


BMJ Open Ghost ileostomy versus conventional loop ileostomy in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer (DRKS00013997): protocol for a randomised controlled trial

Felix J Hüttner ^{1,2}, Pascal Probst ^{1,2}, André Mihaljevic,¹ Pietro Contin,¹ Colette Dörr-Harim,^{1,2} Alexis Ulrich,³ Martin Schneider,¹ Markus W Büchler,¹ Markus K Diener,^{1,2} Phillip Knebel¹

To cite: Hüttner FJ, Probst P, Mihaljevic A, *et al*. Ghost ileostomy versus conventional loop ileostomy in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer (DRKS00013997): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;**10**:e038930. doi:10.1136/bmjopen-2020-038930

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038930>).

Received 01 April 2020
Revised 26 August 2020
Accepted 25 September 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Prof. Dr. Markus W Büchler; markus.buechler@med.uni-heidelberg.de

ABSTRACT

Introduction Anastomotic leakage is the most important complication in colorectal surgery occurring in up to 20% after low anterior resection. Therefore, a diverting ileostomy is usually created during low anterior resection to protect the anastomosis or rather to diminish the consequences in case of anastomotic leakage. The so-called virtual or ghost ileostomy is a pre-stage ostomy that can be easily exteriorised, if anastomotic leakage is suspected, in order to avoid the severe consequences of anastomotic leakage. On the other hand, an actual ileostomy can be avoided in patients, who do not develop anastomotic leakage.

Methods and analysis The GHOST trial is a randomised controlled pilot trial comparing ghost ileostomy with conventional loop ileostomy in patients undergoing low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer. After screening for eligibility and obtaining informed consent, a total of 60 adult patients are included in the trial. Patients are intraoperatively randomised to the trial groups in a 1:1 ratio after assuring that none of the intraoperative exclusion criteria are present. The main outcome parameter is the comprehensive complication index as a measure of safety. Further outcomes include specific complications, stoma-related complications, complications of ileostomy closure, frequency of transformation of ghost ileostomy into conventional ileostomy, frequency of terminal ostomy creation, proportion of patients with an ostomy at 6 months after index surgery, anorectal function (Wexner score) and quality of life assessed by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 and CR29 questionnaires. Follow-up for each individual patient will be 6 months.

Ethics and dissemination The GHOST trial has been approved by the Medical Ethics Committee of Heidelberg University (reference number S-694/2017). If the intervention proves to be safe, loop ileostomy could be spared in a large proportion of patients, thus also avoiding stoma-related complications and a second operation (ileostomy closure) with its inherent complications in these patients.

Strengths and limitations of this study

- This is the first randomised controlled pilot trial comparing the so-called ghost ileostomy to the current standard of care, protective loop ileostomy, in patients undergoing low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer.
- Strengths of this study are the randomised design and the application of valid applicable definitions for the main endpoints.
- If the intervention proves to be safe, a loop ileostomy could be spared in a large proportion of patients, thus also avoiding stoma-related complications and a second operation (ileostomy closure) with its inherent complications in these patients.
- A limitation is that this trial is a pilot trial with limited sample size to acquire preliminary data, which will form the basis for a subsequent larger confirmatory multicentre trial.

Trial registration number German Clinical Trials Registry (DRKS00013997); Universal Trial Number: U1111-1208-9742.

INTRODUCTION

Colorectal cancer still ranks under the top three cancer sites and cancer-related deaths worldwide. Approximately 30%–40% of all colorectal carcinomas are located in the rectum requiring specific treatment strategies due to its anatomical and physiological features.¹ The mainstay of modern, multimodal rectal cancer treatment remains oncological resection, performed as a sphincter-sparing procedure in terms of low anterior resection with total mesorectal excision (LAR/TME) whenever possible. However, this operation bears the risk of anastomotic leakage (AL), a potentially

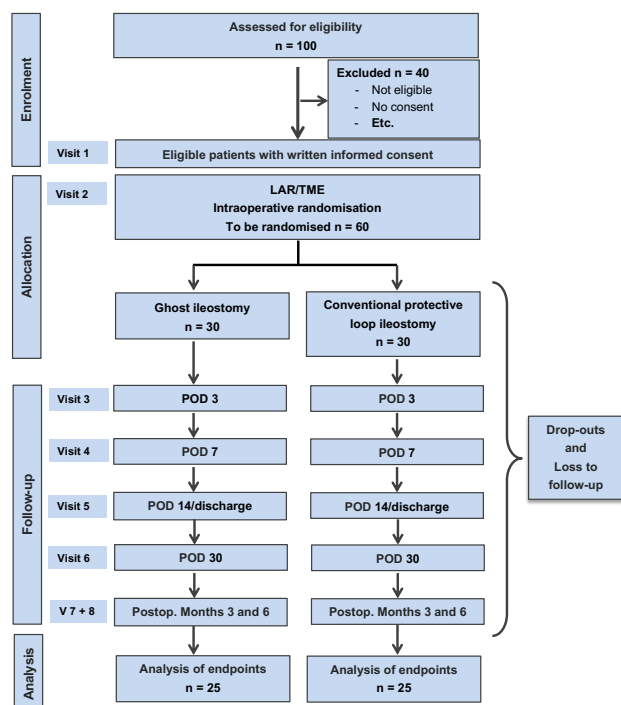


Figure 1 Trial flow chart. LAR/TME, low anterior resection with total mesorectal excision; POD, postoperative day.

life-threatening complication, with a reported frequency ranging from 3% to 23% in the scientific literature.² Therefore, most surgeons prefer and some guidelines even demand the construction of a diverting stoma to prevent AL or rather diminish its consequences.^{3–5} On the other hand, stoma-related complications such as peristomal abscess, parastomal hernia or dehydration due to high-output stoma culminating in acute kidney injury, and the need for a second operation, that is, stoma reversal, have to be considered in the decision for routine use of a diverting ileostomy in all patients undergoing LAR/TME.^{6,7} Furthermore, an ostomy may impact quality of life (QoL) and long-term anorectal function.⁸ Assuming a frequency of AL of approximately 20% means that four out of five patients receive a loop ileostomy without a compelling need or even unnecessarily. Therefore, strategies for a more selective practice regarding the creation of diverting ileostomies in these patients are urgently wanted.

In 2007, Sacchi *et al* described their technique of a ‘virtual ileostomy’ for the first time, representing a pre-stage ileostomy that can be opened by a short surgical procedure, if any signs of AL are present.⁹ As a consequence of this approach, a large proportion of patients will not receive a ‘real’ stoma, whereas in patients developing AL, early transformation of the ‘virtual’ or ghost ileostomy into a loop ileostomy is deemed able to diminish

the clinical consequences of AL comparable to a routine protective ileostomy. Since its first introduction, several authors have adopted the technique of ghost ileostomy and reported their respective results.^{10–14} However, most of these previous reports were retrospective case series or case–control studies despite two prospective controlled studies and one randomised controlled trial (RCT) that compared ghost ileostomy with a no-stoma group.^{15–17} A recent systematic review summarising the results of all previous studies regarding the ghost ileostomy concluded that it is a safe and effective alternative to routine ileostomy with a rate of exteriorisation of the ghost ileostomy of 10.5% and a rate of adverse events related to the ghost ileostomy of 2.1%.¹⁸ However, all previous studies exhibited substantial risk of bias, in particular selection bias. Furthermore, the only RCT is not generalisable to the clinical situation in most countries since in the control group no stoma at all was created limiting its external validity.¹⁷ Therefore, the results of these studies are promising, yet the resulting evidence is not sufficient to justify its routine use.

