^{54,178})	A-D, altro (specificare), sconosciuto (questo sarà chiesto separatamente per sinistra e destra per pazienti con un CDH bilaterale)
Se diagnosticato prima della nascita, qual è il rapporto lung-to-head (LHR)?	Immettere zero se non è stato calcolato / non noto
È stata eseguita l'occlusione tracheale fetale (FETO)? Se sì, a quale età gestazionale è stata eseguita? Se sì, a che età gestazionale è stato rimossa?	Sì, no
Posizione del fegato	Petto, addome
Il paziente ha avuto ipertensione polmonare (in qualsiasi momento)? Se sì, che trattamento è stato dato?	Sì: diagnosticata clinicamente, sì: diagnosi confermata con ecocardiografia, sì: altro metodo di conferma della diagnosi, no, incerto Ossido nitrico, sildenafil, blocco dei recettori endoteliali, prostaciclina, alprostadil, milrinone, altro (specificare), nessuno: non richiesto, nessuno: richiesto ma non disponibile
Se sì, il trattamento è stato dato? Il paziente è stato messo in circolazione extracorporea (ECMO)? Se sì, per quanto tempo?	Sì, no In giorni
Intervento primario * Se riparazione con patch, che materiale è stato utilizzato? Altre procedure intraprese contemporaneamente (selezionare tutte le risposte pertinenti):	Riparazione primaria (suture riassorbibili), riparazione primaria (suture non riassorbibili), riparazione con patch* Permacol, PTFE, alloderm, dacron, mesh plug, lembo muscolare, surgisis, altro (si prega di specificare) Inserimento di drenaggio toracico, patch addominale, funduplicatio, correzione della malrotazione, appendicectomia, altro (specificare), nessuno
Approccio chirurgico * Conversione in open?	Laparotomia, laparoscopia *, toracotomia, toracosopia *, altro (si prega di specificare) Sì No
Complicazione per specifica condizione entro 30 giorni dalla chirurgia primaria? (Seleziona tutto ciò che è pertinente).	Perdita d'aria (non solo spazio ridondante nella cavità pleurica che è comune), chilotorace, recidiva, ostruzione da aderenze

Atresia intestinale

Domande	Risposte
Tipo di atresia intestinale	Duodenale, digiuno-ileale, colico
Classificazione di atresia	1,2,3a,3b,4
Intervento primario Per quelli con anastomosi primaria, è stata eseguita una stomia di protezione? L'intestino distale è stato svuotato per verificarne la pervietà?	Laparotomia (anastomosi a diamante secondo Kimura, anastomosi latero-laterale, anastomosi end-to-end, stomia primaria ad ansa, stomia primaria divisa, stomia primaria secondo Bishop-Koop, stomia secondo Santulli, altro) Sì No Sì No
Complicazioni specifiche della condizione entro 30 giorni dall'intervento primario (selezionare tutte le risposte pertinenti)	Deiscenza dell'anastomosi / stenosi, intestino corto, mancato riconoscimento di un'altra atresia, occlusione dell'intestino per aderenze

Gastroschisi

Domande	Risposte
Tipo di gastroschisi	Semplice, complesso: associato ad atresia, complesso: associato a necrosi, complesso: associato a perforazione.
Metodo di chiusura gastroschisi * Se è stata intrapresa la chiusura graduale, quale metodo è stato utilizzato per la chiusura? * Quale tipo di bendaggio è stato utilizzato?	Chiusura primaria in sala operatoria (OR), chiusura primaria al letto, * chiusura progressiva con bendaggio in silicone preformato, * chiusura progressiva con bendaggio chirurgico (incluso improvvisato sterile), altro metodo (specificare), non applicabile: cure palliative . Chiusura senza sutura senza anestesia generale (GA), chiusura senza suture con GA, chiusura suturata senza GA, chiusura suturata con GA preformato, a molla, anello di protezione e retrazione della ferita Alexis, bendaggio chirurgico, improvvisato, preservativo femminile, altro
Dopo quanti giorni dal ricovero è stata ottenuta la chiusura della parete addominale?	In giorni
Il neonato ha avuto queste complicazioni entro 30 giorni dall'intervento primario? (seleziona tutto ciò che è pertinente) Se il paziente ha avuto ACS, è stato riaperto l'addome?	Ischemia intestinale, sindrome compartimentale addominale * (ACS), enterocolite necrotizzante. Sì No

Onfalocele

Domande	Risposte
Tipo di onfalocele	Minore, maggiore
Ipoglicemico all'arrivo?	Sì, no, la glicemia non è stata misurata
Intervento primario Se gestione conservativa, è stato applicato un trattamento topico alla sacca dell'onfalocele?	Chiusura operatoria primaria, chiusura graduale, gestione conservativa Sì: sulfadiazina d'argento, sì: betadine, sì: miele, sì: <i>merbromide tannage</i> , sì: altro (si prega di specificare), no
Qual è il piano di gestione futura?	Nessun intervento chirurgico pianificato, chiusura ritardata in questo ospedale, chiusura ritardata in un altro ospedale, altro (si prega di specificare)

Malformazione anorettale (ARM)

Domande	Risposte
Tipo di malformazione anorettale (classificazione di Krickbeck) ^{120,121}	MAR bassa: fistola perineale (cutanea) MAR alta: fistola rettouretrale (prostatica, bulbare), fistola rettovescicale, fistola vestibolare, cloaca, fistola anale, stenosi anale, MAR alto: ma tipo sconosciuto al momento, variante rara (<i>pouch colon</i> , atresia / stenosi rettale, fistola rettovaginale, fistola ad H, altro)
Il paziente ha avuto una perforazione intestinale preoperatoria	Sì, no
Quale intervento primario è stato eseguito? (seleziona tutto ciò che è stato effettuato) Se è stata intrapresa la ricostruzione anorettale primaria, è stato usato uno stimolatore di Peña o un equivalente per identificare la posizione del complesso muscolare intraoperatoriamente?	Dilatazione della fistola: nessun intervento chirurgico, colostomia sigmoidea ad ansa, colostomia sigmoidea divisa, colostomia trasversale ad ansa, colostomia trasversale divisa, altre stomie, anoplastica, anorettoplastica sagittale posteriore (PSARP), pull-through addominoacroperineale, pull-through addominoperineale, pull-through video-assistito, cure palliative, altro (si prega di specificare) Sì, no: l'attrezzatura non era disponibile, no: l'attrezzatura era disponibile ma non utilizzata

Il paziente ha avuto una delle seguenti complicanze entro 30 giorni dall'intervento primario? (seleziona tutto ciò che è pertinente)	Disturbi elettrolitici, elevato output dalla stomia (oltre 20 ml / kg / die), prolasso / retrazione / ernia della stomia, rottura della pelle peristomale (o perianale se la chirurgia ricostruttiva primaria è stata intrapresa senza stomia di protezione), stenosi anale (se la chirurgia ricostruttiva primaria è stata intrapresa senza una stomia di protezione)
Qual è il piano di gestione futura? (seleziona tutto ciò che è previsto)	Nessuna ulteriore gestione operativa, anoplastica / pull-through presso il vostro ospedale, anoplastica / pull-through programmato in un altro ospedale, chiusura della stomia pianificata nel vostro ospedale, chiusura della stomia pianificata in un altro ospedale, altro (specificare).

