

Protocollo IN-ACS Outcome



Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia

Italian Network on Acute Coronary Syndromes (IN-ACS) Outcome

Studio multicentrico - dicembre 2004 Protocollo di studio n. 109

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 2-12): 7S-17S)

Introduzione

Nonostante i sostanziali progressi compiuti negli ultimi due decenni nel trattamento e nella gestione dei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA), la cardiopatia ischemica acuta rappresenta ancora una delle principali cause di morte in Italia e nei paesi occidentali in genere. La dimostrazione di efficacia delle procedure di cardiologia interventistica, sia nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) che nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST con indicatori di alto rischio, e la disponibilità di nuovi farmaci ha fatto esplodere i costi correlati all'uso di tali procedure e di conseguenza ha reso sempre più importante avere a disposizione stime reali della loro utilizzazione, con l'obiettivo finale di far coincidere il più possibile il gruppo di pazienti che ne usufruisce con quello che potrebbe ricavarne il maggior beneficio.

Numerosi studi, BLITZ-2 compreso, hanno evidenziato che i pazienti ricoverati in ospedali a diverso livello tecnologico presentano pattern di trattamento differente che dipendono più dal tipo di ospedale in cui vengono ricoverati che dalle diverse caratteristiche cliniche di base. L'indicazione ad eseguire le procedure di rivascolarizza-

zione dipende quindi più dalle caratteristiche dell'ospedale che dalle caratteristiche cliniche dei pazienti. Tuttavia, dati preliminari del BLITZ-2 mostrano che la prognosi dei pazienti a breve termine non differisce grandemente nelle strutture cardiologiche con o senza emodinamica una volta che vengano analizzati i risultati tenendo conto delle caratteristiche di base dei pazienti stessi. Ai fini di una corretta gestione della sanità regionale e nazionale è fondamentale quindi conoscere l'epidemiologia clinica e l'outcome delle SCA.

La Società Europea di Cardiologia (ESC) e l'American College of Cardiology (ACC) in collaborazione con l'American Heart Association (AHA) hanno recentemente pubblicato linee guida che riassumono le principali raccomandazioni circa l'appropriato trattamento delle SCA. Tali linee guida sono basate sui risultati di numerosi studi clinici controllati condotti negli ultimi anni. Non può essere però trascurato il fatto che gli studi randomizzati indipendenti sono sempre più rari, specialmente nel campo delle SCA, mentre gli studi condotti dall'industria farmaceutica rappresentano la grande maggioranza dei trial che hanno fornito i dati per la costruzione delle linee guida. In aggiunta, numerosi studi osservazionali o di outcome hanno riportato risultati in apparente controtenden-

za rispetto a quanto riportato dai trial clinici randomizzati che stanno alla base delle raccomandazioni delle linee guida. Inoltre, limitazioni statistiche e/o metodologiche talora mettono in discussione l'interpretazione di questi studi. Risulta quindi estremamente interessante raccogliere oggi i dati relativi alla realtà italiana in uno specifico registro, utilizzabile estensivamente in ogni tipo di struttura ospedaliera che ricoveri i pazienti con SCA.

La definizione delle caratteristiche cliniche dei pazienti consentirà di stabilire il grado di applicabilità, in popolazioni del mondo reale, delle raccomandazioni contenute nelle linee guida, che si basano, per definizione, su risultati di trial condotti in popolazioni selezionate di pazienti sulla base di specifici criteri di eleggibilità.

Ci sarà inoltre la possibilità di conoscere le differenze esistenti in termini di outcome fra pazienti ricoverati nelle strutture cardiologiche e di medicina generale del nostro paese, diverse per localizzazione geografica e livello tecnologico, al fine di avere informazioni utili all'ottimizzazione delle risorse disponibili.

In alcune Regioni sono già in corso o in via di attivazione valutazioni di esito delle SCA (Piemonte, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Marche, Lazio) che vedono coinvolte le strutture cardiologiche deputate all'assistenza ed istituzioni come le Agenzie Regionali per la Sanità Pubblica, gli Osservatori Epidemiologici e Servizi o Dipartimenti di Prevenzione Regionale. Manca però uno strumento di raccolta dati unico e validato a livello nazionale nell'ambito della cardiopatia ischemica acuta.