The aim of the GHOST trial is to assess whether ghost ileostomy is a safe alternative to the current reference standard of conventional loop ileostomy in patients undergoing elective LAR/TME for rectal cancer. This strategy could potentially spare a loop ileostomy for a large proportion of patients and also avoid stoma-related complications and the need for a second operation, that is, ileostomy closure, with its inherent complications. Furthermore, the acquired data from this trial will form the basis for a subsequent larger confirmatory trial, if ghost ileostomy proves to be a safe alternative to conventional ileostomy.

METHODS AND ANALYSIS

Trial design

The GHOST trial is a randomised controlled pilot trial at the development stage (according to the IDEAL recommendations)^{19,20} with two parallel trial groups and a 1:1 allocation ratio. Initially the trial was planned as a mono-centre trial, but because of slow recruitment, the trial is currently expanded into a multicentre design with two to three further centres that are presently initiated.

Patients scheduled for elective low anterior resection for rectal cancer at the trial centres will be assessed for eligibility and will be informed about the trial in detail. After providing written informed consent (for a model consent form see online supplemental file 1), a total of 60 eligible patients will be randomised in a 1:1 ratio within the trial. Assuming a dropout rate of 10 patients during trial duration, data of 25 patients in each group will be finally analysed (figure 1). This number was estimated to be sufficient for a preliminary assessment of safety of the trial intervention. The results of the current exploratory pilot trial will serve as basis for sample size calculation of a subsequent confirmatory multicentre RCT.

Box 1 Inclusion and exclusion criteria of the trial

Inclusion criteria

- ▶ Elective low anterior resection for rectal cancer.
- ▶ ≥ 18 years of age.
- ▶ Written informed consent.
- ▶ Ability to understand character and individual consequences of trial participation.

Exclusion criteria

- ▶ Body mass index >30 kg/m².
- ▶ American Society of Anesthesiologists >3 .
- ▶ Chronic renal failure (necessitating dialysis or glomerular filtration rate <30 mL/min).
- ▶ Immunosuppression (cortisone ≥ 40 mg/day or equivalent; azathioprine).
- ▶ Need for therapeutic anticoagulation.
- ▶ Significant cardiac disease: congestive heart failure of New York Heart Association class ≥ 2 ; active coronary artery disease; unstable angina, patients with recent (less than 6 months) myocardial infarction or coronary revascularisation.
- ▶ Liver cirrhosis (of any Child-Pugh grade).
- ▶ Ultralow rectal cancer (lower tumour margin <4 cm from anal verge as measured by digital rectal examination and rigid proctoscopy, or tumours necessitating intersphincteric resection or transanal coloanal anastomosis).
- ▶ Participation in another intervention trial with interference of intervention and outcome of this trial.

Intraoperative exclusion criteria

- ▶ Incomplete staple rings.
- ▶ Positive intraoperative air (bubble) test.
- ▶ Intraoperative findings that make a loop ileostomy indispensable in the individual surgeon's opinion (eg, intraoperative diagnosis of liver cirrhosis, acute or chronic ileus, intraoperative lesion of the rectum, urinary bladder, vagina).
- ▶ Multivisceral resection.

Trial population and eligibility criteria

Adult patients undergoing low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer at one of the trial centres will be included. The following preoperative and intraoperative exclusion criteria were chosen in order to exclude patients at high risk of anastomotic leakage (box 1).

Subject withdrawal

Patients are free to leave the trial at any time and without giving reasons for their decision. Subjects may be withdrawn from the trial for the following reasons:

1. Patients may decide to withdraw from the trial at any time without providing any specific reason for their decision.
2. If, in the investigator's opinion, continuation of the trial would be detrimental to the subject's well-being. In case of (2), the reason for withdrawal must be recorded in the case report form (CRF) and in the patient's medical records.

Sample size

GHOST is a pilot trial focusing on safety and feasibility of the procedure; therefore, no formal sample

size calculation has been performed. The total of 30 randomised and at least 25 analysable patients in each group were judged to be sufficient for assessment of safety and a preliminary sample size calculation for a subsequent larger confirmatory trial. This is in accordance with the suggested rule of thumb for sample size estimation in pilot trials by Whitehead *et al*, if a small standardised effect size ($0.1 \leq \delta \leq 0.3$) is expected and the main trial's sample size will be calculated with a power of 90%.²¹

Trial-specific procedures

Standard perioperative management in both groups

Patients in both groups will undergo mechanical bowel preparation by means of polyethylene glycol solution combined with oral antibiotics (metronidazol 400 mg orally two times per day+paromomycin 8000 mg orally once) on the day before surgery according to local standards. Preoperatively, a designated ileostomy location will be marked at an appropriate place by one of the treating physicians or a stoma nurse usually at a position inside the rectus sheath.

Postoperative care will include early mobilisation and early oral intake starting with liquids 4 hours after surgery and resumption of an oral diet on the day after surgery. Postoperative clinical management will consist of daily ward rounds with clinical assessment by surgeons and routine blood tests usually performed on postoperative days 1, 3, 5 and thereafter on demand based on the clinical course. Further diagnostic measures (eg, CT scans, proctoscopy) will be performed as necessary based on the clinical course of the patients and the judgement of treating physicians.

Standard surgical technique performed in both groups

Access to the abdomen can either be achieved by median laparotomy or by laparoscopy. LAR/TME and reconstruction of the bowel continuity by descendo-rectostomy will be performed according to local standards. Briefly, the left-sided colon will be mobilised up to the middle colic artery. The inferior mesenteric vein will be divided at the inferior border of the pancreas and subsequently, the inferior mesenteric artery will be divided close to its origin from the aorta. After routine total mesorectal excision with sphincter preservation, a resection of convenience at an appropriate location on the descending colon will be performed. Perfusion of the distal end of the descending colon will be assessed by direct inspection of a pulsatile bleeding and palpation or visible pulsating perfusion. For reservoir reconstruction, either a transverse coloplasty with end-to-end anastomosis or a side-to-end descendo-rectostomy will be performed. A double-stapling anastomosis will be fashioned by transanal circular stapling of the appropriate size (28, 29, 31 or 33 mm). The spike of the transanally introduced stapler should perforate the rectal stump just below or just above the linear stapling line in a central position. After creation of the anastomosis, its integrity will be tested by transanal air insufflation. For this purpose, the proximal colon will be

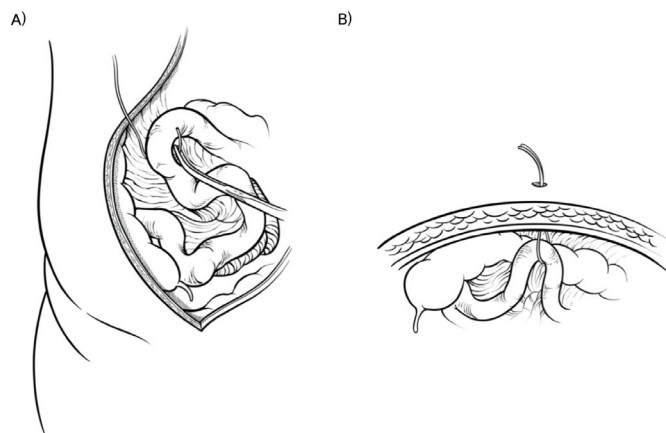


Figure 2 Schematic illustration of the ghost ileostomy (A) silicone loop is passed around the terminal ileum; (B) silicone loop is exteriorised, while the terminal ileum remains intra-abdominal without tension.

compressed manually in open surgery or by atraumatic forceps in minimally invasive cases. Thereafter, a blind syringe with air will be used to insufflate the rectum transanally. Only if no technical problems during the procedure and no signs of leakage are present, the patient will be randomised to either ghost ileostomy or conventional loop ileostomy.