Malattia di Hirschsprung

Domande	Risposte
Tempo alla prima espulsione di meconio dopo la nascita	Meno di 24 ore, 24-48 ore, oltre 48 ore, sconosciuto
Funzionalità alla presentazione (seleziona tutte le risposte pertinenti)	Distensione addominale, vomito biliare, vomito non biliare, scarsa alimentazione, sospetta enterocolite, perforazione, altro
Metodo di diagnosi della malattia di Hirschsprung (selezionare tutte le risposte pertinenti) * Se su biopsia, quale metodo di colorazione istologica è stato usato (selezionare tutto ciò che viene usato)	Genetica, biopsia della mucosa *, biopsia a tutto spessore *, manometria anorettale, clisma opaco, non confermata: solo sospetto, altro Emotossilina ed eosina (H & E), acetilcolinesterasi, calretinina, altro (specificare)
Lunghezza dell'aganglionosi	Rettale, retto-sigmoideo, al colon discendente, al colon trasverso, al colon ascendente, che coinvolge il piccolo intestino, sconosciuto al momento
Intervento primario Se è stato intrapreso il pull-through primario, il paziente ha una stomia di protezione? E 'stato assistito con laparoscopia?	Conservativo: nessun trattamento, conservativo: stimolazione digitale, conservativo: solo lassativi, conservativo: periodici washout / clisteri rettali, washout / clisteri rettali iniziali seguiti da una stomia durante lo stesso ricovero ospedaliero, stomia primaria (meno di tre washout / clisteri rettali precedenti) , pull-through primario (Swenson, Duhamel, Soave, altro), miectomia anorettale posteriore per via transanale, cure palliative. Si No Si No
Il paziente ha avuto complicazioni specifiche della condizione entro 30 giorni dall'intervento primario? (seleziona tutto ciò che è pertinente)	Enterocolite, disturbi elettrolitici, elevato output dalla stomia (oltre 20 ml / kg / die), prolasso / retrazione / erniazione della stomia, rottura della pelle peristomale (o perianale se il pull-through primario è stato eseguito senza stomia di protezione), stenosi anale o ostruzione post-operatoria o deiscenza dell'anastomosi (se il pull-through primario è stato eseguito senza una stomia di protezione)

La *Branching logic* verrà utilizzata in modo che le domande successive che compaiono all'interno della stessa casella nelle tabelle sopra riportate vengano visualizzate solo se rilevanti per il paziente. Ciò ridurrà al minimo il tempo necessario per completare il modulo di raccolta dei dati.

Dove viene richiesto il numero di giorni, si prega di includere il primo giorno e l'ultimo giorno nel calcolo. Ad esempio, un paziente che si è presentato il 1 ° ottobre 2018 ed è stato dimesso il 5 ottobre 2018 ha avuto una degenza ospedaliera di 5 giorni. Allo stesso modo, dove viene richiesto il numero di ore, includere la prima ora e l'ultima ora nel calcolo. Ad esempio, se un paziente si presenta alle 08:00 e si sottopone all'intervento primario alle 15:00, il tempo dall'ammissione all'intervento primario è di 8 ore.

4. Indagine istituzionale

Caro collaboratore di ricerca globale PaedSurg,

Si prega gentilmente di completare questo breve sondaggio sulle strutture e le risorse disponibili presso la vostra istituzione. Si prega di notare che nessun singolo collaboratore, istituzione o paese sarà identificabile in modo indipendente in futuri risultati, presentazioni o pubblicazioni.

Si prega di fornire una risposta in ogni casella. Il sondaggio richiede solo pochi minuti per essere completato.

Grazie per il tuo tempo e la tua partecipazione.

Cordiali saluti,

Dr Naomi Wright

Investigatore principale, Global PaedSurg Research Collaboration

Titolo:

Professore

Dr

Sig

Sig.ra

Signorina

Altro

Cognome:

Nome di battesimo:

Posizione professionale:

Professore

Medico interno

Strutturato

Specializzando

Studente di medicina

Infermiere

Altro

Specialità:

Chirurgia generale (adulti e pediatrici)

Chirurgia pediatrica

Anestesia

Pediatria

Patologia Neonatale

Assistenza infermieristica

Non ancora specializzato

Altro

Nome completo dell'istituzione:

Indirizzo dell'istituzione:

Tipo di istituzione (classificazione WHO):

Specialised children's hospital (Fornisce un'assistenza altamente specializzata dedicata ai bambini).

Referral hospital (definito assistenza sanitaria terziaria dall'OMS. Comprende ospedali universitari, didattici, nazionali, centrali e specializzati, in grado di fornire servizi chirurgici specializzati).

District hospital (definito assistenza sanitaria secondaria dall'OMS, comprende ospedali provinciali, generali o regionali, ha un'anestesia generale e può fornire assistenza chirurgica generale).

Health centre (definito dall'assistenza sanitaria primaria dell'OMS. Nessuna anestesia generale, può eseguire procedure locali minori, gestione delle ferite, triage e rinvii a medici specialisti).

Classificazione delle istituzioni: governativa, non governativa; non a scopo di lucro, per profitto

Nazione:

Popolazione raggiunta dalla tua istituzione:
(in milioni, inclusi bambini e adulti)

Personale:

Numero di chirurghi strutturati pediatrici che eseguono chirurgia pediatrica generale presso la vostra istituzione:
(esclusi i tirocinanti)

Numero di chirurghi strutturati pediatrici che eseguono chirurgia neonatale presso la vostra istituzione:
(esclusi i tirocinanti)

Numero di Chirurghi strutturati generali (che coprono adulti e bambini) che eseguono chirurgia pediatrica generale presso la vostra istituzione:
(esclusi i tirocinanti)

Numero di Chirurghi strutturati generali (che coprono adulti e bambini) che eseguono chirurgia neonatale presso la vostra istituzione:
(esclusi i tirocinanti)

Numero di medici che eseguono chirurgia pediatrica in modo indipendente presso la vostra istituzione:
(senza un chirurgo strutturato presente al momento dell'intervento)

Numero di medici che eseguono chirurgia neonatale in modo indipendente presso la vostra istituzione:
(senza un chirurgo strutturato presente al momento dell'intervento)

Infrastruttura:

Indicare se le seguenti strutture sono disponibili presso la vostra istituzione quando richiesto. (Ogni campo richiede una risposta - Sempre, A volte o Mai).

- Acqua corrente
- Elettricità
- Back-up del generatore elettrico
- Laboratorio di biochimica
- Laboratorio di ematologia
- Banca del sangue
- Ventilazione neonatale all'esterno della sala operatoria
- Ventilazione pediatrica al di fuori della sala operatoria
- Unità di terapia intensiva neonatale per neonati chirurgici prima e dopo l'intervento (anche se è presente una stomia)
- Unità di terapia intensiva pediatrica per pazienti pediatrici chirurgici pre- e post-operatoria se necessario
- Circolazione extracorporea (ECMO)

- Nutrizione parenterale per adulti e bambini più grandi
- Nutrizione parenterale per neonati
- Guanti e abiti sterili
- Autoclave per la sterilizzazione dell'attrezzatura chirurgica
- Stimolatore di Peña o dispositivo equivalente per identificare il complesso muscolare durante la ricostruzione anorettale
- Pistola per biopsia rettale per suzione per indagare sulla malattia di Hirschsprung

Procedure:

Indicare se le seguenti procedure sono disponibili presso il vostro istituto quando clinicamente appropriato / richiesto.

(Ogni campo richiede una risposta - Sempre, A volte o Mai).

- Toracotomia neonatale
- Toracosopia neonatale
- Laparotomia neonatale
- Laparoscopia neonatale
- Occlusione tracheale fetale (FETO) per CDH
- Riduzione primaria al letto e chiusura della gastroschisi (tecnica di Bianchi)
- Applicazione del bendaggio in silicone preformato, riduzione e chiusura della gastroschisi
- Applicazione del bendaggio in silicone chirurgico, riduzione e chiusura della gastroschisi
- Chiusura primaria della gastroschisi in sala operatoria
- Colostomia sigmoidea
- Ano-Rettoplastica Sagittale Posteriore (PSARP) per malformazioni anorettali
- Pull-through per la malattia di Hirschsprung
- Inserimento del catetere centrale neonatale
- Cateterizzazione delle vene ombelicali
- Inserimento del catetere centrale pediatrico

Anestesia e rianimazione:

Indicare se le seguenti strutture sono disponibili presso la vostra istituzione quando richiesto.

