



Pro-DOAC Study

Studio osservazionale **PRO**spettico sulla strategia terapeutica con anticoagulanti orali ad azione diretta (**D**irect **O**ral **A**nticoagulants) e antiaggreganti nella **C**ardiopatia ischemica.

Principal Investigator (PI)

Dr.ssa Laura Dalla Vecchia¹

Steering Committee

Dr. Roberto Padalino^{2,3}

Dr. Angelo Silverio^{2,3}

Dr.ssa Alessandra Scatteia^{2,3}

Dr. Francesco De Stefano^{2,3}

Dr. Mauro Molteni⁴

Data Management/Analysis

Dott.ssa Barbara Colombo³

1. IRCSS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA SB, Milano

2. Cardiologia/UTIC-Ospedale Medico-Chirurgico Accreditato "Villa dei Fiori"-Acerra (NA)

3. Centro Studi SICOA

4. ASST SetteLaghi – Sede Territoriale Tradate (VA)

Promotore dello studio:

S.I.C.O.A. Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata

1

Centro Coordinatore:

IRCSS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA SB, Milano

Il Presidente S.I.C.O.A.

Dr. Francesco Caiazza

Il Direttore Scientifico del Centro Studi e di Ricerche Cliniche ed Epidemiologiche

Dr. Pasquale Guarini



Indice

1. Razionale.....	3
2. Obiettivo dello studio	3
3. Disegno dello studio	4
4. Contesto.....	4
5. Popolazione dello studio (criteri di inclusione ed esclusione)	4
6. Arruolamento.	6
7. Follow up	6
8. Variabili (Endpoint primari, Endpoint secondari).....	6
9. Analisi statistica.....	12
10. Metodologia.....	12
11. Consenso informato e trattamento dei dati.....	12
12. Investigators' meeting	13
13. Gestione eventi avversi.....	13
14. Copertura assicurativa	13
15. Aspetti economici e organizzativi	13
16. Pubblicazioni.....	14
17. Abbreviazioni	14
18. Bibliografia	15

INTRODUZIONE

1. Razionale

Fino a tempi recenti, l'associazione di warfarin, aspirina e clopidogrel rappresentava la strategia terapeutica antitrombotica standard dei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e affetti da sindrome coronarica acuta (SCA) e/o sottoposti a intervento di angioplastica coronarica percutanea (PCI-percutaneous coronary intervention). Tuttavia, questa strategia è stata associata ad un rischio molto elevato di sanguinamenti [1]. Lo studio WOEST, confrontando l'associazione di warfarin e clopidogrel con la triplice terapia standard, ha mostrato dei benefici sia in termini di eventi emorragici sia di quelli trombotici [2]. Gli studi PIONER-AF PCI [3] e RE-DUAL PCI [4] hanno confrontato la triplice terapia standard con una nuova duplice terapia, ovvero un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC-direct oral anticoagulant), rispettivamente rivaroxaban e dabigatran in sostituzione di warfarin, associato ad un inibitore del recettore piastrinico P₂Y₁₂ (principalmente clopidogrel) nei pazienti con FA non valvolare (NV). Questi studi, anche se con disegni diversi, hanno dimostrato che il nuovo paradigma terapeutico risulta più sicuro della triplice terapia, sebbene la dimensione del campione dei due studi lasci aperto il confronto tra le due strategie in termini di efficacia. Recentemente lo studio AUGUSTUS [5] ha mostrato che nei pazienti con FANV e SCA, la strategia terapeutica con un inibitore del recettore P₂Y₁₂ e apixaban, senza aspirina, provoca meno sanguinamenti e meno ricoveri ospedalieri, senza differenze significative in termini di incidenza di eventi ischemici, rispetto ai regimi che includevano un antagonista della vitamina K o aspirina o entrambi. Infine lo studio ENTRUST-AF PCI ha dimostrato che nei pazienti con FANV sottoposti a PCI l'associazione di edoxaban ed inibitore del recettore piastrinico P₂Y₁₂ risulta non inferiore in termini di sanguinamenti alla triplice terapia antitrombotica standard, senza differenze significative per quanto riguarda gli eventi ischemici [6].