Experimental intervention (ghost ileostomy)

After construction and air testing of the rectal anastomosis, the last loop of the small bowel, that is, terminal



Figure 3 Photograph of a patient with ghost ileostomy prior to removal of the silicone loop on postoperative day 6.

ileum, will be identified. A mesenteric window will be prepared at the designated ghost ileostomy site and a silicone loop will be passed through the mesenteric window around the small bowel. To assure correct orientation of the bowel in case that the ghost ileostomy has to be exteriorised, the oral part of the ileum will be marked about 1–2 cm proximally to the silicone loop with a serosal, non-absorbing suture. At the preoperatively marked, designated ileostomy location, the silicone loop will be exteriorised by a stab incision and fixed on the skin with a rod and non-absorbing sutures so that the bowel remains below the abdominal fascia without any tension. Thereafter, the abdomen will be closed in standard manner and the midline incision or laparoscopy incisions will be sutured and all incisions as well as the exteriorised silicone loop will be draped with sterile dressings. A schematic illustration of the ghost ileostomy is displayed in [figure 2](#) and a photograph of a patient with ghost ileostomy is displayed in [figure 3](#).

Patients will be closely monitored for any signs of anastomotic leakage. Clinical and laboratory signs consist but are not limited to the following: fever, abdominal guarding, peritonism, air/faecal/turbid discharge from the intra-abdominal drains, leucocytosis or elevated C reactive protein values representing a deviation from the expectable postoperative course, any radiological or palpatory evidence of anastomotic leakage. If anastomotic leakage is suspected in a patient with ghost ileostomy, the ghost ileostomy will be exteriorised in the operating room under general anaesthesia. In the same manner as for conventional ileostomy, a longitudinal cylinder of skin and subcutaneous tissue will be excised alongside the silicone loop. The ventral and dorsal sheath of the abdominal fascia will be incised similarly as for conventional ileostomy and the terminal ileum will be exteriorised by gentle traction on the silicone loop. The proximal segment of the small bowel will be identified by the serosal suture that has been placed during primary surgery and the stoma will be created in correct orientation by circular everting sutures in standard manner, that is, without torsion on the mesentery or bowel with the oral ileal limb placed caudally if possible. Finally, an ileostomy bag will be placed.

Further diagnostic (proctoscopy, CT scan) or therapeutic measures (interventional drainage) will be performed in all patients with suspected anastomotic leakage depending on the clinical course and according to the routine clinical decisions of the treating physicians.

If no signs of anastomotic leakage occur after ghost ileostomy, the patient has regular bowel movements and is fed completely per os, the silicone loop will be removed at the bedside on postoperative days 5–10.

Control intervention (loop ileostomy)

After construction and air testing of the anastomosis, the last loop of the small bowel, that is, terminal ileum, will be identified in the same manner as in the experimental group. A mesenteric window will be prepared at

the designated ileostomy loop and a silicone loop will be passed through the mesenteric window around the small bowel. For conventional ileostomy, a longitudinal cylinder of skin and subcutaneous tissue will be excised. The ventral and dorsal sheath of the abdominal fascia will be incised in a way that two fingers pass easily through the opening. Then, the ileal loop will be exteriorised. The stoma will be created in correct orientation by circular everting sutures in standard manner, that is, without torsion on the mesentery or bowel with the oral ileal limb placed caudally if possible. Finally, an ileostomy bag will be placed.

Ileostomy closure (both groups)

Ileostomy closure will be usually performed at the earliest 12 weeks after primary surgery or after termination of adjuvant therapy. Before closure of the ileostomy, a water-soluble contrast enema will be performed in all patients to exclude radiological or persisting anastomotic leakage. Further preoperative diagnostics, for example, proctoscopy or sphincter manometry will be performed at the discretion of the treating physicians. Ileostomy closure will be performed in standard manner in both groups, if there were no contraindications during the preoperative work-up.

Permitted/prohibited treatments and concomitant treatment

Any concomitant or necessary treatment, for example, antibiotic therapy, parenteral nutrition and relaparotomy will be performed at the discretion of the treating physicians and according to local standards.

Data capture and trial endpoints

The following baseline and demographic parameters will be captured in all patients: age (years), gender (female/male), height (cm), weight (kg), previous abdominal surgery, American Society of Anesthesiologists class, histologically proven carcinoma (yes/no), bowel obstruction (yes/no), rectal bleeding/anaemia (yes/no), height of the tumour from anal verge (cm), neoadjuvant therapy (yes/no), relevant comorbidities/medical history (cardiac, pulmonary, renal, hepatic, diabetes) and prior imaging studies (CT/MRI/endoscopic ultrasound).

Intraoperatively, despite checking the intraoperative exclusion criteria, the following data will be gathered: duration of surgery (min), surgeon's expertise (> or ≤50 low anterior resections previously), intraoperative blood loss (mL), intraoperative blood transfusion (yes/no and number of packed red blood cells), reconstruction technique, minimally invasive/open surgery, height of anastomosis (cm) and drainage (yes/no).

The main outcome parameter of the trial will be the Comprehensive Complication Index (CCI). The CCI summarises all postoperative complications based on the established Clavien-Dindo classification (ranging from mild complications not leading to a deviation from the normal clinical course (grade I) up to postoperative death (grade V)) at an individual patient level according

to their grade of severity.²² The CCI will be calculated for the period of initial hospital stay, for 3 and 6 months postoperatively.

Further outcome parameters are listed in the following:

1. Postoperative complications graded according to the Clavien-Dindo classification.²³
2. Anastomotic leakage (according to the International Study Group of Rectal Cancer definition; including grading).²
3. Frequency of transformation of the ghost ileostomy into a protective loop ileostomy.
4. 30-day mortality.
5. Relaparotomies.
6. Terminal ostomy (Hartmann's procedure or for example, abdominoperineal extirpation).
7. Intra-abdominal abscess, defined as intra-abdominal collection of purulent or infected fluid (positive microbiological culture) confirmed by typical radiological findings (eg, CT scan), interventional drainage or during surgical reintervention.
8. Interventional drainage.
9. Completion of intended perioperative or adjuvant chemotherapy.
10. Patients with stoma (terminal/loop) at 6 months after initial surgery.
11. Stoma-related complications.
 - Peristomal wound/abscess/ulceration, defined as erythema and/or dermal excoriation and/or induration and/or putrid collection in direct proximity to the ileostomy leading to pain, burning and difficulties with placement of the ileostomy bag.
 - Parastomal hernia.
 - Dehydration/high output with the need for intravenous-fluid substitution, defined as ileostomy output of >1500 mL per day together with clinical signs of dehydration and/or reduced kidney function.
 - Acute kidney injury according to KDIGO definition.²⁴
 - Other stoma-related complications.
12. Complications after ileostomy closure.
 - Anastomotic leakage.
 - Prolonged postoperative ileus, defined as presence of two or more of the following criteria:
 - Nausea/vomiting.
 - Inability to tolerate oral diet over the last 24 hours.
 - Absence of flatus or stool over the last 24 hours.
 - Abdominal distension.
 - Radiological confirmation.
 - Wound dehiscence.
 - Surgical site infection (Centers for Disease Control and Prevention).²⁵
 - Burst abdomen (dehiscence of abdominal fascia).
 - Incisional hernia.
 - Reoperation.
13. Mean length of bearing a stoma (in days).



14. Overall postoperative length of hospital stay (primary and all subsequent hospitalisations).
15. Postoperative anorectal function 6 months after initial surgery (Wexner score).²⁶
16. QoL (European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, CR29) at baseline, 3 and 6 months after surgery.^{27 28}
17. Survival.

Patient timelines and description of trial visits

Patients scheduled for elective LAR/TME will be screened during outpatient consultation or on the day of hospital admission. After a patient has given written informed consent, and all eligibility criteria have been checked during the screening visit, the above-mentioned baseline data will be assessed and documented (visit 1).