(Ogni campo richiede una risposta - Sempre, A volte o Mai)

- Pallone autoespandibile neonatale
- Pallone autoespandibile pediatrico
- Ossigeno in bombola
- Ossigeno in filodiffusione
- Monitor di saturazione di ossigeno
- Monitor apnea
- Monitoraggio intraoperatorio multiparametrico
- Macchina per anestesia per neonati
- Macchina per anestesia per bambini
- Anestesia con ketamina per neonati
- Anestesia con ketamina per bambini
- Anestesia spinale / caudale per neonati
- Anestesia spinale / caudale per i bambini
- Medico anestesista competente per eseguire l'anestesia neonatale
- Medico anestesista competente per eseguire l'anestesia pediatrica
- Infermiera anestesista competente per eseguire l'anestesia neonatale
- Infermiera anestesista competente per eseguire l'anestesia pediatrica

Il tuo Paese ha almeno un ospedale pediatrico in grado di fornire chirurgia neonatale e pediatrica? Sì No

Qualsiasi altro commento: _____

5. Sondaggio di convalida che deve essere completato dai collaboratori che hanno intrapreso la raccolta di dati originale

Globale PaedSurg Sondaggio sulla convalida

Gentile collaboratore globale di PaedSurg,

Il tuo centro è stato selezionato in modo casuale per la convalida dei dati. Per aiutare questo processo, puoi gentilmente completare questo breve sondaggio sulla validità dei dati raccolti dal tuo centro?

Tieni presente che la tua partecipazione al processo di convalida rimarrà del tutto anonima e che tu o il tuo team non sarete mai identificati come uno dei centri che partecipano alla convalida dei dati. Quindi, per favore sii onesto e aperto con le tue risposte. È probabile che ci possano essere difficoltà nel raccogliere alcuni dei dati o identificare alcuni dei pazienti. È importante riuscire ad identificarle per aiutare con l'interpretazione dei dati di questo studio e anche per contribuire a migliorare la progettazione di studi futuri.

Grazie mille per il tuo tempo e la tua partecipazione a questa componente vitale dello studio.

Il sondaggio dovrebbe richiedere solo alcuni minuti.

Cordiali saluti,

Dr Naomi Wright

Investigatore principale, Globale PaedSurg Collaborazione di ricerca

Qual è il nome del tuo ospedale?

(Si prega di notare che questo sarà anonimo in tutte le presentazioni e pubblicazioni).

Pensi che il tuo team sia riuscito a identificare tutti i pazienti eleggibili per lo studio durante il periodo di raccolta dei dati?

sì

No

Non so

Se hai risposto di no o non sei sicuro, quali problemi hai avuto con l'identificazione dei pazienti?

Risposta libera

Potrebbero essere stati omessi pazienti dall'inclusione nello studio?

sì

No

Non so

(Si prega di rispondere sì o non so se i pazienti con una delle 7 condizioni di studio potrebbero essere stati gestiti da colleghi responsabili di pazienti adulti o di altre specialità nel proprio ospedale e non inclusi nello studio).

Se hai risposto sì o incerto, in che modo i pazienti potrebbero essere stati esclusi dall'inclusione nello studio?

Risposta libera

Ci sono delle condizioni di studio con maggior probabilità di non essere state incluse nello studio?

Atresia esofagea

CDH

AI

gastroschisi

onfalocele

MAR

Malattia di Hirschsprung

Se hai selezionato una delle condizioni di cui sopra, qual è stata la causa?

Risposta libera

Come hai identificato i pazienti da includere nello studio?

Giro del reparto

Consegne

Registro di sala operatoria

Lista interventi programmati

Elenchi dei pazienti del reparto

Passaparola

Conoscenza personale dei pazienti

Altro

Se altro, fornire ulteriori dettagli:

Se tu e gli altri collaboratori del vostro centro non siete stati presenti all'ospedale per uno o più giorni durante il periodo di raccolta dei dati, siete stati in grado di identificare tutti i pazienti da includere nello studio in quei giorni?

sì

No

Non so

Non applicabile

Come hai identificato i pazienti da includere nello studio nei giorni in cui tu e gli altri collaboratori non eravate presenti all'ospedale?

Giro del reparto

Consegne

Registro di sala operatoria

Lista interventi programmati

Elenchi dei pazienti del reparto

Passaparola

Conoscenza personale dei pazienti

Altro

Se altro, fornire ulteriori dettagli:

Avete dubbi riguardo all'accuratezza dei dati raccolti sui pazienti inclusi nello studio?

sì

No

Non so

In caso affermativo o incerto, quali dati potrebbero non essere accurati e quali sono state le sfide per la raccolta di questi dati?

Risposta libera

Se hai avuto problemi con uno qualsiasi dei punti dati, sei riuscito a superare questi problemi e come?

Risposta libera

Qualsiasi altro commento:

Risposta libera

6. Sondaggio di convalida da parte dei Collaboratori indipendenti validatori

Global PaedSurg Validation Survey (per i validatori)

Qual è il nome del tuo ospedale?

(Si prega di notare che questo sarà anonimo su tutte le presentazioni e pubblicazioni).

Quale mese di raccolta dati del paziente stai convalidando?

Inserisci il numero totale di pazienti che hanno presentato una o più condizioni di studio durante quel mese:

Per favore inserisci il numero di pazienti che presentano atresia esofagea durante questo periodo di tempo:

Si prega di inserire il numero di pazienti che presentano CDH durante questo periodo di tempo:

Si prega di inserire il numero di pazienti che presentano AI durante questo periodo di tempo:

Per favore inserisci il numero di pazienti che si presentano con gastroschisi durante questo periodo di tempo:

Per favore inserisci il numero di pazienti che presentano onfalocoele durante questo periodo di tempo:

Si prega di inserire il numero di pazienti che presentano con MAR durante questo periodo di tempo:

Per favore inserisci il numero di pazienti che presentano la malattia di Hirschsprung durante questo periodo di tempo:

Pensi che il tuo team sia riuscito a identificare tutti i pazienti eleggibili per lo studio durante il periodo di raccolta dei dati?

sì

No

incerto

Se hai risposto di no o non sei sicuro, quali problemi potrebbero aver trovato nel cercare di identificare i pazienti?

Casella di testo libero

Sei riuscito a identificare eventuali altri pazienti idonei per lo studio, ma che non sono stati inclusi?

sì

No

Se sì, attraverso quali fonti siete stati in grado di identificare ulteriori pazienti?

Pre-ricoveri

Registro di sala operatoria

Lista interventi programmati

Elenchi dei pazienti del reparto

Passaparola / discussione con i colleghi
Conoscenza personale dei pazienti
Altro
Se altro, fornire ulteriori dettagli:

Perché pensi che questi pazienti potrebbero essere stati esclusi dallo studio?

Ci sono delle condizioni con più probabilità di mancare nello studio?

Atresia esofagea
CDH
AI
gastroschisi
onfalocele
MAR
Malattia di Hirschsprung

Se hai selezionato una delle condizioni di cui sopra, quale pensi possa essere la causa?

Casella di testo libero

Quali fonti hai utilizzato per verificare se tutti i pazienti fossero stati inclusi nello studio?

Pre-ricoveri
Registro di sala operatoria
Lista interventi programmati
Elenchi dei pazienti del reparto
Passaparola / discussione con i colleghi
Conoscenza personale dei pazienti
Altro
Se altro, fornire ulteriori dettagli:

Se i collaboratori del tuo centro non sono stati presenti all'ospedale per uno o più giorni durante il periodo di raccolta dei dati, pensi che siano stati in grado di identificare tutti i pazienti da includere nello studio in quei giorni?

sì
No
incerto

Come potrebbero aver identificato i pazienti da includere nello studio nei giorni in cui non erano presenti all'ospedale?

Pre-ricoveri
Registro di sala operatoria
Lista interventi programmati
Elenchi dei pazienti del reparto
Passaparola / discussione con i colleghi
Conoscenza personale dei pazienti
Altro
Se altro, fornire ulteriori dettagli:

Avete dubbi riguardo all'accuratezza dei dati raccolti sui pazienti inclusi nello studio?

sì
No

incerto

In caso affermativo o incerto, quali dati potrebbero non essere accurati e quali sono state le sfide per la raccolta di questi dati?

Casella di testo libero

Hai avuto problemi nel raccogliere uno qualsiasi dei punti dati?

Se sì, sei riuscito a superare questi problemi e come?

Qualsiasi altro commento:

7. Linee guida dell'ufficio sull'etica della ricerca del King's College London (giugno 2016, versione 1).

Il mio progetto è di Ricerca, Valutazione del servizio o Revisione?