La consolidata esperienza internazionale nella raccolta di dati clinici si è concretizzata di recente nella produzione di standard di riferimento per la costituzione di database in cardiologia. Questi riferimenti comprendono non solo l'identificazione delle variabili di un dataset, ma anche la messa a punto di una precisa lista di definizioni dei singoli parametri. L'uso di sistemi informativi è funzionale alla valida misura dei trattamenti, degli esiti e delle caratteristiche di gravità e severità dei pazienti, per produrre stime comparative che tengano conto dei fattori di confondimento e/o di modificazione di effetto propri degli studi osservazionali, realizzando procedure di *risk adjustment* appropriate rispetto alle ipotesi valutative dello studio.

L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha identificato a partire da queste esperienze internazionali un *minimal dataset* di variabili da utilizzare per costituire un database relativo ai pazienti con SCA in Italia.

Con l'utilizzo di questo set di variabili, l'ANMCO e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) si sono proposti di avviare uno studio nazionale, che fa parte dell'accordo ANMCO-Heart Care Foundation-ISTISAN nell'ambito del progetto Cuore.

Lo studio, denominato **IN-ACS Outcome**, ha come presupposto generale quello di misurare l'outcome clinico dei pazienti con SCA a breve e medio termine.

Nello studio, i centri partecipanti, selezionati in modo da essere rappresentativi della realtà nazionale per quanto riguarda distribuzione geografica e livello tecnologico della struttura, raccoglieranno informazioni sistematiche nei pazienti con SCA nel corso del ricovero ospedaliero e nel follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'arruolamento. Nell'ambito dello studio verrà anche condotto un sottostudio nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, con l'obiettivo di valutare l'aderenza alle linee guida esistenti per quanto riguarda la terapia antiaggregante piastrinica (IN-ACS Get Appropriate).

Un *linkage* con i dati amministrativi [principalmente schede di dimissione ospedaliera (SDO)] verrà implementato al fine di assicurare la consecutività dell'arruolamento, la completezza delle informazioni nella fase di follow-up, una maggiore conoscenza delle eventuali comorbidità della popolazione oggetto di studio.

Popolazione dello studio

La popolazione dello studio sarà costituita da tutti i pazienti consecutivi ammessi nei reparti di Cardiologia [unità di terapia intensiva coronarica (UTIC) o degenza cardiologica] e di Medicina partecipanti allo studio con una diagnosi di SCA.

Criteria di inclusione

Saranno inclusi nello studio tutti i pazienti senza limiti di età ricoverati in uno dei Centri partecipanti nel periodo di arruolamento, con diagnosi di SCA entro 48 h dall'ultimo episodio sintomatico. Si identifica quale criterio necessario di ischemia miocardica acuta un quadro clinico compatibile con la sindrome, associato a:

- alterazioni ischemiche acute dell'ECG:
 - sottoslivellamento del tratto ST di almeno 0.5 mm oppure sopraslivellamento transitorio del tratto ST di durata <20 min, T negativa >1 mm in almeno due derivazioni;
 - sopraslivellamento persistente del tratto ST di 1 mm per più di 20 min in due derivazioni contigue periferiche o >2 mm in due derivazioni contigue precordiali;

e/o

- rilascio significativo dei marcatori di necrosi miocardica (troponine, creatin chinasi [CK]-MB massa o in loro assenza CK-MB attività, secondo i criteri diagnostici di ogni singolo Centro);
- pregressa rivascolarizzazione miocardica (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico) o pregressa documentazione di malattia coronarica con almeno una stenosi >50% di un ramo principale;
- pregresso infarto miocardico documentato.

Saranno ammessi anche i pazienti che sviluppano una sindrome coronarica acuta nel corso di procedure di rivascolarizzazione coronarica elettiva (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico).



Criteria di esclusione

Saranno esclusi dallo studio i pazienti che:

- rifiutino di dare il consenso informato allo studio;
- pazienti che sviluppano una SCA verosimilmente determinata da comorbidità confondenti (ad esempio incidente stradale, un trauma, un intervento chirurgico extracardiaco).

Obiettivi

L'obiettivo dello studio sarà quello di verificare l'outcome a breve e medio termine di una popolazione non selezionata di pazienti ricoverati in ospedali italiani per una SCA e trattati secondo la normale pratica clinica dei singoli Centri partecipanti allo studio. Grazie alla raccolta standardizzata e alla condivisione dei parametri indicatori di rischio sarà possibile anche ottenere informazioni dettagliate sui percorsi organizzativi delle strutture e sull'aderenza alle linee guida nei singoli Centri.

Nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST, una particolare attenzione sarà rivolta alla terapia antiaggregante, oggetto di uno specifico sottostudio di questo progetto (IN-ACS Get Appropriate).

Esiti dello studio

Outcome primario

Morte per ogni causa a 30 giorni e a 12 mesi.

Outcome secondari

- Morte/reinfarto a 30 giorni, a 6 e 12 mesi.
- Riospedalizzazioni per STEMI a 12 mesi.
- Riospedalizzazioni per SCA senza soprasslivellamento del tratto ST a 12 mesi.
- Riospedalizzazioni per scompenso a 12 mesi.
- Riospedalizzazioni per eseguire procedure di rivascolarizzazione a 12 mesi.

Outcome organizzativi

Saranno identificati anche degli endpoint "organizzativi" che valuteranno i determinanti indipendenti di utilizzo di risorse.

- Per i pazienti dimessi con diagnosi di STEMI: percentuale di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione farmacologica o percutanea e determinanti clinico-organizzativi di non esecuzione di terapia ripercusiva.
- Per i pazienti dimessi con diagnosi di SCA senza soprasslivellamento del tratto ST: percentuale di pazienti che vengono sottoposti a strategia invasiva entro 48 h dall'ingresso e determinanti clinico-organizzativi di esecuzione della terapia invasiva.

Endpoint di sicurezza

Gli endpoint di sicurezza saranno:

- ictus di qualsiasi causa a 30 giorni, a 6 e 12 mesi;
- incidenza di sanguinamenti (minori e/o maggiori) a 30 giorni, a 6 e 12 mesi.

Definizione degli outcome

- Morte: decesso per tutte le cause.
- Infarto miocardico: l'infarto è definito secondo i criteri del documento ESC/ACC sulla ridefinizione, con tre ulteriori sottocategorie: a) per i pazienti con reinfarto precoce (prima della normalizzazione degli enzimi miocardici dell'episodio indice), la CK-MB deve presentare un reincremento di almeno il 50% rispetto al valore precedente; b) per i pazienti con infarto miocardico entro 24 h da un'angioplastica coronarica la CK-MB massa deve aumentare di almeno 3 volte il valore massimo normale; c) per i pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico la CK-MB massa deve aumentare di 5 volte il valore massimo normale.
- Ictus: episodio di perdita di funzioni cerebrali causata da un danno ischemico o emorragico con sintomi che perdurano oltre le 24 h dall'esordio.
- Riospedalizzazione per scompenso: riospedalizzazione per sintomi (comparsa di dispnea da sforzo o a riposo, comparsa di edemi declivi) o segni (congestione polmonare alla radiografia del torace) di insufficienza cardiaca con necessità di utilizzo di diuretici endovena o di potenziamento della terapia diuretica orale o di inotropi endovena (ad esempio dobutamina, dopamina, levosimendan).
- Riospedalizzazione per STEMI: riospedalizzazione per dolore toracico protratto e non sensibile ai nitroderivati associato alle seguenti due condizioni (secondo il documento ESC/ACC): 1) comparsa di tipiche alterazioni elettrocardiografiche (soprasslivellamento del tratto ST >1 mm in almeno due derivazioni contigue nelle periferiche o di 2 mm nelle derivazioni precordiali); 2) elevazione di CK-MB (preferibilmente massa) e/o troponina secondo quanto descritto nello stesso documento ESC/ACC.
- Riospedalizzazione per SCA senza soprasslivellamento del tratto ST (infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST/angina instabile): riospedalizzazione per dolore toracico a riposo di almeno 5 min nelle ultime 24 h, associato a modificazioni elettrocardiografiche o a rialzo dei marker miocardici.

Selezione dei Centri partecipanti

Parteciperanno allo studio circa 70 Cardiologie autonome con letti di degenza e 35 Centri di Medicina Generale che siano rappresentativi della realtà italiana per:

- area geografica (Nord, Centro, Sud)
- tipo di ospedale:
 - per i reparti di Cardiologia: Livelli tecnologici:
 - 1) senza UTIC; 2) presenza di UTIC; 3) presenza di UTIC ed emodinamica; 4) presenza di UTIC, emodinamica e cardiocirurgia;
 - per i reparti di Medicina: assenza di cardiologie nello stesso ospedale.