Randomisation will be performed during surgery after checking the intraoperative eligibility criteria by authorised personnel (visit 2). During this visit, the above-mentioned intraoperative parameters will be assessed. Patients are followed up for 6 months after LAR/TME with follow-up visits scheduled on postoperative days 3 and 7 (visit 3 and 4), 14/day of discharge (visit 5), as well as 1 (visit 6), 3 (visit 7) and 6 (visit 8) months postoperatively. Visits 6–8 will be performed either during outpatient follow-up consultations or as telephone visits. During postoperative visits primary and secondary endpoints are assessed and documented. Furthermore, diagnostic and therapeutic interventions/operations due to postoperative complications will be assessed and documented. [Table 1](#) gives an overview about trial visits.

Safety objectives and assessment of safety

Safety will be assessed by means of the CCI, mortality and the specific complications mentioned above. Since this is not a drug trial, no classical assessment of (serious) adverse events is mandatory. In fact, adverse events are represented by complications of grades 1–2 according to the Clavien-Dindo classification, whereas grades 3–5 represent serious adverse events.²³ For all complications it will be assessed, whether the complication was related to the index surgery (LAR/TME), or if it was a stoma-related complication, or a complication related to ileostomy closure.

Data handling and monitoring

Data capture and management will be performed using REDCap electronic data capture tool hosted at the coordinating investigator's institution.²⁹ All protocol-required information collected during the trial will be entered by the investigator, or a designated representative, in the electronic CRF. The investigator, or designated representative, should complete the CRF as soon as possible after information is collected, preferably on the same day that a trial subject is seen for an examination, treatment or any other trial procedure. Any outstanding entries must be completed immediately after the final examination. An explanation should be given for all missing data.

The completed CRF will be reviewed and signed by the investigator or by a designated subinvestigator.

The completeness, validity and plausibility of data will be examined by validating programmes, which thereby generate queries. The investigator or the designated

Table 1 Trial visits and documented parameters

Visit	V1	V2	V3	V4	V5	V6–V8
	1 week to 1 day before surgery (-7 to -1)	Day of surgery (day 0)	POD 3	POD 7	POD 14/ discharge	1/3/6 months, postop/ EoS, premature trial termination
	Inpatient					Outpatient/telephone
Informed consent	X					
Eligibility criteria (preoperative)	X					
Demographics and baseline clinical data	X					
Eligibility criteria (intraoperative)		X				
Allocation		X				
Surgical intervention		X				
Assessment of CCI and other outcome parameters		X	X	X	X	X
Assessment of questionnaires (QoL; Wexner)	X					X
Assessment of safety		X	X	X	X	X

CCI, Comprehensive Complication Index; EoS, end of study; POD, postoperative day; QoL, quality of life.

representatives are obliged to clarify or explain the queries. At the end of the trial the coordinating investigator will retain the originals of the CRF from the participating sites using paper-based documentation.

Statistical analysis

All analyses will be exploratory with the main aim being the estimation of standardised effect sizes and CIs as a basis for sample size calculation of a potential subsequent confirmatory (non-inferiority) trial. All patients treated with one of the trial interventions will be considered in the final analysis. The primary analysis strategy will be by modified intention-to-treat, which means that all patients that underwent one of the two interventions under investigation will be assessed in the group that they were randomised to, but patients that did not undergo surgery at all or a completely different procedure will be excluded from the analysis. Per-protocol analysis will be performed as secondary analysis.

The empirical distribution of all endpoints will be calculated, including mean, SD and quartiles in case of continuous variables and scores, and with absolute and relative frequencies in case of categorical data. Then 95% CIs will be calculated. Descriptive p values of the corresponding statistical tests, X^2 test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables, comparing the treatment groups and associated 95% CIs will be given. Whenever appropriate, statistical graphics will be used to visualise the findings.

The homogeneity of the treatment groups will be described by comparison of the demographic data and the baseline values.

Missing data will be minimised by consequent documentation done in a timely manner and all other reasonable methods. No interpolation of missing data will be performed.

Methods for minimising bias

Minimising selection bias

Patients scheduled for LAR/TME will be consecutively screened for eligibility. The patient flow will be documented and reported with reasons for exclusion at each stage (screening, inclusion, randomisation, analysis) and drop-outs will be explained in a Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart.³⁰ If none of the intraoperative exclusion criteria is present, patients will be randomised by means of consecutively numbered and sealed opaque envelopes containing the group allocation. After a telephone call from the operating surgeon to the trial centre, the envelope with the lowest number will be opened by a study nurse and the randomisation result will be announced. A computer-generated randomisation sequence with variable block size will be applied.

Minimising performance and detection bias

Blinding will be reported for all five trial contributors³¹: for obvious reasons, treating physicians and patients cannot be blinded to the assigned treatment. Furthermore, all outcomes that could have been assessed by blinded data collectors or

outcome assessors were QoL or functional outcomes, that is, patient reported outcomes. Therefore, blinding of data collectors or outcome assessors was not reasonable. Blinded data analysts will perform statistical analyses after closure of the database.

Minimising attrition bias

Missing data will be minimised by consequent documentation and all other reasonable methods. No interpolation of missing data will be performed. The trial results will be reported according to the recommendations set out in the CONSORT statement.³⁰

Minimising reporting bias

To assure transparent trial conduct and subsequent reporting and to avoid selective reporting, the trial protocol (including full information about its prespecified outcomes and statistical analysis) is published according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials statement.³²

Ethics

The present trial will be conducted in accordance with the 'Ethical principles for medical research involving human subjects' of the 18th World Medical Association General Assembly in Helsinki (1964), the Declaration of Helsinki in its actual version,³³ the internationally recognised Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines, German state and national laws and regulations for data protection, the European General Data Protection Regulation and the German Medical Association's Code of Conduct. The protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the medical faculty of the University of Heidelberg (S-694/2017).

All patients will be informed by an authorised investigator about the aims of the trial, the possible risks, trial-specific procedures and possible hazards to which the patient will be exposed, and the mechanism of treatment allocation. It will be emphasised that the participation is voluntary and that the patient is allowed to refuse further participation in the trial at any time at the patient's own discretion.

This will not prejudice the patient's subsequent care. Documented informed consent must be obtained from all patients included in the trial before randomisation. The written informed consent form will be signed and personally dated by the patient according to the ICH-GCP guidelines. All patients will get sufficient time to decide on the participation in this trial.

Patient and public involvement

Patients or the public were not directly involved in the design of the present trial. However, there is abundant literature on the negative impact of ostomies on patients' QoL and bowel function.^{8 34 35} Thus, it may be assumed that avoiding a 'real' ostomy in a substantial proportion of patients by means of the ghost ileostomy, will be of high patient relevance. If novel insights will be available during the conduct of this trial, patients will be promptly informed. Furthermore, it is planned to present and discuss the results of this trial at meetings of patient groups, for example, the German ILCO,

and to seek patient and public involvement for a potential subsequent confirmatory trial. Furthermore, our group is currently conducting a priority setting partnership, which will bring patients and their relatives together with medical professionals to identify the most important research questions regarding colorectal cancer (www.forschungspartnerschaft.de).

Dissemination

The final trial results will be published in a peer-reviewed journal. Furthermore, results will be presented at appropriate national and international conferences. Relevant information about the trial and its results will be disseminated to patient groups (eg, the German ILCO) and by social media.

Author affiliations

¹Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

²The Study Center of the German Surgical Society (SDGC), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

³Surgical Department I, Städtische Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, Neuss, Germany

Acknowledgements We thank the members of the data and safety monitoring board: Professor/Dr Peter Sauer (Heidelberg), Professor/Dr Clemens Schafmayer (Kiel) and Professor/Dr Thilo Welsch (Dresden).