	RICERCA (Dati primari)	RICERCA (Dati secondari)	VALUTAZIONE DEL SERVIZIO	REVISIONE
Che cosa punta a definire questo progetto?	Pratica che potrebbe o dovrebbe essere fatta, generalmente determinata da obiettivi specifici del progetto o testing di un'ipotesi.	Pratica che potrebbe o dovrebbe essere fatta, generalmente determinata da obiettivi specifici del progetto o testing di un'ipotesi.	Quanto è efficace la pratica corrente.	Se la pratica è prevista dallo standard.
Qual è lo scopo?	Derivare una nuova conoscenza generalizzabile.	Derivare una nuova conoscenza generalizzabile.	La creazione di conoscenze non generalizzabili, relative a un servizio specifico, senza riferimento a uno standard.	La creazione di conoscenze non generalizzabili, riguardanti uno specifico servizio / impostazione, con riferimento ad uno standard.
Quali dati verranno utilizzati?	Raccolta di dati primari esclusivamente per scopi di ricerca, ovvero dati non raccolti di routine.	Raccolta di dati secondari da un progetto precedentemente condotto. Nessuna raccolta di dati primari.	Solitamente comporta l'analisi di informazioni che sono state regolarmente raccolte come parte del servizio (attività didattica, servizio clinico ecc.) O informazioni su un aspetto specifico di un servizio, ma possono includere la somministrazione di interviste o questionari.	Solitamente comporta l'analisi di informazioni che sono state regolarmente raccolte come parte della pratica, ma possono includere la somministrazione di interviste o questionari.
Quale metodologia verrà utilizzata?	Può coinvolgere una vasta gamma di metodi, inclusi interventi, randomizzazione e trattamenti, campioni o indagini al di fuori della pratica di routine. Testerà spesso un'ipotesi.	Solo analisi retrospettiva. Nessuna raccolta di nuovi dati.	Solo metodologie descrittive. Non implicherà intervento o randomizzazione. Valuta un servizio * già in corso **	Solo metodologie descrittive. Non implicherà intervento o randomizzazione. Verifica una pratica già in corso.
È richiesta l'approvazione etica?	Sì	Sì se i dati sono identificabili. No se i dati sono anonimi.	No (ma seguire i principi etici di base).	No (ma seguire i principi etici di base).

Nota: è responsabilità del ricercatore assicurarsi che tutte le altre approvazioni locali richieste (ad esempio l'approvazione HRA) siano in atto prima di condurre qualsiasi progetto.

* Il servizio deve essere già disponibile o già pianificato al momento della valutazione.

** Se desideri valutare un servizio che è stato generato come parte di una ricerca progetto, dovresti chiedere l'approvazione per valutare questo servizio come parte dell'approvazione etica per l'elemento di ricerca del tuo progetto.

8. Letter from the Study Steering Committee confirming audit status

Facoltà di scienze della vita e medicina	Professore Charles Wolfe MD FFPH FRCOG FRCP Capo della divisione	Camera 2.13, 2 nd pavimento Weston Education Centre Denmark Hill Campus Londra SE5 9RJ Tel: 020 7848 5168
Scuola di salute della Popolazione e scienze ambientali	Mr Andy Leather MS FRCS FRCS(Ed)	www.kcl.ac.uk/globalhealth www.twitter.com/KCL_HSCR
King's Centre for Global Health & Health Partnerships	Docente senior in salute e chirurgia globale Centre Director	

25 Maggio 2018

A chi di competenza,

Re: "Gestione e risultati delle anomalie congenite nei Paesi a basso, medio e alto reddito: uno studio di coorte multicentrico, internazionale e prospettico"

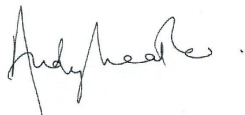
Abbiamo esaminato il protocollo di studio precedente e possiamo confermare che si tratta di un controllo basato sui seguenti criteri di etica della ricerca di King's College London:

- Tutti i dati raccolti misurano la pratica attuale. Lo studio non comporta modifiche alla normale gestione del paziente.
- Le attuali pratiche e risultati nei paesi a basso, medio e alto reddito saranno confrontati con gli standard pubblicati in letteratura.
- I dati dello studio sono informazioni raccolte di routine che dovrebbero essere note al gruppo di studio senza porre ulteriori domande al paziente / ai genitori.
- Tutti i dati da inserire in REDCap sono completamente anonimi, senza informazioni identificative del paziente.
- Nessun singolo collaboratore, istituzione o paese sarà indipendentemente identificabile nei risultati dello studio.
- Tutti i dati saranno archiviati in modo sicuro e saranno regolati da un piano di protezione dei dati regolarmente aggiornato e regolamentato dal team di protezione dei dati di King's College London.

Abbiamo ricevuto conferma dal comitato etico che, poiché lo studio è una revisione, non richiede l'autorizzazione etica del King's College di Londra.

Sarà necessaria l'approvazione istituzionale locale per partecipare allo studio da ciascuna istituzione collaborante. Devono essere seguiti i regolamenti istituzionali locali in merito all'approvazione richiesta per partecipare.

Cordiali saluti,



Andy Leather MBBS MS FRCS, on Behalf of the Global PaedSurg Steering Committee
Senior Lecturer in Global Health and Surgery,
Director, King's Centre for Global Health and Health Partnerships,
School of Population Health and Environmental Science
Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London.

9. Lettera del King's College London Research Ethics Committee



Research Ethics Office
King's College London
Rm 5.11 FWB (Waterloo Bridge Wing)
London
SE1 9NH

Dr Naomi Wright
King's Centre for Global Health and Health Partnerships
Weston Education Centre,
Cutcombe Road,
London
SE5 9RJ

23 May 2018

Dear Naomi

Study Title: *'Management and outcomes of congenital anomalies in low-, middle-, and high-income countries: protocol for a multi-centre, international, prospective cohort study.'*

I can confirm that as the team have decided the above study is an audit rather than a piece of research, ethical clearance from Kings College London is not required.

Please note it is the responsibility of the Principal Investigator to ensure all other approvals, including NHS ethical review if applicable, are in place prior to commencing this work.

Please do not hesitate to contact the Research Ethics Team at rec@kcl.ac.uk should you have any queries.

Kind regards,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Laura Stackpoole'.

Ms Laura Stackpoole

Senior Research Ethics Officer

10. Letter from King's College Hospital NHS Foundation Trust

29 – May - 2018

King's College Hospital 
NHS Foundation Trust

Naomi Wright
Paediatric Surgery Registrar
King's College Hospital

King's College Hospital NHS Foundation Trust
King's College Hospital
Denmark Hill
London SE5 9RS

Tel: 020 3299 9000
www.kch.nhs.uk

Direct tel: 020 3299 4949
Email: khedditch@nhs.net

Dear Naomi,

SUBJECT: Management and outcomes of congenital anomalies in low-, middle-, and high-income countries - Audit

Further to your enquiry about the above referenced project.

As this is an audit it does not come under the remit of the Research & Innovation office and does not require NHS ethics or HRA approval.

The guidance on http://kweb/kwiki/Clinical_Audit_Research_or_Service_Review confirms the process for gaining Trust approval is as follows:

- Clinical audits must comply with the Trust Clinical Audit Standards - see Appendix 1 of the **Clinical Audit Policy** in the link above.
- Clinical audits must be registered with the appropriate Care Group Patient Outcomes Lead – you can find the relevant one for your area under the **Patient Outcomes Lead** in the link above.