Follow-up

Per tutti i pazienti arruolati dovranno essere raccolte informazioni sullo stato vitale, sulla terapia in atto e su-

gli eventuali eventi cardiovascolari occorsi a 30 giorni e a 3, 6 e 12 mesi dall'ingresso nel registro. Il follow-up non prevede l'esecuzione di esami strumentali al di fuori di quelli normalmente previsti dalla routine clinica del singolo Centro partecipante. Si raccomanda comunque di seguire i suggerimenti contenuti nelle linee guida.

Dimensione del campione

In considerazione della struttura osservazionale dello studio non è possibile determinare una stima del campione che verrà incluso nello studio né determinare qualsiasi tipo di effetto di interventi preordinati essendo la gestione del paziente lasciata completamente libera di seguire le normali pratiche in atto nel singolo ospedale partecipante. Essendo la consecutività dell'inclusione dei pazienti la chiave per garantire l'affidabilità dei risultati, verranno effettuati controlli attraverso la valutazione delle SDO (vedi paragrafo "Linkage al progetto Mattoni del SSN"). Visto il numero dei Centri partecipanti e la durata della raccolta dati (1 anno) si prevede l'arruolamento di circa 8000-10 000 pazienti.

Analisi dei dati

Lo studio prevede la misura dell'outcome dei pazienti ricoverati nei Centri partecipanti e trattati secondo la normale pratica clinica in atto nei singoli Centri.

Sono previste analisi stratificate per:

- area geografica (Nord, Centro, Sud);
- gruppi di Centri clinici definiti da comuni caratteristiche strutturali e/o organizzative (*i.e.* volumi di attività, dotazioni strutturali, ecc.);
- livello socio-economico dei pazienti;
- tipo di trattamento (*i.e.* conservativo vs interventistico).

Ulteriori esposizioni di interesse saranno valutate sulla base dei risultati dell'analisi preliminare.

Verranno raccolti dati per valutare l'aderenza alle linee guida attualmente in corso. Per quanto riguarda i trattamenti saranno valutati i seguenti indicatori di processo:

- distribuzione di pazienti ammessi per STEMI trattati con terapia ripercussiva farmacologica e non farmacologica;
- distribuzione e caratteristiche di pazienti trattati invasivamente, ammessi con diagnosi di infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e angina instabile;
- distribuzione di trattamenti con farmaci approvati dalle linee guida con livello di evidenza I (betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, omega-3 e statine);
- una particolare attenzione sarà rivolta alla descrizione dell'utilizzo della terapia antiaggregante (aspirina, tienopiridine, inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa) nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST. La rilevanza di questa terapia nell'ambito delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST e le recenti modificazioni delle linee guida, dovute all'acquisizione di recenti evidenze da studi

clinici randomizzati, hanno condotto alla formulazione di uno specifico sottostudio denominato IN-ACS Get Appropriate.

Verrà effettuata una descrizione della distribuzione delle caratteristiche demografiche e delle variabili a significato prognostico indipendente per le due forme di SCA separatamente (STEMI, SCA senza sopraslivellamento del tratto ST).

Saranno inoltre considerati fattori che potrebbero agire come confondenti e/o modificatori di effetto.

Le variabili specifiche di confondimento (fattori prognostici indipendenti) in ciascun confronto saranno prima individuate mediante modelli logistici predittivi per testare l'associazione tra i candidati confondenti, identificati *a priori* sulla base delle evidenze disponibili, e l'esito allo studio.

Le variabili che risulteranno significativamente associate con l'esito saranno quindi incluse in modelli logistici multivariati, assieme all'esposizione/trattamento di interesse ed all'esito, per produrre stime aggiustate di associazione tra esposizione/trattamento ed esito.

Il confronto tra stime grezze e stime aggiustate, ai fini della valutazione dell'esistenza di fenomeni di confondimento che rendono necessario il *risk adjustment*, verrà effettuato avendo determinato *a priori* la grandezza della distorsione della misura di associazione ritenuta rilevante per la specifica ipotesi allo studio.

Le strategie di *risk adjustment* adottate avranno l'obiettivo di minimizzare le distorsioni sistematiche ed ottimizzare la parsimonia dei modelli di aggiustamento.

Il sottoprogetto IN-ACS Get Appropriate

La terapia antiaggregante è il cardine della terapia farmacologica nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST che vengono sottoposti o meno a terapia invasiva.