Le attuali linee guida e le guide di pratica clinica suggeriscono l'uso della terapia antitrombotica triplice o duplice dopo un'attenta valutazione del profilo emorragico e trombotico del paziente, senza tuttavia fornire indicazioni con classe di raccomandazione I [7-8-9]. Non è noto quali siano i regimi terapeutici prescritti nel mondo reale, cioè come i clinici si comportino in assenza di chiare linee guida. Negli ultimi anni, gli studi osservazionali prospettici hanno colmato numerose incertezze lasciate dagli studi randomizzati (RCT) sui DOAC, che spesso non riescono a includere tutte le tipologie di pazienti, come ad esempio nel caso dell'uso dei DOAC nei soggetti anziani con FANV [10].

2. Obiettivo dello studio

Abbiamo quindi deciso di progettare uno studio osservazionale, arruolando pazienti affetti da FANV sottoposti a PCI, quindi con indicazione terapeutica alla terapia antitrombotica duplice o triplice che sia, per descrivere i modelli di prescrizione utilizzati nella pratica clinica e per analizzare i risultati delle scelte terapeutiche in termini di mortalità, eventi emorragici, eventi ischemici, ottenendo quindi una fotografia del mondo reale.

2.1 Obiettivo primario

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'incidenza di eventi emorragici.

2.2 Obiettivi secondari

Registrare la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e l'incidenza degli eventi ischemici.

METODI

3. Disegno dello studio

Il Pro-DOAC è uno studio osservazionale prospettico, multicentrico, secondo la definizione delle Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, pubblicate con Determinazione 20 marzo 2008 nella G.U. Serie generale n. 76 del 31.03.2008. Data la natura dello studio, ogni trattamento medico rientra nella normale pratica clinica.

4. Contesto.

I pazienti verranno arruolati in un periodo di 12 mesi presso 20 Centri (16 strutture sanitarie della rete SICOA e 4 Ospedali pubblici-allegato 1), distribuiti in maniera omogenea sul territorio nazionale. Ai Comitati etici dei centri partecipanti (Centri Sperimentali) saranno inviate, a cura del proponente, le relative notifiche necessarie all'avvio e allo svolgimento dello studio. I dati di ogni singolo paziente verranno raccolti attraverso una scheda raccolta dati elettronica (e-CRF, case report form), residente presso il centro che partecipa allo studio, adottando idonee misure di sicurezza informatica atte a garantire la confidenzialità dei dati (password e protocolli di trasmissione informatica protetti). I dati anagrafici del paziente saranno anonimizzati come meglio descritto nel paragrafo 11.2. La compilazione della e-CRF verrà effettuata in fase di inclusione ed in occasione delle visite di follow up.

La visita di inclusione nello studio dovrà avvenire entro 1 settimana dalla PCI (T0) durante il regime di ricovero ospedaliero (reparto per acuti o di cardiologia riabilitativa). Tutti i pazienti verranno seguiti in follow-up per la durata di 1 anno.

5. Popolazione dello studio

5.1 Criteri di inclusione

- 1) Paziente affetto da FANV con indicazione a terapia anticoagulante orale con DOAC, secondo il punteggio CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 negli uomini e ≥ 3 nelle donne);
- 2) Paziente ospedalizzato per PCI (elettiva o in corso di SCA) in terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico e/o inibitore del recettore piastrinico P₂Y₁₂);
- 3) Età ≥ 18 anni;
- 4) Capacità di prestare il consenso informato;
- 5) Aspettativa di vita stimata ≥ 12 mesi;
- 6) Pazienti conformi alle procedure dello studio ed in particolare in grado di sostenere un follow-up di 12 mesi.

5.2 I criteri di esclusione

- 1) Pazienti che presentano controindicazioni alla terapia anticoagulante orale con DOAC;
- 2) Pazienti che hanno indicazione alla terapia anticoagulante orale per motivi diversi dalla FANV.