Best wishes



Kirsty Hedditch

Research Facilitator
Research & Innovation Office
1st Floor, 161 Denmark Hill
King's College Hospital NHS Foundation Trust
London SE5 8EF

Bibliografia

1. GlobalSurg Collaborative. Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *Br J Surg* 2016; **103**(8): 971-88.
2. GBD Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**(10053): 1725-74.
3. Correa C, Mallarino C, Pena R, Rincon LC, Gracia G, Zarante I. Congenital malformations of pediatric surgical interest: prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country. Bogota, Colombia. *J Pediatr Surg* 2014; **49**(7): 1099-103.
4. van den Berg MM, Madi HH, Khader A, et al. Increasing Neonatal Mortality among Palestine Refugees in the Gaza Strip. *PLoS One* 2015; **10**(8): e0135092.
5. Ebela I, Zile I, Zakis A, Folkmanis V, Rumba-Rozenfelde I. Mortality of children under five and prevalence of newborn congenital anomalies in relation to macroeconomic and socioeconomic factors in Latvia. *Medicina (Kaunas)* 2011; **47**(12): 667-74.
6. Boyle B, Addor MC, Arriola L, et al. Estimating Global Burden of Disease due to congenital anomaly: an analysis of European data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017.
7. Flores A, Valencia D, Sekkarie A, et al. Building capacity for birth defects surveillance in Africa: Implementation of an intermediate birth defects surveillance workshop. *J Glob Health Perspect* 2015; **2015**.
8. Sitkin NA, Ozgediz D, Donkor P, Farmer DL. Congenital anomalies in low- and middle-income countries: the unborn child of global surgery. *World J Surg* 2015; **39**(1): 36-40.
9. ICBDSR. International Clearinghouse for Birth Defects: Surveillance and Research. 2018. <http://www.icbdsr.org/aboutus/> (accessed 13th April 2018).
10. Goto T, Nishihara K, Kataoka K, et al. Outcomes of an international volunteer surgical project for patients with cleft lip and/or cleft palate: A mission in developing Laos. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017.
11. de Paul Djientcheu V, Njamnshi AK, Wonkam A, et al. Management of neural tube defects in a Sub-Saharan African country: the situation in Yaounde, Cameroon. *J Neurol Sci* 2008; **275**(1-2): 29-32.
12. Adeleye AO, Dairo MD, Olowookere KG. Central nervous system congenital malformations in a developing country: issues and challenges against their prevention. *Childs Nerv Syst* 2010; **26**(7): 919-24.
13. Hannoush H, Tamim H, Younes H, et al. Patterns of congenital heart disease in unoperated adults: a 20-year experience in a developing country. *Clin Cardiol* 2004; **27**(4): 236-40.
14. Kancherla V, Walani SR, Weakland AP, Bauwens L, Oakley GP, Jr., Warf BC. Scorecard for spina bifida research, prevention, and policy - A development process. *Prev Med* 2017; **99**: 13-20.
15. Khan A, Abdullah A, Ahmad H, et al. Impact of International Quality Improvement Collaborative on Congenital Heart Surgery in Pakistan. *Heart* 2017; **103**(21): 1680-6.
16. Kinsley RH. The walter sisulu paediatric cardiac centre for Africa: proceedings of the 2010 symposium. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2010; **1**(2): 206-10.
17. Sani UM, Jiya NM, Ahmed H, Waziri UM. Profile and outcome of congenital heart diseases in children: a preliminary experience from a tertiary center in sokoto, north Western Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2015; **22**(1): 1-8.
18. Zandi M, Heidari A. An epidemiologic study of orofacial clefts in Hamedan City, Iran: a 15-year study. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; **48**(4): 483-9.

19. Jenny HE, Massenburg BB, Saluja S, Meara JG, Shrimme MG, Alonso N. Efficacy of Facilitated Capacity Building in Providing Cleft Lip and Palate Care in Low- and Middle-Income Countries. *J Craniofac Surg* 2017; **28**(7): 1737-41.
20. Ozgediz D, Langer M, Kisa P, Poenaru D. Pediatric surgery as an essential component of global child health. *Semin Pediatr Surg* 2016; **25**(1): 3-9.
21. Farmer D, Sitkin N, Lofberg K, Donkor P, Ozgediz D. Surgical Interventions for Congenital Anomalies. In: Debas HT, Donkor P, Gawande A, Jamison DT, Kruk ME, Mock CN, eds. *Essential Surgery: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 1)*. Washington (DC); 2015.
22. Sakonidou S, Ali K, Farmer I, Hickey A, Greenough A. Mortality and short-term morbidity in infants with exomphalos. *Pediatr Int* 2018.
23. Ameh EA, Seyi-Olajide JO, Sholadoye TT. Neonatal surgical care: a review of the burden, progress and challenges in sub-Saharan Africa. *Paediatr Int Child Health* 2015; **35**(3): 243-51.
24. Ekenze SO, Ajuzieogu OV, Nwomeh BC. Challenges of management and outcome of neonatal surgery in Africa: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**(3): 291-9.
25. Wright NJ, Zani A, Ade-Ajayi N. Epidemiology, management and outcome of gastroschisis in Sub-Saharan Africa: Results of an international survey. *Afr J Paediatr Surg* 2015; **12**(1): 1-6.
26. Wright N, PaedSurg Africa Research Collaboration. Paediatric Surgery across Sub-Saharan Africa: A Multi-Centre Prospective Cohort Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03185637> (Accessed 31st May 2018).
27. Bradnock T, Marven S, Owen A, et al. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ* 2011; **343**(d6749).
28. Krishnaswami S, Nwomeh BC, Ameh AE. The pediatric surgery workforce in low- and middle-income countries: problems and priorities. *Semin Pediatr Surg* 2016; **25**(1): 32-42.
29. Okoye MT, Ameh EA, Kushner AL, Nwomeh BC. A pilot survey of pediatric surgical capacity in West Africa. *World J Surg* 2015; **39**(3): 669-76.
30. United Nations. Sustainable Development Goals. 2015. <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/> (accessed 27th February 2018).
31. Wright NJ, Anderson JE, Ozgediz D, Farmer DL, Banu T. Addressing paediatric surgical care on World Birth Defects Day. *Lancet* 2018; **391**(10125): 1019.
32. Roberts K, Karpelowsky J, Fitzgerald DA, Soundappan SS. Outcomes of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula repair. *J Paediatr Child Health* 2016; **52**(7): 694-8.
33. van Heurn LW, Cheng W, de Vries B, et al. Anomalies associated with oesophageal atresia in Asians and Europeans. *Pediatr Surg Int* 2002; **18**(4): 241-3.
34. La Placa S, Giuffre M, Gangemi A, et al. Esophageal atresia in newborns: a wide spectrum from the isolated forms to a full VACTERL phenotype? *Ital J Pediatr* 2013; **39**: 45.
35. Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, et al. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reprod Toxicol* 1993; **7**(5): 405-21.
36. Yang YF, Dong R, Zheng C, et al. Outcomes of thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula repair: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(30): e4428.
37. Agarwala S, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK. Factors contributing to poor results of treatment of esophageal atresia in developing countries. *Pediatr Surg Int* 1996; **11**(5-6): 312-5.
38. Fall M, Mbaye PA, Horace HJ, et al. Oesophageal atresia: Diagnosis and prognosis in Dakar, Senegal. *Afr J Paediatr Surg* 2015; **12**(3): 187-90.
39. Nwosu JN, Onyekwulu FA. Oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a 12 years experience in a developing nation. *Niger J Med* 2013; **22**(4): 295-8.