Recentemente sono stati condotti numerosi studi clinici che hanno testato il profilo di beneficio/rischio di una nuova tienopiridina, il clopidogrel, e degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa. Questi studi, condotti in pazienti a diverso livello di rischio, sottoposti o meno a terapia di rivascolarizzazione, hanno determinato profonde modificazioni delle linee guida correnti più autorevoli.

Per questi motivi è sembrato opportuno condurre un sottoprogetto dello studio IN-ACS Outcome al fine di valutare il grado di applicazione delle linee guida e il profilo di sicurezza delle diverse strategie antiaggreganti nel mondo reale.

Obiettivi

- Descrivere le diverse strategie antiaggreganti nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, trattati o meno con strategia invasiva.

- Definire il profilo di sicurezza, principalmente in termini di emorragie minori o maggiori, associato alle diverse strategie antiaggreganti.

Setting dello studio, follow-up e dimensione del campione

Saranno del tutto sovrapponibili a quanto descritto per lo studio IN-ACS Outcome.

Piano di analisi dei dati

I pazienti saranno stratificati nei seguenti gruppi di trattamento:

- nessuna terapia antiaggregante,
- sola aspirina,
- associazione aspirina/tienopiridina,
- utilizzo di inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

Un'analisi multivariata verrà eseguita per identificare i predittori indipendenti di terapia nella fase ospedaliera con:

- associazione aspirina/tienopiridina,
- inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

Il tipo di strategia antiaggregante verrà descritta anche nel corso delle visite di follow-up a 30 giorni e a 3, 6, 12 mesi dall'arruolamento.

Verranno analizzate le associazioni fra le diverse strategie antiaggreganti e la comparsa di emorragie minori e maggiori sia nella fase ospedaliera che nel corso del follow-up a 30 giorni e a 3, 6, 12 mesi. A questo proposito, verranno eseguite due analisi multivariate per valutare i determinanti indipendenti dei sanguinamenti maggiori (a) in fase ospedaliera (b) nel corso del follow-up a 1 anno.

Linkage al progetto Mattoni del SSN

Il Ministero della Sanità, nell'ambito del programma "Supporto alla Cabina di Regia nel governo del programma di attuazione del NSIS - Nuovo Sistema Informativo Sanitario", noto come "Mattoni del SSN", ha avviato un progetto denominato "Misura dell'Outcome" che ha lo scopo di introdurre nel Sistema Sanitario Nazionale, attraverso il nuovo sistema informativo sanitario, procedure e metodi di misura *sistematica* dell'outcome di servizi sanitari, interventi, prestazioni, patologie.

L'obiettivo di questo progetto è individuare ed applicare *sistematicamente* metodologie appropriate, valide e riproducibili per la definizione, la misura e la valutazione dell'outcome, nonché per la comunicazione dei risultati delle valutazioni, in rapporto alle diverse finalità sopra delineate e ai diversi possibili destinatari ed utilizzatori dell'informazione prodotta.

Il progetto Misura dell'Outcome, quindi, non si configura come applicazione di ricerca sperimentale, ma come funzione sistematica del Sistema Sanitario Nazionale. Di converso tuttavia il progetto contiene ed integra i risultati di esperienze di ricerca epidemiologica analitica, che forniscono le evidenze scientifiche

metodologiche per la sua realizzazione. In questo senso, il progetto IN-ACS Outcome potrebbe fornire un importante contributo scientifico all'introduzione della misura sistematica degli esiti nel Sistema Sanitario Nazionale. In particolare sarà di grande importanza il confronto nelle procedure di *risk adjustment* tra informazioni disponibili da sistemi informativi correnti ed altre informazioni, certamente di maggiore validità clinica, disponibili del dataset del progetto, soprattutto per una valutazione sull'introduzione nei sistemi informativi correnti di informazioni cliniche aggiuntive e sul possibile ruolo sistematico dei registri di patologia nella validazione delle misure comparative di esito.

Si è stabilita quindi una stretta collaborazione tra il progetto Mattoni del SSN-Misura dell'Outcome e il progetto IN-ACS Outcome, sia nella fase di disegno e conduzione dello studio che nella fase di analisi e discussione dei risultati.