Contributors FJH, PP, AM, PC, CD-H and PK developed the trial concept and wrote the protocol and the manuscript of the protocol publication. AU, MS, MWB and MKD helped to develop the trial concept and revised the manuscript critically for important intellectual content. All authors approved the final version for publication agreed to be accountable for all aspects of the work, and ensure that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work will be appropriately investigated and resolved.

Funding This trial was supported by a grant from the Heidelberger Stiftung Chirurgie, a non-profit foundation (grant number: 2017/179).

Disclaimer The funding source of the trial had no role in trial design and will not have a role in data collection, data analysis, interpretation of the trial results or writing of the report.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Felix J Hüttner <http://orcid.org/0000-0002-2299-964X>

Pascal Probst <http://orcid.org/0000-0002-0895-4015>

REFERENCES

- 1 Ferlay J, Ervik M, Lam F, *et al*. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer, 2018. Available: <https://gco.iarc.fr/today> [Accessed 16 Feb 2020].
- 2 Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, *et al*. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study group of rectal cancer. *Surgery* 2010;147:339–51.
- 3 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014. Available: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Accessed 06 Sep 2015].
- 4 Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, *et al*. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013;56:535–50.
- 5 Garg PK, Goel A, Sharma S, *et al*. Protective diversion stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Visc Med* 2019;35:156–60.
- 6 Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, *et al*. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:711–23.
- 7 Phatak UR, Kao LS, You YN, *et al*. Impact of ileostomy-related complications on the multidisciplinary treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:507–12.
- 8 Keane C, Sharma P, Yuan L, *et al*. Impact of temporary ileostomy on long-term quality of life and bowel function: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg* 2020;90:687–92.
- 9 Sacchi M, Legge PD, Picozzi P, *et al*. Virtual ileostomy following tme and primary sphincter-saving reconstruction for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1676–8.
- 10 Marrosso A, Serventi F, Pulighe F, *et al*. The "virtual ileostomy" in elective colorectal surgery: is it useful? *Tech Coloproctol* 2014;18:319–20.
- 11 Miccini M, Amore Bonapasta S, Gregori M, *et al*. Ghost ileostomy: real and potential advantages. *Am J Surg* 2010;200:e55–7.
- 12 Mori L, Vita M, Razzetta F, *et al*. Ghost ileostomy in anterior resection for rectal carcinoma: is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 2013;56:29–34.
- 13 Morales-Conde S, Alarcón I, Yang T, *et al*. A Decalogue to avoid routine ileostomy in selected patients with border line risk to develop anastomotic leakage after minimally invasive Low-Anterior resection: a pilot study. *Surg Innov* 2020;27:44–53.
- 14 Palumbo P, Usai S, Pansa A, *et al*. Anastomotic leakage in rectal surgery: role of the ghost ileostomy. *Anticancer Res* 2019;39:2975–83.
- 15 Cerroni M, Cirocchi R, Morelli U, *et al*. Ghost ileostomy with or without abdominal parietal split. *World J Surg Oncol* 2011;9:92.
- 16 Gullà N, Trastulli S, Boselli C, *et al*. Ghost ileostomy after anterior resection for rectal cancer: a preliminary experience. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:997–1007.
- 17 Mari FS, Di Cesare T, Novi L, *et al*. Does ghost ileostomy have a role in the laparoscopic rectal surgery era? A randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2015;29:2590–7.
- 18 Baloyiannis I, Perivoliotis K, Diamantis A, *et al*. Virtual ileostomy in elective colorectal surgery: a systematic review of the literature. *Tech Coloproctol* 2020;24:23–31.
- 19 McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, *et al*. No surgical innovation without evaluation: the ideal recommendations. *Lancet* 2009;374:1105–12.
- 20 McCulloch P, Cook JA, Altman DG, *et al*. Ideal framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ* 2013;346:f3012.
- 21 Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, *et al*. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res* 2016;25:1057–73.
- 22 Slankamenac K, Graf R, Barkun J, *et al*. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013;258:1–7.
- 23 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- 24 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter*2012:1–138.
- 25 National Healthcare Safety Network Centers for Disease Control and Prevention. Surgical site infection (SSI) essent 2017. Available: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf> [Accessed 16 Feb 2020].
- 26 Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36:77–97.

- 27 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
- 28 Gujral S, Conroy T, Fleissner C, *et al.* Assessing quality of life in patients with colorectal cancer: an update of the EORTC quality of life questionnaire. *Eur J Cancer* 2007;43:1564–73.
- 29 Harris PA, Taylor R, Thielke R, *et al.* Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377–81.
- 30 Schulz KF, Altman DG, Moher D, *et al.* CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
- 31 Probst P, Zschke S, Heger P, *et al.* Evidence-based recommendations for blinding in surgical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2019;404:273–84.
- 32 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* Spirit 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- 33 World Medical Association. World Medical association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.
- 34 Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, *et al.* Quality of life and timing of stoma closure in patients with rectal cancer undergoing low anterior resection with diverting stoma: a multicenter longitudinal observational study. *Dis Colon Rectum* 2016;59:281–90.
- 35 Schiergens TS, Hoffmann V, Schobel TN, *et al.* Long-term quality of life of patients with permanent end ileostomy: results of a nationwide cross-sectional survey. *Dis Colon Rectum* 2017;60:51–60.



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Universitätsklinikum Heidelberg | Chirurgische Klinik | Im Neuenheimer Feld 110 | 69120 Heidelberg

Patienteninformation

GHOST Studie

Randomisiert, kontrollierte Development-Studie zum Vergleich der Ghost-Ileostomie gegenüber der klassischen Loop-Ileostomie nach tiefer anteriorer Rektumresektion beim Rektumkarzinom – die Ghost-Studie

(Englischer Titel: Randomized controlled development trial to compare ghost-ileostomy versus conventional loop ileostomy in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer – the GHOST-trial)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, sich einen Moment Zeit zu nehmen, um sich von uns über eine aktuelle Studie informieren zu lassen, die an unserer Klinik durchgeführt wird und die zwei unterschiedliche Operationsverfahren im Rahmen der Behandlung einer Krebserkrankung des Mastdarms vergleicht. Bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig durch, damit Sie entscheiden können, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht. Ihr(e) Studienarzt/Studienärztin wird mit Ihnen die Details zur Studie besprechen und Ihre Fragen beantworten. Danach werden Sie ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über eine Teilnahme zu entscheiden. Die mündliche Information zur Studie wird ca. 15 Minuten in Anspruch nehmen.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die angehängte Einwilligungserklärung zu unterschreiben, wodurch Sie bestätigen, dass Sie die vorgelegten Informationen vollständig verstanden und der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben.

Mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie helfen Sie zum einen, eventuelle Unterschiede bei diesen Verfahren aufzudecken und damit den postoperativen Verlauf zu verbessern. Zum anderen profitieren Sie durch Ihre Teilnahme von einer engmaschigen und standardisierten Nachsorge nach der Operation.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Ihnen wurde ein bösartiger Tumor des Mastdarmes (Rektumkarzinom) festgestellt, und nun ist als Therapie die chirurgische Entfernung dieses Darmabschnittes (tiefe anteriore Rektumresektion) mit der Entfernung des umliegenden Fett- und Bindegewebes (totale mesorektale Exzision) geplant. Über die Operation werden Sie gesondert von Ihrem behandelnden Arzt ausführlich aufgeklärt.