40. Osei-Nketiah S, Hesse AA, Appeadu-Mensah W, Glover-Addy H, Etwire VK, Sarpong P. Management of oesophageal atresia in a developing country: Is primary repair forbidden? *Afr J Paediatr Surg* 2016; **13**(3): 114-9.
41. Adebo OA. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: review of a 10-year personal experience. *West Afr J Med* 1990; **9**(3): 164-9.
42. Anwar ul H, Ubaidullah, Akhter N, et al. Factors affecting survival in patients with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; **21**(4): 129-33.
43. Randriamizao HMR, Rakotondrainibe A, Rahanitriniaina NMP, Rajaonera AT, Andriamanarivo ML. [Intraoperative management of esophageal atresia: small steps that cannot be ignored in Madagascar]. *Pan Afr Med J* 2017; **27**: 9.
44. Singh A, Bajpai M, Bhatnagar V, Agarwala S, Srinivas M, Sharma N. Effect of number of associated anomalies on outcome in oesophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula patient. *Afr J Paediatr Surg* 2013; **10**(4): 320-2.
45. Zhang Z, Huang Y, Su P, Wang D, Wang L. Experience in treating congenital esophageal atresia in China. *J Pediatr Surg* 2010; **45**(10): 2009-14.
46. Niramis R, Tangkhabuanbut P, Anuntkosol M, Buranakitjaroen V, Tongsin A, Mahatharadol V. Clinical outcomes of esophageal atresia: comparison between the Waterston and the Spitz classifications. *Ann Acad Med Singapore* 2013; **42**(6): 297-300.
47. Narasimman S, Nallusamy M, Hassan S. Review of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula in hospital sultanah bahiyah, alor star. Malaysia from january 2000 to december 2009. *Med J Malaysia* 2013; **68**(1): 48-51.
48. Bouguermouh D, Salem A. Esophageal atresia: a critical review of management at a single center in Algeria. *Dis Esophagus* 2015; **28**(3): 205-10.
49. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, et al. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 2007; **23**(8): 767-71.
50. Tefera E, Teka T, Derbew M. Neonatal gastrointestinal surgical emergencies: a 5-year review in a teaching hospital Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2007; **45**(3): 251-6.
51. Long AM, Bunch KJ, Knight M, Kurinczuk JJ, Losty PD, Baps C. Early population-based outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018.
52. Ruttenstock E, Wright N, Barrena S, et al. Best oxygenation index on day 1: a reliable marker for outcome and survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2015; **25**(1): 3-8.
53. Chukwu J, Iro C, Donoghue V, et al. Congenital diaphragmatic hernia: neonatal outcomes following referral to a paediatric surgical centre. *Ir Med J* 2009; **102**(8): 260-1.
54. Tsao K, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: a voluntary international registry. *Semin Pediatr Surg* 2008; **17**(2): 90-7.
55. Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J Perinatol* 2007; **27**(9): 535-49.
56. Emam SM, Kamel KH. Influence of pulmonary hypertension on outcome of Egyptian patients with congenital diaphragmatic hernia: an experience in low-resource settings. *J Egypt Soc Parasitol* 2012; **42**(2): 405-16.
57. Numanoglu A, Morrison C, Rode H. Prediction of outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 1998; **13**(8): 564-8.
58. Ozdogan T, Durakbasa C, Mutus M, Iscen M. Congenital diaphragmatic hernia: a 4-year experience in a single centre. *Afr J Paediatr Surg* 2010; **7**(2): 105-6.
59. Garcia AM, Machicado S, Gracia G, Zarante IM. Risk factors for congenital diaphragmatic hernia in the Bogota birth defects surveillance and follow-up program, Colombia. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**(3): 227-34.

60. Rohana J, Boo NY, Thambidorai CR. Early outcome of congenital diaphragmatic hernia in a Malaysian tertiary centre. *Singapore Med J* 2008; **49**(2): 142-4.
61. Dehdashtian M, Bashirnejad S, Malekian A, Aramesh MR, Aletayeb MH. Seasonality, Epidemiology and Outcome of Congenital Diaphragmatic Hernia in South West of Iran. *J Neonatal Surg* 2017; **6**(2): 28.
62. Bhat YR, Kumar V, Rao A. Congenital diaphragmatic hernia in a developing country. *Singapore Med J* 2008; **49**(9): 715-8.
63. Derbew M. Congenital Diaphragmatic hernia outcomes in East Africa: The Ethiopian Experience. *East and Central African Journal of Surgery* 2016; **21**(3).
64. Hamid R, Baba AA, Shera AH, Wani SA, Altaf T, Kant MH. Late-presenting congenital diaphragmatic hernia. *Africa Journal of Paediatric Surgery* 2014; **11**(2).
65. Pandey A, Tandon RK, Kureel SN, Wakhlu A, Rawat J. Evaluation of congenital diaphragmatic hernia in a tertiary health center of a developing country: management and survival. *Hernia* 2008; **12**(2): 189-92.
66. Abubakar AM, Bello MA, Chinda JY, Danladi K, Umar IM. Challenges in the management of early versus late presenting congenital diaphragmatic hernia in a poor resource setting. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(1): 29-33.
67. Burjonrappa S, Crete E, Bouchard S. Comparative outcomes in intestinal atresia: a clinical outcome and pathophysiology analysis. *Pediatr Surg Int* 2011; **27**(4): 437-42.
68. Subbarayan D, Singh M, Khurana N, Sathish A. Histomorphological Features of Intestinal Atresia and its Clinical Correlation. *J Clin Diagn Res* 2015; **9**(11): EC26-9.
69. Prasad TR, Bajpai M. Intestinal atresia. *Indian J Pediatr* 2000; **67**(9): 671-8.
70. Morris G, Kennedy A, Jr., Cochran W. Small Bowel Congenital Anomalies: a Review and Update. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; **18**(4): 16.
71. Kumaran N, Shankar KR, Lloyd DA, Losty PD. Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2002; **12**(3): 163-7.
72. Gupta S, Gupta R, Ghosh S, et al. Intestinal Atresia: Experience at a Busy Center of North-West India. *J Neonatal Surg* 2016; **5**(4): 51.
73. Eovaldi BJ, Cohen H. Duodenal Atresia And Stenosis. StatPearls. Treasure Island (FL); 2018.
74. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998; **133**(5): 490-6; discussion 6-7.
75. Chirdan LB, Uba AF, Pam SD. Intestinal atresia: management problems in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2004; **20**(11-12): 834-7.
76. Cairo S, Kakembo N, Kisa P, et al. Disparity in access and outcomes for emergency neonatal surgery: intestinal atresia in Kampala, Uganda. *Pediatr Surg Int* 2017; **33**(8): 907-15.
77. Cox SG, Numanoglu A, Millar AJ, Rode H. Colonic atresia: spectrum of presentation and pitfalls in management. A review of 14 cases. *Pediatr Surg Int* 2005; **21**(10): 813-8.
78. Khan N, Bakht S, Zaheer N. A Minor Innovation in Constructing a Small Bowel Stoma in Neonates with Small Bowel Atresia to Reduce the Morbidity. *J Neonatal Surg* 2016; **5**(4): 45.
79. Ameh EA, Nmadu PT. Intestinal atresia and stenosis: a retrospective analysis of presentation, morbidity and mortality in Zaria, Nigeria. *West Afr J Med* 2000; **19**(1): 39-42.
80. Barrack SM, Kyambi JM, Ndungu J, Wachira N, Anangwe G, Safwat S. Intestinal atresia and stenosis as seen and treated at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J* 1993; **70**(9): 558-64.
81. Ekwunife OH, Oguejiofor IC, Modekwe VI, Osuigwe AN. Jejuno-ileal atresia: a 2-year preliminary study on presentation and outcome. *Niger J Clin Pract* 2012; **15**(3): 354-7.