In riferimento al punto 4 dei criteri di inclusione (capacità di prestare il consenso informato), se il paziente non è in grado di leggere o di firmare, un testimone indipendente dallo sperimentatore deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Il testimone deve firmare e datare

personalmente la dichiarazione di consenso informato dopo che il modulo stesso e qualsiasi altra informazione scritta siano stati letti e spiegati al soggetto e questi abbia espresso il consenso verbale alla partecipazione allo studio.

Diagnosi e definizioni.

La FA deve essere definita secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) [7]; la definizione è riassunta nella tabella 1. Vengono esclusi dallo studio i pazienti con FA valvolare, definita secondo i criteri descritti nella Guida pratica sulla gestione dei DOAC dell'European Heart Rhythm Association (EHRA) [9]. Tali criteri sono definiti nella tabella 2.

Il punteggio CHA₂DS₂-VASc è descritto nella tabella 3 [11].

La FANV può essere preesistente al ricovero oppure essere stata diagnosticata durante la degenza corrente (prima o dopo la PCI).

Diagnosi di fibrillazione atriale	
<i>La diagnosi di FA richiede la documentazione del ritmo utilizzando un elettrocardiogramma (ECG) che mostri il pattern tipico di FA:</i>	
1.	Intervalli RR assolutamente irregolari e onde P non distinte e non distinguibili
2.	Un episodio della durata di almeno 30 s è diagnostico

Tabella 1. Criteri diagnostici di FA.

Diagnosi di fibrillazione atriale valvolare	
1.	Portatori di protesi valvolari meccaniche
2.	Portatori di protesi valvolari biologiche (entro 3 mesi dall'intervento o nei pazienti operati per valvulopatia mitralica reumatica)
3.	Pazienti con stenosi mitralica reumatica moderato-severa

Tabella 2. Criteri diagnostici di FA valvolare.

Definizione del rischio tromboembolico in FA , secondo il punteggio CHA₂DS₂-VASc	
<i>Fattori di rischio CHA₂DS₂-VASc</i>	<i>Punti</i>
Insufficienza cardiaca congestizia. Segni/sintomi di insufficienza cardiaca o evidenza oggettiva di riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro	+1
Iperensione arteriosa. Pressione arteriosa a riposo >140/90 mmHg in almeno due misurazioni o	+ 1

trattamento antiipertensivo in corso	
Età ≥75 anni	+2
Diabete mellito. Glicemia a digiuno >125 mg/dL (7 mmol/L) o trattamento con ipoglicemizzanti orali e/o insulina	+1
Pregresso ictus, attacco ischemico transitorio o evento tromboembolico	+2
Malattia vascolare. Pregressa diagnosi di infarto del miocardio, arteriopatia periferica o placche aterosclerotiche dell'aorta	+1
Età 65-74 anni	+1
Sesso femminile	+1

Tabella 3. Classificazione del rischio di FA.

6. Arruolamento

L'arruolamento dovrà avvenire entro 7 giorni dalla PCI (T0) durante il regime di ricovero ospedaliero (reparto per acuti o di cardiologia riabilitativa) a cura di uno dei centri partecipanti.

Alla visita di inclusione, dopo aver verificato l'eleggibilità, tutti i pazienti che avranno firmato il consenso informato allo studio verranno sottoposti ad una valutazione dettagliata della storia medica relativa alla recente ospedalizzazione comprendente informazioni sulla FA, sulla procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea (eseguita in elezione oppure in corso di SCA) e sulla terapia farmacologica in corso. Verranno inoltre raccolti dati relativi a fattori di rischio cardiovascolari, comorbidità ed esami di laboratorio (relativi alla recente ospedalizzazione) in modo tale da costruire il profilo di rischio ischemico/emorragico definito dai punteggi CHA₂DS₂VASc e HAS-BLED.

7. Follow-up

I pazienti saranno sottoposti a visite di follow-up a tre (T3) e dodici mesi (T12) dopo l'arruolamento. Ogni visita di follow-up richiederà un contatto diretto con il paziente, in occasione del quale verranno registrati eventuali eventi ischemici/emorragici intercorsi, modifiche terapeutiche e dati di laboratorio relativi ad emocromo, funzionalità renale ed epatica.