Studienleiter

Prof. Dr. med. Markus Diener

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg
Tel. 06221-566986

Chirurgische Klinik

Prof. Dr. M. W. Büchler
Geschäftsführender Direktor
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg





Bei dieser Operation wird in der Regel nach der Entfernung des betroffenen Darmabschnittes eine Neuverbindung zwischen den beiden Darmenden hergestellt (Darmanastomose). Postoperativ besteht das Risiko einer Undichtigkeit der Neuverbindung zwischen den Darmenden (Anastomoseninsuffizienz), was eine unter Umständen schwerwiegende Komplikation darstellt. Daher wird von den meisten Chirurgen wie auch manchen Leitlinien die Anlage eines stuhlableitenden künstlichen Darmausganges (Stoma) im Sinne eines doppelläufigen Ileostomas empfohlen, um die Konsequenzen einer potentiellen Undichtigkeit abzumildern. Das bedeutet, dass eine Dünndarmschlinge (Ileum) vor die Bauchhaut gezogen und als künstlicher Darmausgang ausgeleitet wird. Es gibt dann eine Darmöffnung des zuführenden und eine Darmöffnung des abführenden Darmabschnittes. Auf der anderen Seite müssen bei der Entscheidung zur Anlage dieses schützenden künstlichen Darmausganges (protektiven Ileostomas) jedoch auch stomabedingte Komplikationen berücksichtigt werden, wie z.B. Entzündungen in der Umgebung des künstlichen Darmausgangs, Bauchwandbrüche (Hernien) i.B. des künstlichen Darmausganges oder erhöhte Flüssigkeitsverluste über das Stoma. Hinzu kommt, dass für die Rückverlagerung des künstlichen Darmausganges eine zweite Operation mit ihren entsprechenden Risiken in der Regel etwa 3 Monate nach der ersten Operation notwendig ist. Anhand der vorhandenen Daten aus der Literatur treten Undichtigkeiten der Neuverbindung jedoch nur in bis zu 25% der Fälle auf, so dass viele Patienten auch ohne zwingende Notwendigkeit einen vorübergehenden künstlichen Darmausgang bekommen.

2007 wurde erstmals die Technik einer „virtuellen“ Ileostomie, der sogenannten Ghost-Ileostomie beschrieben, die ein „Vorläufer“-Ileostoma darstellt, welches in einer kurzen chirurgischen Prozedur geöffnet werden kann, wenn Anzeichen einer Undichtigkeit der Neuverbindung am Mastdarm auftreten. Hierdurch kann Patienten potentiell die Anlage eines künstlichen Darmausganges erspart werden, während durch die frühzeitige Öffnung der „virtuellen“ Ileostomie ähnlich einer konventionellen Ileostomie im Falle einer Undichtigkeit deren Komplikationen reduziert werden können. Bislang wurde diese Technik bereits bei mehreren Hundert Patienten getestet, jedoch nie in einer qualitativ hochwertigen Studie zum aktuellen Standard (dem doppelläufigen Ileostoma) verglichen.

Diese Studie soll zunächst die Sicherheit und Durchführbarkeit der sogenannten „Ghost-Ileostomie“ gegenüber dem konventionellen, doppelläufigen Ileostoma vergleichen. Sollte sich die Ghost-Ileostomie als sicher erweisen, wird im Anschluss eine größere randomisiert kontrollierte Studie geplant werden, deren Fallzahl aus den gewonnenen Daten aus dieser Studie berechnet wird.

Die Ihnen vorgestellte Studie untersucht mithilfe von wissenschaftlichen Methoden Unterschiede zwischen den beiden beschriebenen Verfahren in Bezug auf die Sicherheit im Sinne von Komplikationen im Verlauf nach der Operation. Außerdem werden auch Ihre Lebensqualität und postoperative Stuhlfunktion sowie die Raten an Patienten mit Stoma und die Dauer, für die das Stoma vorhanden, ist untersucht.

Die Studie wird von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt. Entsprechend dem ärztlichen Berufsrecht erfolgte eine Beratung durch die Ethikkommission der Universität Heidelberg. Es ist geplant, dass insgesamt 60 Patienten an dieser Studie teilnehmen werden.

Was ist, wenn ich nicht an der Studie teilnehmen möchte (Freiwilligkeit)?

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie schriftlich eingewilligt haben. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, hat dies keinerlei Nachteile für Sie bezüglich der weiteren Behandlung. Die Operation erfolgt dann entsprechend dem Hausstandard, in der Regel mit Anlage eines vorübergehenden künstlichen Darmausganges.



Welche Verfahren werden im Rahmen der Studie angewendet und untersucht?

Behandlungsgruppe A

Ghost-Ileostomie

Behandlungsgruppe B

Konventionelle Loop-Ileostomie

Präoperatives Standardverfahren in beiden Gruppen

Die Patienten in beiden Gruppen erhalten eine dem Standard entsprechende mechanische Darmvorbereitung (Abführmaßnahmen ähnlich wie vor einer Darmspiegelung) sowie Antibiotika in Tabletten- bzw. Pulverform (Metronidazol + Paromycin). Vor der Operation wird durch den behandelnden Arzt oder eine Stomaschwester die Stelle des zukünftigen Darmausganges markiert.

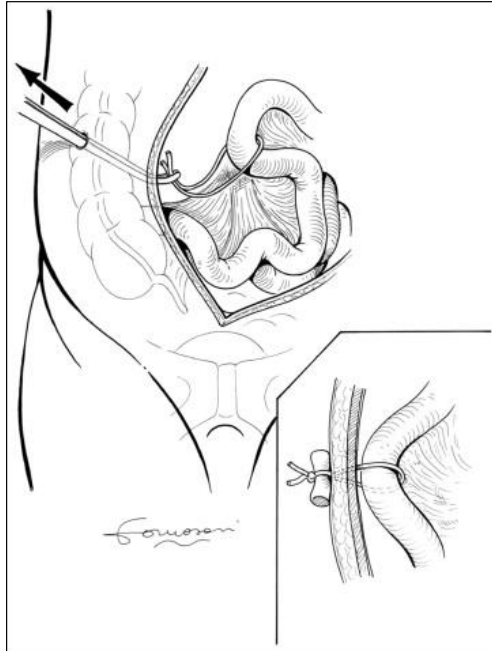
Standardoperationsschritte in beiden Gruppen

Die eigentliche Operation, die mittels eines Mittellinienbauchschnittes oder auch laparoskopisch (im Sinne der „Schlüssellochchirurgie“) durchgeführt wird, erfolgt ebenfalls in beiden Gruppen nach dem Hausstandard unserer Klinik. Hierbei wird eine sogenannte totale mesorektale Exzision (TME = Entfernung des Mastdarms mitsamt dem ihn umgebenden Fettgewebe) unter Erhalt des Schließmuskels durchgeführt. Im weiteren Verlauf der Operation wird die Verbindung zwischen den Darmenden wiederhergestellt und die Dichtigkeit der Neuverbindung (Anastomose) getestet.

Sofern sich während der Operation keine Probleme ergeben und sich keine Hinweise auf eine Undichtigkeit zeigen, werden Sie dann zufällig einer der beiden Gruppen zugeteilt.

Ghost-Ileostomie

Wenn Sie der Ghost-Ileostomiegruppe zugeteilt werden, wird für die Vorbereitung des Darmausganges für die „Ghost-Ileostomie“ eine Darmschlinge von innen an die Bauchwand gebracht, wobei eine hierfür um die Darmschlinge gelegte Silikonschlinge an der vorher markierten Stelle nach außen geleitet wird. Im Unterschied zur Kontrollgruppe wird der Darm jedoch nicht nach außen geführt, sondern verbleibt unter der Bauchwand (Faszie). Nach der Fertigstellung der Ghost-Ileostomie wird die Operation wie üblich komplettiert und der Bauch verschlossen.



Aus: Miccini M, Amore Bonapasta S, Gregori M, Barillari P, Tocchi A. Ghost ileostomy: real and potential advantages. *Am J Surg.* 2010 Oct;200(4)

Sie werden nach der Operation engmaschig kontrolliert, um Zeichen einer Undichtigkeit sehr schnell zu erkennen. Wir achten hier besonders auf klinische Zeichen wie Fieber, Bauchfellentzündung (Peritonitis), Luft- oder Stuhlabgang über die im Bauchraum eingelegten Drainagen, Erhöhung der Entzündungswerte im Blut über das nach der Operation erwartete Maß hinaus sowie radiologische oder bei der körperlichen Untersuchung auftretende klinische Hinweise.