Per quanto riguarda il disegno dello studio IN-ACS Outcome, assume estrema importanza la raccolta ed analisi dei dati dei sistemi informativi correnti durante il periodo di arruolamento della popolazione allo studio e durante tutto il periodo di follow-up, in particolare per quanto riguarda le SDO. Questa integrazione è necessaria per:

- controllare la completezza e validità dell'arruolamento nello studio;
- assicurare una stima valida di occorrenza degli outcome (endpoint) previsti nello studio, soprattutto perché pazienti arruolati nello studio potrebbero, durante il periodo di arruolamento e durante quello di follow-up, avere eventi registrati di accesso a servizi ospedalieri in strutture diverse da quelle partecipanti allo studio;
- ridurre le proporzioni di soggetti persi al follow-up clinico attivo, tenendo conto che un'eventuale eterogeneità tra Centri partecipanti della copertura del follow-up, associata anche a fattori di selezione non controllabili, potrebbe introdurre elementi di distorsione dello studio non correggibili in sede di analisi;
- migliorare la raccolta di informazioni utili per *risk adjustment* attraverso la raccolta di eventi di ricovero ospedaliero precedenti l'arruolamento, tenendo conto dei potenziali limiti di validità e riproducibilità delle informazioni cliniche retrospettive raccolte al momento dell'arruolamento (problemi di *recall bias* associati alla conoscenza, da parte del paziente e del medico, della diagnosi indice e delle finalità dello studio);
- consentire un confronto di validità/riproducibilità tra informazioni raccolte ai fini dello studio ed informazioni, per lo stesso evento, registrate e codificate dai sistemi SDO.

Viene pertanto costituito un *linkage* tra i progetti IN-ACS Outcome e Mattoni del SSN, che avrà le seguenti caratteristiche:

- da parte dell'ufficio competente della struttura ospedaliera partecipante saranno raccolte tutte le SDO

prodotte nel periodo di arruolamento nello studio IN-ACS Outcome. La raccolta di tutte le SDO consentirà di valutare:

- la consecutività dell'arruolamento nello studio,
- le cause di non arruolamento,
- la frazione di pazienti arruolati rispetto alla totalità dei ricoverati nei Centri partecipanti.

Attraverso il numero univoco nosologico l'ufficio regionale competente dovrà identificare le SDO, relative ad ogni paziente ammesso nello studio, prodotte nei 12 mesi che precedono il ricovero indice e nei 12 mesi che seguono il ricovero stesso. Questa procedura ha lo scopo di:

- definire con maggiore affidabilità le comorbidità eventualmente presenti in ogni paziente;
- integrare la valutazione degli eventi occorsi nel follow-up, completando le eventuali perdite di informazioni del follow-up clinico.

Le SDO raccolte in file specifici saranno trasferite all'ISS che ne farà l'analisi e fornirà al Centro di Coordinamento dello studio:

- il numero totale delle ospedalizzazioni nelle strutture partecipanti relative al periodo di arruolamento;
- il numero totale delle SDO con diagnosi di SCA relative al periodo di arruolamento;
- il numero e la causa di ricovero per ogni paziente arruolato nei 12 mesi precedenti l'inclusione nello studio;
- il numero e la causa di ricovero per ogni paziente arruolato nei 12 mesi seguenti l'inclusione nello studio.

Queste informazioni verranno inserite nel database generale dello studio, prima della chiusura dello stesso per l'esecuzione delle analisi dei dati.

Raccolta dei dati e controllo di qualità

I dati verranno raccolti utilizzando un sistema *web-based*. Il responsabile di ciascun Centro indicherà il medico ricercatore incaricato della raccolta dei dati e il nominativo del ricercatore sarà comunicato al Centro di Coordinamento.

Per accedere al sistema informativo *web-based* saranno fornite log-in e password ai responsabili delle strutture che aderiranno. Un breve corso di formazione sul funzionamento del sistema web per la raccolta dei dati precederà la consegna della password per accedere al sistema.

Per ottimizzare validità e riproducibilità, la scheda dello studio sarà corredata da definizioni on-line che rendano univoca l'interpretazione delle variabili.

Il controllo di qualità viene affidato al Centro di Coordinamento, che genererà le eventuali domande relative a problemi di incompletezza o inconsistenza dei dati raccolti.

I dati relativi al follow-up verranno raccolti dopo 30 ± 5 giorni, 3 mesi ± 2 settimane, 6 mesi ± 2 settimane ed 1 anno ± 2 settimane dall'inclusione nel registro.

Sponsor dello studio

Gli sponsor degli studi IN-ACS Outcome e IN-ACS Get Appropriate sono ANMCO-Heart Care Foundation e l'ISS che sono anche proprietari del database.