82. Krishna A, Murali MV, Ahuja S, Kaur N. Factors influencing survival in esophageal atresia. *Indian Pediatr* 1994; **31**(1): 80-3.
83. Marshall Niles SG, Mitchell-Fearon K, Gill MI, et al. Mortality-related factors in gastroschisis - a Jamaican perspective. *J Pediatr Surg* 2017; **52**(4): 530-3.
84. Feldkamp ML, Botto LD. Developing a research and public health agenda for gastroschisis: how do we bridge the gap between what is known and what is not? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; **148C**(3): 155-61.
85. Askarpour S, Ostadian N, Javaherizadeh H, Chabi S. Omphalocele, gastroschisis: epidemiology, survival, and mortality in Imam Khomeini hospital, Ahvaz-Iran. *Pol Przegl Chir* 2012; **84**(2): 82-5.
86. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, et al. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 2007; **143A**(7): 660-71.
87. Benjamin B, Wilson GN. Anomalies associated with gastroschisis and omphalocele: analysis of 2825 cases from the Texas Birth Defects Registry. *J Pediatr Surg* 2014; **49**(4): 514-9.
88. Corona-Rivera JR, Nieto-Garcia R, Lopez-Marure E, et al. Associated congenital anomalies in infants with isolated gastroschisis: A single-institutional experience. *Am J Med Genet A* 2016; **170A**(2): 316-21.
89. Forrester MB, Merz RD. Structural birth defects associated with omphalocele and gastroschisis, Hawaii, 1986-2001. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008; **48**(2): 87-91.
90. Hsu CC, Lin SP, Chen CH, et al. Omphalocele and gastroschisis in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2002; **161**(10): 552-5.
91. Sekabira J, Hadley GP. Gastroschisis: a third world perspective. *Pediatr Surg Int* 2009; **25**(4): 327-9.
92. Wesonga AS, Fitzgerald TN, Kabuye R, et al. Gastroschisis in Uganda: Opportunities for improved survival. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(11): 1772-7.
93. Apfeld JC, Wren SM, Macheke N, et al. Infant, maternal, and geographic factors influencing gastroschisis related mortality in Zimbabwe. *Surgery* 2015; **158**(6): 1475-80.
94. Allotey J, Davenport M, Njere I, et al. Benefit of preformed silos in the management of gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2007; **23**: 1065-9.
95. Kunz SN, Tieder JS, Whitlock KJ, Jackson C, Avansino JR. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2013; **48**(4): 845-57.
96. Ross AR, Eaton S, Zani A, Ade-Ajayi N, Pierro A, Hall NJ. The role of preformed silos in the management of infants with gastroschisis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2015; **31**(5): 473-83.
97. Pastor AC, Phillips JD, Fenton SJ, et al. Routine use of a SILASTIC spring-loaded silo for infants with gastroschisis: a multicentre randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2008; **43**: 1807-12.
98. Spatz DL, Schmidt KJ. Breastfeeding success in infants with giant omphalocele. *Adv Neonatal Care* 2012; **12**(6): 329-35.
99. Yilmaz Y, Kadioglu G, Ozkan-Ulu H, Arayici S, Erdevi O. Bedside repair of omphalocele. *J Neonatal Surg* 2012; **1**(4): 58.
100. Saxena AK, Raicevic M. Predictors of mortality in neonates with giant-omphaloceles. *Minerva Pediatr* 2017.
101. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 1995; **58**(2): 187-94.
102. Springett A, Draper ES, Rankin J, et al. Birth prevalence and survival of exomphalos in England and Wales: 2005 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; **100**(9): 721-5.

103. Deng K, Qiu J, Dai L, et al. Perinatal mortality in pregnancies with omphalocele: data from the Chinese national birth defects monitoring network, 1996-2006. *BMC Pediatr* 2014; **14**: 160.
104. Conner P, Vejde JH, Burgos CM. Accuracy and impact of prenatal diagnosis in infants with omphalocele. *Pediatr Surg Int* 2018.
105. Kouame BD, Dick RK, Ouattara O, et al. [Therapeutic approaches for omphalocele in developing countries: experience of Central University Hospital of Yopougon, Abidjan, Cote d'Ivoire]. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; **96**(4): 302-5.
106. van Eijck FC, Aronson DA, Hoogeveen YL, Wijnen RM. Past and current surgical treatment of giant omphalocele: outcome of a questionnaire sent to authors. *J Pediatr Surg* 2011; **46**(3): 482-8.
107. Ein SH, Langer JC. Delayed management of giant omphalocele using silver sulfadiazine cream: an 18-year experience. *J Pediatr Surg* 2012; **47**(3): 494-500.
108. Ameh EA, Chirdan LB. Ruptured exomphalos and gastroschisis: a retrospective analysis of morbidity and mortality in Nigerian children. *Pediatr Surg Int* 2000; **16**(1-2): 23-5.
109. Ekot EA, Emordi VC, Osifo DO. Does omphalocele major undergo spontaneous closure? *J Surg Case Rep* 2017; **2017**(8): rjx156.
110. Osifo OD, Ovueni ME, Evbuomwan I. Omphalocele management using goal-oriented classification in African centre with limited resources. *J Trop Pediatr* 2011; **57**(4): 286-8.
111. Nwabueze-Ihekwa F. Omphalocele: experience in the African tropics. *Postgrad Med J* 1981; **57**(672): 635-9.
112. Kong JY, Yeo KT, Abdel-Latif ME, et al. Outcomes of infants with abdominal wall defects over 18years. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(10): 1644-9.
113. Groves R, Sunderajan L, Khan AR, Parikh D, Brain J, Samuel M. Congenital anomalies are commonly associated with exomphalos minor. *J Pediatr Surg* 2006; **41**(2): 358-61.
114. Na Q, Liu C, Cui H, Zhang Z, Yin S, Li Q. Immediate repair compared with delayed repair of congenital omphalocele: short-term neonatal outcomes in China. *J Int Med Res* 2011; **39**(6): 2344-51.
115. Tarca E, Aprodu S. Past and present in omphalocele treatment in Romania. *Chirurgia (Bucur)* 2014; **109**(4): 507-13.
116. Kante L, Togo A, Diakite I, et al. [Omphalocele in general and pediatric surgery in Gabriel Toure]. *Mali Med* 2010; **25**(3): 23-6.
117. Ngom G, Fall I, Sankale AA, et al. [Evaluation of the management of omphalocele at Dakar]. *Dakar Med* 2004; **49**(3): 203-6.
118. Sabetay C, Plesea E, Ferschin A, Sabetay E, Stoica A, Singer I. [Follow-up evaluation of omphalocele treatment in children. The experience of the department of Pediatric Surgery and Orthopedics No.1 University Hospital Craiova]. *Chirurgia (Bucur)* 2001; **96**(2): 177-85.
119. Levitt MA, Pena A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis* 2007; **2**: 33.
120. van der Steeg HJ, Schmiedeke E, Bagolan P, et al. European consensus meeting of ARM-Net members concerning diagnosis and early management of newborns with anorectal malformations. *Tech Coloproctol* 2015; **19**(3): 181-5.
121. Holschneider A, Hutson J, Pena A, et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations. *J Pediatr Surg* 2005; **40**(10): 1521-6.
122. Rintala RJ, Pakarinen MP. Imperforate anus: long- and short-term outcome. *Semin Pediatr Surg* 2008; **17**(2): 79-89.
123. Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; **155**(5): 587-91.

124. Casaccia G, Catalano OA, Bagolan P. Congenital gastrointestinal anomalies in anorectal malformations: what relationship and management? *Congenit Anom (Kyoto)* 2009; **49**(2): 93-6.
125. Ratan SK, Rattan KN, Pandey RM, Mittal A, Magu S, Sodhi PK. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations--a need for developing a uniform practical approach. *J Pediatr Surg* 2004; **39**(11): 1706-11.
126. Haider N, Fisher R. Mortality and morbidity associated with late diagnosis of anorectal malformations in children. *Surgeon* 2007; **5**(6): 327-30.
127. Ekenze SO, Ibeziako SN, Ezomike UO. Trends in neonatal intestinal obstruction in a developing country, 1996-2005. *World J Surg* 2007; **31**(12): 2405-9; discussion 10-1.
128. Chirdan LB, Uba FA, Ameh EA, Mshelbwala PM. Colostomy for high anorectal malformation: an evaluation of morbidity and mortality in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2008; **24**(4): 407-10.
129. Chowdhary SK, Chalapathi G, Narasimhan KL, et al. An audit of neonatal colostomy for high anorectal malformation: the developing world perspective. *Pediatr Surg Int* 2004; **20**(2): 111-3.
130. Govender S, Wiersma R. Delayed diagnosis of anorectal malformations (ARM): causes and consequences in a resource-constrained environment. *Pediatr Surg Int* 2016; **32**(4): 369-75.
131. Ameh EA, Chirdan LB. Neonatal intestinal obstruction in Zaria, Nigeria. *East Afr Med J* 2000; **77**(9): 510-3.
132. Mirza B, Ijaz L, Saleem M, Sharif M, Sheikh A. Anorectal malformations in neonates. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(2): 151-4.
133. Lukong CS, Ameh EA, Mshelbwala PM, et al. Management of anorectal malformation: Changing trend over two decades in Zaria, Nigeria. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(1): 19-22.
134. Archibong AE, Idika IM. Results of treatment in children with anorectal malformations in Calabar, Nigeria. *S Afr J Surg* 2004; **42**(3): 88-90.
135. Arshad A, Powell C, Tighe MP. Hirschsprung's disease. *BMJ* 2012; **345**: e5521.
136. Best KE, Glinianaia SV, Bythell M, Rankin J. Hirschsprung's disease in the North of England: prevalence, associated anomalies, and survival. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; **94**(6): 477-80.
137. Ameh EA, Chirdan LB, Dogo PM, Nmadu PT. Hirschsprung's disease in the newborn: experience in Zaria, Nigeria. *Ann Trop Paediatr* 2001; **21**(4): 339-42.
138. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, Nair M, Walker GM, British Association of Paediatric Surgeons Congenital Anomalies Surveillance S. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Arch Dis Child* 2017; **102**(8): 722-7.
139. Nasir AA, Ameh EA. A survey of current practices in management of Hirschsprung's disease in Nigeria. *Afr J Paediatr Surg* 2014; **11**(2): 114-8.
140. Ekenze SO, Ngaikedi C, Obasi AA. Problems and outcome of Hirschsprung's disease presenting after 1 year of age in a developing country. *World J Surg* 2011; **35**(1): 22-6.
141. Abdur-Rahman LO, Shawyer A, Vizcarra R, Bailey K, Cameron BH. Do geography and resources influence the need for colostomy in Hirschsprung's disease and anorectal malformations? A Canadian association of paediatric surgeons: association of paediatric surgeons of Nigeria survey. *Afr J Paediatr Surg* 2014; **11**(2): 150-7.
142. Bradnock TJ, Walker GM. Evolution in the management of Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: a national survey of practice revisited. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; **93**(1): 34-8.
143. Adeniran JO, Abdur-Rahman LO, Odi TO. New method of hand anastomosis to complete the Duhamel operation for Hirschsprung's disease. *Afr J Paediatr Surg* 2008; **5**(1): 40-2.