Sollte bei Ihnen der Verdacht auf eine Undichtigkeit (Anastomoseninsuffizienz) bestehen, wird die im Rahmen der Ghost-Ileostomie vorbereitete Darmschlinge unter Vollnarkose in einer zweiten, kurzen Operation als Dünndarmausgang (doppelläufiges Ileostoma) nach außen geleitet. Weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen wie z.B. eine Computertomographie (radiologisches Untersuchungsverfahren mit Schnittbildern des Körpers), bei der ggf. auch eine Drainage in den Bauchraum eingelegt werden kann, werden nach Maßgabe der behandelnden Ärzte und der klinischen Routine bzw. Notwendigkeit durchgeführt.

Sofern nach der Ghost-Ileostomie keine Zeichen der Undichtigkeit bestehen, Sie regelmäßig Stuhlgang haben und normale Kost zu sich nehmen und vertragen, wird die Silikonschlinge zwischen dem fünften und dem zehnten postoperativen Tag auf Ihrer Station im Patientenzimmer entfernt und Sie haben dementsprechend zu keiner Zeit einen künstlichen Darmausgang.

Konventionelle Loop-Ileostomie

Wenn Sie der Ileostomiegruppe zugeteilt werden, erfolgen alle Operationsschritte entsprechend dem üblichen Standardverfahren. Die für den Darmausgang vorgesehene Darmschlinge wird nach außen geleitet und dort eröffnet. Da beide Enden des Darmes, also das zuführende und das abführende Ende an der Bauchdecke angenäht werden, handelt es sich um ein sogenanntes „doppelläufiges“ Ileostoma. Abschließend wird ein Stomabeutel auf dem Darmausgang befestigt.



Verschluss des Darmausganges

Der Verschluss des Dünndarmausganges (Ileostomas) erfolgt üblicherweise frühestens 12 Wochen nach der ersten Operation oder nach Beendigung der Chemotherapie, sollte dies nach der Operation nötig sein. Vor der Verschlussoperation wird noch einmal radiologisch die Dichtigkeit der Anastomose überprüft. Weitere Untersuchungen (z.B. Endoskopie) vor der Operation werden entsprechend den Vorgaben Ihres behandelnden Arztes durchgeführt. Sofern keine Untersuchungsergebnisse gegen einen Verschluss des Darmausganges sprechen, wird dieser Eingriff entsprechend dem Hausstandard durchgeführt.

Wie ist der Ablauf der Studie?

Studiensvisiten (in beiden Gruppen)

Falls Sie Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erteilen, werden vor der Operation Daten zu Alter, Größe und Gewicht sowie zu Ihrer Krankengeschichte erhoben. Diese Erhebung im Rahmen der Studienteilnahme wird ca. 10 Minuten dauern. Außerdem bitten wir Sie, Fragen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen was noch einmal ca. 5 Minuten in Anspruch nehmen wird. Eine zusätzliche Blutentnahme oder sonstige invasive Untersuchungsmethoden abseits der üblichen Routine sind hierfür nicht notwendig. Auch während der Operation werden verschiedene Daten wie z. B. Operationsdauer, Blutverlust, die genaue Art der Operation (minimal-invasiv/offen), Höhe der Neuverbindung, etc. erfasst und dokumentiert. Während der sechs Monate dauernden Nachbeobachtung werden alle für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Daten zum Verlauf Ihrer Genesung und eventuell auftretende Komplikationen dokumentiert. Mitarbeiter des Studienteams werden Sie während Ihres stationären Aufenthaltes am 3., 7. und am 14. Tag (oder am Entlasstag, je nachdem, was früher eintritt) nach der Operation besuchen, um Sie persönlich nach Ihrem Befinden und dem postoperativen Verlauf zu befragen. Einen, drei und sechs Monate nach der Operation werden Sie außerdem von unserem Studienpersonal angerufen und ebenfalls wieder nach Ihrem Befinden und dem weiteren Verlauf (Komplikationen, Lebensqualität, weitere Krankenhausaufenthalte etc.) befragt werden. Alle erforderlichen Untersuchungsbefunde werden im Rahmen Ihrer normalen Versorgung aus Ihren Krankenakten erhoben, sodass für Sie keine weiteren zusätzlichen Untersuchungen oder Termine im Krankenhaus notwendig werden. Die Dauer der Visiten nach Ihrer Operation wird ca. je 10 Minuten betragen. Das Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität wird jeweils zusätzlich etwa 5 Minuten betragen.

Wie erfolgt die weitere Behandlung?

Die weitere Behandlung nach der Operation (auch nach der Beendigung Ihrer Studienteilnahme) erfolgt entsprechend den Vorgaben Ihres behandelnden Arztes und den Therapiestandards.

Nutzen und Risiken der Studienteilnahme

Das Risiko einer Undichtigkeit der Neuverbindung der beiden Darmenden liegt entsprechend der vorhandenen Literatur bei maximal 25%. Dies bedeutet, dass das Stoma möglicherweise bei drei Vierteln der Patienten, die nach der aktuellen Routine einen künstlichen Darmausgang erhalten, verzichtbar wäre. Durch die Studienteilnahme haben Sie den potentiellen Nutzen, entgegen den üblichen Standards keinen künstlichen Darmausgang zu erhalten und auch keine zweite Operation zur Rückverlagerung des Stomas durchmachen zu müssen. Jedoch steht diesem potentiellen Nutzen das Risiko gegenüber, dass die Konsequenzen einer möglichen Undichtigkeit der Neuverbindung am Mastdarm



schwerwiegender verlaufen können und weitere Maßnahmen notwendig werden wie z.B. Reoperationen oder Intensivtherapie.

Sie helfen mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie auch mit, die Behandlung auf diesem Gebiet weiterzuentwickeln, so dass zukünftigen Patienten klarere Empfehlungen zur Therapie gegeben werden können.

Insbesondere die onkologische Behandlung, d.h. die Behandlung Ihrer Tumorerkrankung wird durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst.

Mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der Ghost-Ileostomie:

- Unterlegenheit des Verfahrens gegenüber der konventionellen Ileostomie: Es besteht prinzipiell das Risiko, dass die „Ghost-Ileostomie“ die Konsequenzen einer Undichtigkeit weniger effektiv abmildern kann als die konventionelle Ileostomie.
- Denkbar kann eine Verdrehung (Torsion) des Dünndarmes um die Silikonschlinge mit der Folge eines Darmverschlusses oder einer Schädigung der Darmwand durch die Silikonschlinge. Diese Komplikation wurde jedoch bislang in keiner der bisherigen Studien beobachtet und somit ist deren Häufigkeit nicht bekannt.
- Gelegentlich (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) besteht die Notwendigkeit einer zweiten Operation sofern der Verdacht auf eine Undichtigkeit besteht (siehe Ghost-Ileostomie, Seite 3)

Mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der konventionellen Ileostomie:

- Häufig (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) treten Entzündungen im Bereich des Ileostomas (peristomaler Abszess) unterschiedlicher Ausprägung auf
- Häufig (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) treten Bauchwandbrüche im Bereich des Ileostomas (parastomale Hernie) auf
- Sehr häufig (bei > 1 von 10 Behandelten) kommt es zu hohen Flüssigkeitsverlusten über das Stoma, damit verbunden eine Austrocknung des Körpers (Dehydratation) und in seltenen Fällen ggf. eine Nierenfunktionsstörung bis hin zum akuten Nierenversagen und der Notwendigkeit einer Blutwäsche (Dialyse).
- Risiken der zweiten Operation zum Verschluss des Stomas:
 - Narkoserisiko
 - Undichtigkeit der erneut verbundenen Dünndarmschlingen (gelegentlich; bis zu 1 von 100 Behandelten)
 - Postoperativer Darmverschluss (häufig; bis zu 1 von 10 Behandelten)
 - Wundinfektion (häufig; bis zu 1 von 10 Behandelten)
 - Narbenhernie (Häufigkeit nicht bekannt)
 - Notwendigkeit einer komplikationsbedingten erneuten Operation (gelegentlich; bis zu 1 von 100 Behandelten)

Im Rahmen der Studie werden Sie engmaschig auf etwaig auftretende unerwünschte Ereignisse hin überwacht.