8. Variabili

8.1 Endpoint primari. L'endpoint primario è rappresentato dall'incidenza, durante il ricovero (dopo la PCI) e nel corso del follow-up, di un composito di sanguinamenti maggiori (MB-major bleeding) e di sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti (CRNMB-clinically relevant non major bleeding), come definito dalla International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [12-13]. Le definizioni di MB e CRNMB secondo ISTH sono descritte nella tabella 4.

ISTH Definizione di sanguinamento	
<i>Sanguinamento maggiore nei pazienti non chirurgici</i>	
1	Sanguinamento fatale
2	Sanguinamento sintomatico coinvolgente un'area/organo critico (es. intracranico, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intraarticolare, pericardico o intramuscolare con sindrome compartimentale)
3	Sanguinamento che causa una riduzione del valore di emoglobina ≥ 2 g/dL (1,24 mmol/L), o in caso risulti necessaria una trasfusione di ≥ 2 unità di sangue intero o emazie concentrate
<i>Sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante</i>	
Qualsiasi segno o sintomo di emorragia (ad esempio un sanguinamento più grande di quanto ci si aspetterebbe in un determinato contesto clinico, compreso il sanguinamento identificato solo con le tecniche di diagnostica per immagini) che non soddisfa i criteri per la definizione ISTH di sanguinamento maggiore, ma soddisfa almeno uno dei seguenti criteri:	
1	Richiede l'intervento medico da parte di un operatore sanitario
2	Richiede il ricovero in ospedale o un aumento del livello di assistenza
3	Richiede interruzione temporanea dell'assunzione del farmaco anticoagulante
4	Associato a disturbi quale dolore o impedimento delle attività della vita quotidiana
5	Suggerisce un contatto diretto con il paziente (cioè non solo una comunicazione telefonica o per posta elettronica)

Tabella 4. Definizione di MB e CRNMB secondo ISTH.

8.2 Endpoint secondari

Gli endpoint secondari sono rappresentati dall'incidenza, durante il ricovero (dopo la PCI) e nel corso del follow-up, di:

- A. Eventi trombotici (infarto miocardico, ictus/embolia sistemica);
- B. Morte per tutte le cause;
- C. Morte cardiovascolare, definita come morte causata da infarto miocardico, ictus, o patologia vascolare (ad esempio dissezione o rottura dell'aorta);
- D. Infarto miocardico non fatale*;
- E. Ictus cerebrale e/o TIA non fatale*;
- F. Embolia sistemica;
- G. Rivascolarizzazione miocardica non programmata;
- H. Trombosi di stent accertata o probabile*;
- I. Morte per tutte le cause, o eventi trombotici o ulteriore rivascolarizzazione miocardica non programmata.

*L'infarto miocardico è definito in base alla Quarta Definizione Universale di Infarto del Miocardio [14], l'ictus è definito secondo il documento dell' American Heart Association/American Stroke Association [15], la trombosi di stent (ST- stent thrombosis) è definita secondo i criteri dell'Academic Research Consortium (ARC) [16]. Vedi tabelle 5, 6, 7 e 8.

Definizioni universali di danno miocardico e infarto miocardico (IM)

Classificazione infarto miocardico.

Per danno miocardico si intende un aumento della troponina cardiaca (cTn) con almeno un valore al di sopra del 99° percentile URL (upper reference limit). Il danno è considerato acuto se è presente un aumento e/o un calo dei valori di cTn.

Per infarto miocardico si definisce la presenza di danno miocardico acuto in un contesto clinico di ischemia miocardica acuta. L'infarto miocardico può essere classificato in 5 tipi in base a meccanismi fisiopatologici e contesti clinici che ne condizionano la strategia terapeutica e la prognosi.