144. Archibong AE. Hirschsprung's disease in children in South Eastern Nigeria. *West Afr J Med* 2001; **20**(4): 242-5.
145. Osifo OD, Okolo CJ. Outcome of trans-anal posterior anorectal myectomy for the ultrashort segment Hirschsprung's disease--Benin City experience in five years. *Niger Postgrad Med J* 2009; **16**(3): 213-7.
146. Liem NT, Hau BD. One-stage operation for Hirschsprung's disease: experience with 192 cases. *Asian J Surg* 2008; **31**(4): 216-9.
147. Pini Prato A, Rossi V, Avanzini S, Mattioli G, Disma N, Jasonni V. Hirschsprung's disease: what about mortality? *Pediatr Surg Int* 2011; **27**(5): 473-8.
148. Taguchi T, Obata S, Ieiri S. Current status of Hirschsprung's disease: based on a nationwide survey of Japan. *Pediatr Surg Int* 2017; **33**(4): 497-504.
149. Bandre E, Kabore RA, Ouedraogo I, et al. Hirschsprung's disease: management problem in a developing country. *Afr J Paediatr Surg* 2010; **7**(3): 166-8.
150. Khazdouz M, Sezavar M, Imani B, Akhavan H, Babapour A, Khademi G. Clinical outcome and bowel function after surgical treatment in Hirschsprung's disease. *Afr J Paediatr Surg* 2015; **12**(2): 143-7.
151. Mabula JB, Kayange NM, Manyama M, Chandika AB, Rambau PF, Chalya PL. Hirschsprung's disease in children: a five year experience at a university teaching hospital in northwestern Tanzania. *BMC Res Notes* 2014; **7**: 410.
152. Calisti A, Belay K, Mazzoni G, Fiocca G, Retrosi G, Olivieri C. Promoting major pediatric surgical care in a low-income country: a 4-year experience in Eritrea. *World J Surg* 2011; **35**(4): 760-6.
153. Ameh EA, Mshelbwala PM, Sabiu L, Chirdan LB. Colostomy in children--an evaluation of acceptance among mothers and caregivers in a developing country. *S Afr J Surg* 2006; **44**(4): 138-9.
154. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**(5): 516-25.
155. GlobalSurg Collaborative. Laparoscopy in management of appendicitis in high-, middle-, and low-income countries: a multicenter, prospective, cohort study. *Surg Endosc* 2018.
156. GlobalSurg Collaborative. Determinants of morbidity and mortality following emergency abdominal surgery in children in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 2016; **1**(4): e000091.
157. Bhangu A, Koliass AG, Pinkney T, Hall NJ, Fitzgerald JE. Surgical research collaboratives in the UK. *Lancet* 2013; **382**(9898): 1091-2.
158. Ross AR, Hall NJ. Outcome reporting in randomized controlled trials and systematic reviews of gastroschisis treatment: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2016; **51**(8): 1385-9.
159. Allin BSR, Hall NJ, Ross AR, et al. Development of a gastroschisis core outcome set. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018.
160. Allin BS, Irvine A, Patni N, Knight M. Variability of outcome reporting in Hirschsprung's Disease and gastroschisis: a systematic review. *Sci Rep* 2016; **6**: 38969.
161. Watanabe S, Suzuki T, Hara F, Yasui T, Uga N, Naoe A. Omphalocele and Gastroschisis in Newborns: Over 16 Years of Experience from a Single Clinic. *J Neonatal Surg* 2017; **6**(2): 27.
162. Tan KB, Tan KH, Chew SK, Yeo GS. Gastroschisis and omphalocele in Singapore: a ten-year series from 1993 to 2002. *Singapore Med J* 2008; **49**(1): 31-6.
163. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, et al. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; **9**: 206.
164. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; **42**(2): 377-81.

165. UK Government. Data Protection Act. <https://www.gov.uk/data-protection> (accessed 8th May 2018).
166. Sharma AK, Shukla AK, Prabhakar G, Sarin YK, Sharma CS. Esophageal atresia: tragedies and triumphs over two decades in a developing country. *Int Surg* 1993; **78**(4): 311-4.
167. Weil BR, Leys CM, Rescorla FJ. The jury is still out: changes in gastroschisis management over the last decade are associated with both benefits and shortcomings. *J Pediatr Surg* 2012; **47**(1): 119-24.
168. Lansdale N, Hill R, Gull-Zamir S, et al. Staged reduction of gastroschisis using preformed silos: practicalities and problems. *J Pediatr Surg* 2009; **44**(11): 2126-9.
169. Ford K, Poenaru D, Moulot O, et al. Gastroschisis: Bellwether for neonatal surgery capacity in low resource settings? *J Pediatr Surg* 2016; **51**(8): 1262-7.
170. Du L, Pan WH, Cai W, Wang J, Wu YM, Shi CR. Delivery room surgery: an applicable therapeutic strategy for gastroschisis in developing countries. *World J Pediatr* 2014; **10**(1): 69-73.
171. Erdogan D, Azili MN, Cavusoglu YH, et al. 11-year experience with gastroschisis: factors affecting mortality and morbidity. *Iran J Pediatr* 2012; **22**(3): 339-43.
172. Manson J, Ameh E, Canvassar N, et al. Gastroschisis: a multi-centre comparison of management and outcome. *Afr J Paediatr Surg* 2012; **9**(1): 17-21.
173. Saranrittichai S. Gastroschisis: delivery and immediate repair in the operating room. *J Med Assoc Thai* 2008; **91**(5): 686-92.
174. Abdur-Rahman LO, Abdulrasheed NA, Adeniran JO. Challenges and outcomes of management of anterior abdominal wall defects in a Nigerian tertiary hospital. *Afr J Paediatr Surg* 2011; **8**(2): 159-63.
175. World Bank. World Bank Country and Lending Groups. 2018. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> (accessed 16th April 2018).
176. Madiba TE, Biccadd B. The African Surgical Outcomes Study: A 7-Day Prospective Observational Cohort Study. *S Afr J Surg* 2017; **55**(3): 75.
177. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; **36**(5): 309-32.
178. Lally PA, Skarsgard ED. Congenital diaphragmatic hernia: The role of multi-institutional collaboration and patient registries in supporting best practice. *Semin Pediatr Surg* 2017; **26**(3): 129-35.
179. Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; **19**(6): 370-5.