Wie erfolgt die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen?



Wenn Sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, erfolgt die zufällige Zuteilung zu einer der beiden Behandlungsgruppen. Dieses zufällige Zuteilungsverfahren (Randomisation) hat den Zweck, die beiden Verfahren objektiv miteinander vergleichen zu können und eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung zu erreichen. Die Zuteilung in die Gruppen erfolgt gleichmäßig im Verhältnis 1:1, d. h. die Wahrscheinlichkeit beträgt für jede der beiden Behandlungsgruppen 50%. Die Randomisation, die während der Operation erfolgt, wird nur dann durchgeführt, wenn während der Operation keine Probleme aufgetreten sind und keine Gründe vorliegen, die einen künstlichen Darmausgang zwingend erforderlich machen.

Wer organisiert und finanziert die Studie?

Die GHOST Studie wird von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt und von der Heidelberger Stiftung Chirurgie finanziell unterstützt.

Was ist, wenn ich zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr an der Studie teilnehmen möchte?

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung zurückziehen. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen möchten, wenden Sie sich bitte an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal. Bei einem Widerruf können Sie entscheiden, ob die von Ihnen studienbedingt erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen. Auch wenn Sie einer weiteren Verwendung zunächst zustimmen, können Sie nachträglich Ihre Meinung noch ändern und die Löschung verlangen; wenden Sie sich dafür bitte ebenfalls an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal. Bitte beachten Sie, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind oder Daten, die bereits anonymisiert* wurden, nicht mehr auf Ihren Wunsch gelöscht werden können.

*„Anonymisierung“ ist das Verändern personenbezogener Daten in der Weise, dass die betroffene Person nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Kosten- oder Zeitaufwand identifiziert werden kann.

Welche Daten werden erhoben und wie sind die Daten geschützt (Datenschutz)?

Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten. Während der Studie werden medizinische Befunde und/oder persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form* gespeichert und zur Auswertung an Dr. Pascal Probst (Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie) weitergegeben. Eine Entschlüsselung ist nur bei Rücktritt von der Studie zum Zweck der Datenvernichtung vorgesehen. Sobald es nach dem Forschungs- oder Statistikzweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Die über Sie in der Studie erhobenen Daten werden für die Dauer von 10 Jahren nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Studie aufbewahrt und danach gelöscht.

**Pseudonymisierung ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.*



Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet. Die Ergebnisse der Studie dienen zur Fallzahlplanung einer Folgestudie. Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen (s.u.) Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist:

Prof. Dr. med. Markus K. Diener
Telefon: 06221-5636986
E-Mail: markus.diener@med.uni-heidelberg.de

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Uniklinikums Heidelberg wenden.

Postadresse:
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 130.3
69120 Heidelberg
Datenschutz@med.uni-heidelberg.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden- Württemberg
Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart
Königstraße 10a, 70173 Stuttgart
Tel.: 0711/61 55 41 – 0
Fax: 0711/61 55 41 – 15
E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de
Internet: <http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de>

Für die Zwecke der Studie ist es nützlich, auch Daten aus Ihrer Krankenakte bei Ihrem Hausarzt einzubeziehen. Wir möchten Sie bitten, einer Weitergabe dieser Daten an die Studienleitung zuzustimmen und Ihren Hausarzt insoweit von der Schweigepflicht zu entbinden.

Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?

Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form analysiert, in zusammengefasster Form publiziert und somit für andere Ärzte und damit zukünftige Patienten nutzbar gemacht.

Entstehen mir durch die Teilnahme Kosten? Erhalte ich eine Bezahlung bzw. Aufwandsentschädigung?

Die Studienteilnahme ist für Sie kostenlos. Sie erhalten allerdings auch keine Bezahlung.

**Haben Sie weitere Fragen?**

Sollten Sie noch weitere Fragen zu Ihrer Erkrankung, den eingesetzten Operationsverfahren oder dem Studienablauf haben, so zögern Sie nicht, diese Ihrem behandelnden Arzt zu stellen. Er wird diese Fragen gerne ausführlich beantworten.

Für Rückfragen stehen Ihnen folgende Personen zur Verfügung:

Ihr aufklärender Studienarzt:

Name: _____

Studienleitung:

Name: Prof. Dr. med. Markus K. Diener

Über die allgemeinen Ergebnisse und den Ausgang der Studie können Sie sich über das Studienzentrum informieren:

Klinisches Studienzentrum KSC
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg
Tel.: 06221/56-36209

Wir bedanken uns für Ihre Unterstützung.

Eine Ausfertigung des Dokumentes ist für den Verbleib bei Ihnen bestimmt.



Studienleiter
Prof. Dr. med. Markus Diener
Klinik für Allgemein-, Viszeral-
und Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg
Tel. 06221-566986

Einwilligungserklärung

GHOST Studie

Randomisiert, kontrollierte Development-Studie zum Vergleich der Ghost-Ileostomie gegenüber der klassischen Loop-Ileostomie nach tiefer anteriorer Rektumresektion beim Rektumkarzinom – die Ghost-Studie

(Englischer Titel: Randomized controlled development trial to compare ghost-ileostomy versus conventional loop ileostomy in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer – the GHOST-trial)

Ich bin heute in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung dieser klinischen Studie aufgeklärt worden. Dabei wurden u. a. Studienziel und Studiendauer, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Risiken und Unannehmlichkeiten im Rahmen der Studienteilnahme besprochen. Die Patienteninformation sowie ein Exemplar der Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet.

Folgende Fragen/ sonstige Aspekte wurden zusätzlich besprochen:

Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich stimme der Teilnahme an der oben genannten Studie freiwillig zu. Für meine Entscheidung hatte ich ausreichend Zeit. Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit ohne Begründung und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann.

**Datenschutz**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus: Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten/Krankheitsdaten werden auf Fragebögen und Dokumentationsbögen dokumentiert und zur wissenschaftlichen Auswertung pseudonymisiert weitergegeben an:

- Prof. Dr. med. Markus Diener, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg (Studienleiter).
- Dr. med. Pascal Probst, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg (Datenmanagement).

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt.

Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Die Daten werden nach Studienabschluss 10 Jahre aufbewahrt. Danach werden alle personenbezogenen Daten gelöscht, soweit zu diesem Zeitpunkt nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen dem entgegenstehen.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Studienleiters, sogenannte Monitore (Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (SDGC)) in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten von meinem Hausarzt für die Zwecke der Studie erhoben werden. Insoweit entbinde ich meinen Hausarzt von der Schweigepflicht (falls nicht gewünscht, bitte streichen)

Name des Hausarztes _____

Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, ob die von mir erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen.



Bei Rücktritt von der Studie bin ich mit der Auswertung des schon gewonnenen Materials und der schon vorhandenen Daten einverstanden (Zutreffendes bitte ankreuzen).

Ja Nein

Vor-/Nachname des Patienten (in Druckbuchstaben) Geburtsdatum

Unterschrift des Patienten Datum (vom Patienten einzutragen)

Name des Studienarztes (Druckbuchstaben) Datum (vom Studienarzt einzutragen) Unterschrift des Studienarztes