IM tipo 1	<p><i>Determinazione di danno miocardico acuto con almeno uno tra i seguenti elementi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>sintomi di ischemia</i> - <i>variazioni ECG suggestive di nuova ischemia</i> - <i>comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG</i> - <i>riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale</i> - <i>identificazione di trombo coronarico all'angiografia o autopsia</i>
IM tipo 2	<p><i>Determinazione di danno miocardico acuto ed evidenza di uno sbilanciamento tra domanda e disponibilità di ossigeno a livello miocardico con almeno uno tra i seguenti elementi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>sintomi di ischemia</i> - <i>variazioni ECG suggestive di nuova ischemia</i> - <i>comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG</i> - <i>riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale</i>
IM tipo 3	<p><i>Morte improvvisa come prima presentazione clinica con sintomi suggestivi per ischemia miocardica associata ad alterazioni ECG ischemiche di nuova insorgenza o fibrillazione ventricolare. Il paziente muore prima che sia evidente un rialzo della cTn. Inserito in questa categoria è l'IM diagnosticato dall'autopsia</i></p>
IM tipo 4	<p>Tipo 4a - IM entro 48h post-PCI. Aumento dei valori di cTn > 5 volte il 99° percentile URL in pazienti con valori basali normali o aumento sopra il 20% rispetto ad un valore basale più alto della norma ma stabile o in calo (il valore assoluto deve comunque essere almeno > 5 volte il 99° percentile URL) A tutto ciò si deve aggiungere almeno uno tra i seguenti elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>variazioni ECG suggestive di nuova ischemia</i> - <i>comparsa di nuove onde Q patologiche all'ECG</i> - <i>riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale</i> - <i>caratteristiche angiografiche compatibili con complicanza limitante il flusso (es. dissezione coronarica, occlusione di una arteria epicardica principale o occlusione/trombosi di un ramo collaterale o embolizzazione distale)</i> <p>Tipo 4b - IM post-PCI con trombosi dello stent (acuta 0-24h; subacuta 24h - 30 giorni; tardiva 30 giorni - 1 anno; molto tardiva oltre l'anno).</p> <p>Tipo 4c - IM post-PCI con restenosi intrastent o restenosi dopo semplice "balloon"</p>

	<i>angioplasty”.</i>
IM tipo 5	<p><i>IM entro 48h post-CABG. Aumento dei valori di cTn > 10 volte il 99° percentile URL in pazienti con valori basali normali o aumento sopra il 20% rispetto ad un valore basale più alto della norma ma stabile o in calo (il valore assoluto deve comunque essere almeno > 10 volte il 99° percentile URL). A tutto ciò si deve aggiungere almeno uno tra i seguenti elementi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- comparsa di nuove onde Q patologiche all’ECG</i> <i>- occlusione del nuovo graft o nuova occlusione di arteria coronaria nativa</i> <i>-riscontro con tecniche di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale</i>

Tabella 5. Diagnosi e classificazione di infarto miocardico.

Definizione di ictus	
Il termine "ictus" dovrebbe essere utilizzato per includere tutte le seguenti condizioni:	
Definizione dell'infarto del sistema nervoso centrale (SNC):	<p><i>L'infarto del SNC è la morte delle cellule cerebrali, del midollo spinale o della retina attribuibile all'ischemia basata su:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. prova neuropatologica, di imaging o altre evidenze oggettive di lesioni ischemiche focali cerebrali, del midollo spinale o della retina in una distribuzione vascolare definita; oppure</i> <i>2. evidenza clinica di lesioni ischemiche cerebrali, del midollo spinale o della retina sulla base dei sintomi persistenti ≥24 ore o fino alla morte, una volta escluse altre eziologie</i>
Definizione di ictus ischemico:	<i>Un episodio di disfunzione neurologica causata da infarto focale cerebrale, spinale o retinico. (Nota: le prove dell'infarto del SNC sono definite sopra)</i>
Definizione di infarto del SNC silente:	<i>Diagnosi con imaging o evidenza neuropatologica di infarto del SNC, senza una storia di disfunzione neurologica acuta attribuibile alla lesione</i>
Definizione di emorragia intracerebrale:	<i>Una raccolta focale di sangue all'interno del parenchima cerebrale o del sistema ventricolare che non è causato da traumi</i>
Definizione di ictus causato da emorragia intracerebrale:	<i>Insorgenza rapida di segni clinici di disfunzione neurologica attribuibile a una raccolta focale di sangue all'interno del parenchima cerebrale o sistema ventricolare che non è causato da traumi.</i>
Definizione di emorragia cerebrale silente:	<i>Una raccolta focale di componenti ematiche di "vecchia data" all'interno del parenchima cerebrale, spazio subaracnoideo, o sistema ventricolare, identificati con diagnostica di neuroimaging o con esame neuropatologico, che non è causata da traumi e senza una storia di disfunzione neurologica acuta attribuibile alla lesione</i>