Coordinamento dello studio e comitati

Il Centro di Coordinamento è il Centro Studi ANMCO (Via La Marmora 34, 50121 Firenze, tel. 0555001703, fax 055583400, e-mail: centro_studi@anmco.it, Direttore: Aldo Pietro Maggioni) che è l'organismo deputato alla ricerca all'interno della Heart Care Foundation.

Lo Steering Committee dello studio IN-ACS Outcome e IN-ACS Get Appropriate è composto da: dr. Alessandro Boccanelli (Chairman), dr.ssa Simona Giampaoli (Co-chairman), dr. Leonardo Bolognese, dr. Francesco Chiarella, dr. Giuseppe Di Pasquale, dr. Antonio Mafri, dr. Marino Scherillo, dr. Carlo Schweiger. Lo Steering Committee ha la piena responsabilità della pianificazione e conduzione del progetto, dell'analisi dei risultati e della pubblicazione degli stessi.

Un Comitato Esecutivo, comprendente il dr. Antonio Di Chiara, il dr. Aldo Pietro Maggioni, il dr. Cesare Greco e la dr.ssa Fulvia Seccareccia, avrà il compito di pianificare e gestire l'operatività dello studio.

Viene inoltre istituito un gruppo di lavoro per il *linkage* con il progetto Mattoni del NSIS costituito da Antonio Di Chiara, Donata Lucci e Carlo Perucci.

Aspetti etici e buona pratica clinica

Approvazione del protocollo

Il protocollo, prevedendo un follow-up obbligatorio dei pazienti, verrà sottoposto per approvazione ai Comitati Etici locali dei Centri che parteciperanno a questa parte del progetto.

Consenso informato

Lo studio non prevede nessun tipo di trattamento farmacologico o non farmacologico sperimentale né l'esecuzione di particolari accertamenti diagnostici specifici per lo studio. In questo contesto di totale osservazione dello studio è comunque prevista la raccolta di un consenso informato che autorizzi la raccolta centralizzata, in forma anonima, dei dati clinici. Verrà inoltre chiesto al paziente il consenso ad essere seguito con visite di follow-up secondo le modalità previste dal protocollo. Prima della raccolta dei dati prevista dallo studio sarà pertanto richiesto un consenso informato datato e firmato dal paziente, autorizzato in accordo con le normative dei Comitati Etici dei Centri partecipanti allo studio. Il consenso informato dovrà essere conservato dal ricercatore del Centro come parte della documentazione relativa allo studio stesso. Il consenso informato potrà essere modificato sulla base delle even-

tuali richieste dei Comitati Etici locali. Le modifiche suggerite dovranno essere comunicate al Centro di Coordinamento dello studio. Trattandosi di uno studio che si limita a fotografare la realtà esistente, il consenso potrà essere chiesto in un qualunque momento della degenza e non necessariamente all'ingresso.

Integrazione al protocollo

Analisi dei dati

Lo studio IN-ACS Outcome ha come presupposto generale quello di misurare l'outcome clinico dei pazienti con SCA a breve e medio termine. Nello studio, i Centri partecipanti stanno raccogliendo informazioni sistematiche nei pazienti con SCA nel corso del ricovero ospedaliero e nel follow-up a 1, 3, 6, 12 mesi dall'arruolamento.

Un *linkage* con i dati amministrativi (SDO) è previsto al fine di assicurare la consecutività dell'arruolamento, la completezza delle informazioni nella fase di follow-up e una maggiore conoscenza delle eventuali comorbidità della popolazione oggetto di studio.

L'obiettivo principale dello studio, anche nell'ambito del suo legame con il progetto Mattone Outcome, è la valutazione del ruolo delle variabili di tipo clinico per il miglioramento dei modelli di *risk adjustment*.

Si procederà pertanto nel seguente modo:

- costruzione e validazione di modelli che utilizzino solo dati correnti (SDO);
- costruzione e validazione di modelli che utilizzino solo dati clinici (database IN-ACS Outcome);
- costruzione e validazione di modelli che integrino le due fonti di informazione.