Definizione di emorragia subaracnoidea:	<i>Sanguinamento nello spazio subaracnoideo (lo spazio tra la membrane aracnoide e pia madre del cervello o del midollo spinale)</i>
Definizione di ictus causato da emorragia subaracnoidea:	<i>Insorgenza rapida di segni di disfunzione neurologica e/o cefalea a causa del sanguinamento nello spazio subaracnoideo (lo spazio tra la membrane aracnoide e pia madre del cervello o del midollo spinale), che non è causato da traumi</i>
Definizione di ictus causato da trombosi venosa cerebrale:	<i>Infarto o emorragia nel cervello, midollo spinale o retina a causa della trombosi di una struttura venosa cerebrale. I sintomi o i segni causati dall'edema reversibile senza infarto o emorragia non si qualificano come ictus</i>
Definizione di ictus, non altrimenti specificato:	<i>Un episodio di disfunzione neurologica acuta che si presume sia stata causato da ischemia o emorragia, persistente da ≥24 ore o fino alla morte, ma senza prove sufficienti per essere classificato come uno dei suddetti</i>

Tabella 6. Definizione di ictus.

Definizione basata sul tempo di insorgenza della ST	
Trombosi di stent acuta	<i>Da 0 a 24 ore dopo l'impianto dello stent</i>
Trombosi di stent subacuta	<i>> da 24 ore a 30 giorni dopo l'impianto dello stent</i>
Trombosi di stent tardiva	<i>>30 giorni a 1 anno dopo l'impianto dello stent</i>
Trombosi stent molto tardiva	<i>>1 anno dopo l'impianto dello stent</i>

Tabella 7. Definizione di trombosi di stent basata su un criterio temporale.

Definizione di probabilità della ST	
ST Accertata	<p><i>1) Conferma angiografica della trombosi dello stent: la presenza di trombi intracoronarici che hanno origine nello stent o nel segmento 5 mm prossimale o distale allo stent e la presenza di almeno 1 dei seguenti criteri entro un intervallo di tempo di 48 ore:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Insorgenza acuta di sintomi ischemici a riposo</i> • <i>Variazioni ECG suggestive di nuova ischemia</i> • <i>Tipico aumento e diminuzione dei biomarcatori cardiaci</i> • <i>Trombo non occlusivo intracoronario definito come un difetto di riempimento non calcifico o lucentezza (sferico, ovoidale o irregolare) o circondato da mezzo di contrasto (su tre lati o all'interno di una stenosi coronarica) visto in più proiezioni, o persistenza di mezzo di contrasto all'interno del lume, o un'embolizzazione visibile del materiale intraluminale a valle.</i> • <i>Trombo occlusivo-TIMI 0 o TIMI 1 intrastent o prossimale ad uno stent fino al ramo</i>



	<i>collaterale più vicino o al ramo principale (se ha origine dal ramo collaterale).</i>
	2) <i>Conferma anatomo-patologica della trombosi dello stent. Evidenza di trombosi recente all'interno dello stent durante l'autopsia o attraverso l'esame del tessuto recuperato a seguito di trombectomia.</i>
ST Probabile	<i>La definizione clinica di trombosi probabile dello stent è descritta come un evento verificatosi dopo l'impianto dello stent nelle seguenti circostanze:</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Qualsiasi morte inspiegabile entro i primi 30 giorni</i>• <i>Indipendentemente dal tempo intercorso dalla procedura, qualsiasi IM correlato ad una ischemia acuta documentata nel territorio dello stent impiantato senza conferma angiografica di trombosi dello stent e in assenza di qualsiasi altra causa ovvia.</i>
ST Possibile	<i>La definizione clinica di trombosi possibile dello stent è descritta come decesso inspiegabile verificatosi dopo 30 giorni dall'impianto dello stent. Da notare che la documentazione angiografica accidentale di occlusione dello stent in assenza di segni o sintomi clinici non è considerata una trombosi di stent accertata (occlusione silente).</i>

Tabella 8. Definizione di probabilità della trombosi di stent.

9. Analisi statistica

Data la natura osservazionale dello studio non è stato effettuato un calcolo formale della dimensione campionaria. Tuttavia, considerando i dati epidemiologici secondo i quali il 5-8% dei pazienti sottoposti a PCI è affetto da FANV [17,18] e tenendo conto che nell'anno 2018 i Centri SICOA dotati di Emodinamica hanno effettuato circa 10400 angioplastiche [19], stimiamo di poter arruolare almeno 500-800 pazienti in un anno. Considerando l'inclusione di centri di cardiologia riabilitativa che gestiscono pazienti post-PCI provenienti da strutture anche non SICOA, tale numerosità potrebbe essere anche maggiore.

L'analisi dei dati sarà essenzialmente descrittiva. Le variabili categoriche verranno presentate come numeri assoluti e valori percentuali. Le variabili continue verranno presentate come media e deviazione standard, se normalmente distribuite, o come mediana e range interquartile, se distribuite in maniera asimmetrica.

Lo studio non ha lo scopo di effettuare analisi comparative tra i diversi farmaci utilizzati.

10. Metodologia

Lo studio è stato progettato secondo le linee guida STROBE e la futura pubblicazione dei risultati seguirà lo stesso principio [20].

11. Consenso informato e trattamento dei dati

11.1 Consenso informato

I dettagli del protocollo verranno forniti in forma scritta e discussi con ciascun potenziale partecipante. A tutti i soggetti verrà consegnato un consenso informato, in duplice copia, scritto in un linguaggio chiaro e con termini comprensibili, che dovrà essere firmato e datato. Il consenso informato del paziente è una condizione inderogabile alla sua partecipazione allo studio: l'avvio dello studio è subordinato alla firma del consenso informato da parte di ciascun soggetto partecipante.

Il consenso informato descrive la natura, la durata, le procedure e gli obiettivi dello studio; scopi, metodi, disagi, rischi e benefici che lo studio può comportare; definisce la libertà per il soggetto di partecipare e di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, senza dover fornire spiegazioni e senza che questo pregiudichi le cure successive. Il medico si renderà disponibile a fornire al partecipante tutti i dettagli dello studio ed a rispondere ad eventuali quesiti posti dal partecipante.

Lo sperimentatore è responsabile di assicurare che lo studio venga condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e suoi successivi emendamenti (Ultimo emendamento Fortaleza-ottobre 2013) e il D.Lgs 196/03 ("Codice Privacy") nonché i provvedimenti del Garante per la Protezione dei dati personali in quanto applicabili, quali le Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 G.U. n.190 del 14 Agosto 2008) e l'Autorizzazione 8/2014 G.U. n. 301 del 30 Dicembre 2014.

Al paziente verrà richiesto di esprimere il consenso scritto al trattamento dei propri dati personali e sensibili (a seguito dell'acquisizione delle informazioni previste dall'art. 13 del D.Lgs. n. 196 del 30.06.2003, dal "GDPR" - General Data Protection Regulation-, nuovo regolamento sulla privacy Ue 2016/679; e dalle Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24

luglio 2008 G.U. n.190 del 14 Agosto 2008), contenuti nei documenti relativi allo studio, ai soli fini scientifici e di farmacovigilanza e nel rispetto dell'anonimato da parte del responsabile della ricerca, nonché da parte degli eventuali responsabili e incaricati dallo stesso.

11.2 Trattamento dati personali o sensibili

SICOA, lo Sperimentatore e il Centro Sperimentale riconoscono che il pieno rispetto della Normativa Privacy in vigore (Decreto Legislativo 18 agosto 2018, n.101 rubricato *“Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)”* e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 4 settembre 2018, che gestisce e coordina tutta la normativa) e i Provvedimenti del Garante per la tutela dei dati personali applicabili, incluse le *“Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 pubblicate in G.U. n. 190 del 14 agosto 2008”* e/o il Codice di Deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici - Allegato A.4. al Codice Privacy – in quanto applicabili) è condizione essenziale per lo svolgimento dell'incarico a condurre lo Studio Osservazionale.

ALTRE INFORMAZIONI

12. Investigators' meeting

Verrà organizzato un investigator's meeting per la presentazione dello studio e un investigator's meeting finale per la presentazione dei dati raccolti.

13. Gestione eventi avversi

In accordo alla normativa vigente in materia di farmacovigilanza, incluse le norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practice, GVP), in materia di studi non interventistici, la persona fisica incaricata della conduzione dello studio clinico (Sperimentatore) ha la responsabilità della pronta comunicazione alle Autorità competenti di tutte le sospette reazioni avverse relative allo svolgimento dello Studio Osservazionale, in accordo a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing). Il Promotore chiederà allo Sperimentatore di essere messo a conoscenza di tutti gli eventi avversi occorsi durante lo studio.

14. Copertura assicurativa

Data la natura osservazionale dello studio, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

15. Aspetti economici e organizzativi

Promotore e gestore dello studio Pro-DOAC è SICOA.

16. Pubblicazioni

Il Promotore, in accordo con quanto stabilito dalla Buona Pratica Clinica all'art. 4.13, si impegna alla stesura di un rapporto finale e a rendere pubblici i risultati al termine dello studio.

17. Abbreviazioni

- ARC Academic Research Consortium
- CRNMB Clinically relevant non major bleeding (sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti)
- CRT Controlled randomized trial (studio controllato randomizzato)
- cTn Troponina cardiaca
- DOAC Direct oral anticoagulant (anticoagulante orale ad azione diretta)
- eCRF Electronic case report form (scheda di raccolta dati in formato elettronico dedicato)
- EHRA European Heart Rhythm Association
- ESC European Society of Cardiology
- FA Fibrillazione atriale
- FANV Fibrillazione atriale non valvolare
- IMC Indice di massa corporea
- ISTH International Society of Thrombosis and Haemostasis
- MB Major bleeding (sanguinamenti maggiori)
- PCI Percutaneous coronary intervention (intervento di angioplastica coronarica percutanea)
- PI Principal Investigator (sperimentatore principale)
- SCA Sindrome coronarica acuta
- SICOA Società Italiana di Cardiologia Ospedalità Accreditata
- SNC Sistema nervoso centrale
- ST Stent Thrombosis (trombosi di stent)

18. Bibliografia

1. Fake A, Ranchord A, Harding S, Larsen P. Triple Therapy Versus Dual Antiplatelet Therapy for Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes: A Systematic Literature Review. *Curr Cardiol Rev* 2017; 13: 325-33.
2. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
3. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34.
4. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
5. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-1524.
6. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goett A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet volume 394, issue 10206, P1335-1343, October 12, 2019*
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609-78.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:123–260.

9. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ and Heidbuchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association. Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39, 1330–1393.
10. Monelli M, Molteni M, Cassetti G, Bagnara L, De Grazia V, Zingale L, Zilli F, Bussotti M, Totaro P, De Maria B, Dalla Vecchia LA. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study - data from the REGistry of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA). *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 19-25.
11. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
12. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
13. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2119-26.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019; 40: 237-269.
15. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-89.
16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.
17. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L; NASPEAF Investigators.- Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1557-66
18. Rubboli A1, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis.* 2007 May;18(3):193-9.



19. <https://gise.it/statistichenazionali>
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573-7.