Al fine di raggiungere questi obiettivi sarà necessario disporre sia dei dati derivanti dalle SDO sia dei dati clinici registrati nel database IN-ACS Outcome. Pertanto:

- lo studio IN-ACS Outcome si impegna a mettere a disposizione del progetto Misura dell'Outcome i "record integrali" relativi ai dati clinici di tutti i pazienti arruolati dalle singole strutture nel corso dello studio;
- il progetto Misura dell'Outcome si impegna a fornir

re i risultati scientifici del progetto utilizzando in una prima fase esclusivamente i dati amministrativi e, successivamente, anche i dati clinici forniti da IN-ACS Outcome. In questa seconda fase i risultati relativi alle valutazioni comparative verranno prodotti senza esplicitare le denominazioni delle strutture partecipanti.

Bibliografia

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
- Bhatt DL, Greenbaum A, Roe MT, et al. An early invasive approach to acute coronary syndromes in CRUSADE: a dissociation between clinical guidelines and current practice. [abstract]. *Circulation* 2002; 106 (Suppl): II-494.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
- Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
- Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. *Eur Heart J* 2003; 24: 1414-24.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
- Maggioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, et al. Epidemiologic study of use of resources in patients with unstable angina: the EARISA registry. On behalf of the EARISA Investigators (Epidemiologia dell'Assorbimento di Risorse nell'Ischemia, Scopenso e Angina). *Am Heart J* 2000; 140: 253-63.

Allegato 1



MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO

Nota informativa al paziente in tutela della riservatezza dei propri dati personali

Protezione dei dati personali

Ogni informazione, dato personale che la riguardi ed il cui trattamento risulti connesso e indispensabile alla sua partecipazione al presente studio clinico, sarà trattato dallo sponsor con modalità idonee a garantire l'assoluta riservatezza, confidenzialità e sicurezza degli stessi, in conformità alle norme di buona pratica clinica (decreto Ministero della Sanità 15 luglio 1997) nonché a quelle per la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento di dati personali (D.Lgs. 196 del 30.06.2003 e successive modifiche e integrazioni). In particolare, ai sensi e per gli effetti dell'art. 23, comma 1, del D.Lgs. 196/2003, le chiediamo di tener conto di quanto nel seguito esplicitato.

a) Finalità e modalità dei trattamenti

I suoi dati personali, oggetto di trattamento da parte dello sponsor di questo studio saranno costituiti dai dati comuni, le generalità (cognome e nome) e le informazioni anagrafiche (indirizzo e telefono) che proprio in connessione alle esigenze di assoluta riservatezza, confidenzialità e sicurezza sopra menzionate saranno criptate nel database dello studio, oltre ai dati sensibili, vale a dire i dati clinici e comunque idonei a rivelare il suo stato di salute. Detti dati raccolti presso di lei o per suo tramite dallo sperimentatore, su incarico dello sponsor, saranno da quest'ultimo registrati, elaborati, gestiti e archiviati – in forma cartacea, automatizzata e/o informatizzata – per le esclusive finalità connesse all'espletamento delle varie fasi del presente studio clinico e, in particolare, al fine di verificare lo stato di avanzamento dello stesso. I dati personali saranno successivamente soggetti ad elaborazione statistica, e quindi, trasformati in forma totalmente anonima e, in questa forma, eventualmente inseriti in pubblicazioni e/o presentati in congressi, convegni e seminari a carattere scientifico.

b) Natura obbligatoria o facoltativa dei dati e conseguenze di un eventuale rifiuto di fornire i dati

Il consenso al trattamento dei suoi dati personali come sopra descritti, pur avendo natura facoltativa, risulta indispensabile ai fini dell'espletamento del presente studio clinico nonché per l'adempimento dei connessi obblighi di legge. In assenza di detto conferimento, lo sponsor non potrà effettuare lo studio con la Sua partecipazione.

c) Ambito di comunicazione e di diffusione

I dati personali non saranno resi accessibili e disponibili a terzi, fatta eccezione della comunicazione alle Autorità sanitarie, richiesta ai sensi di legge; dette Autorità potranno, altresì, richiedere di verificare la sua cartella clinica, con lo scopo di valutare la correttezza dei dati raccolti e con modalità tali da garantire la riservatezza e la confidenzialità dei dati.

L'eventuale diffusione dei dati, per il tramite di pubblicazioni scientifiche e/o di presentazione in congressi, convegni e seminari, avverrà esclusivamente a seguito di un'elaborazione meramente statistica degli stessi e, quindi, in forma assolutamente anonima.

d) Diritti dell'interessato ai sensi dell'art. 7, D.Lgs. 196/2003

In qualità di interessato al trattamento dei dati personali (come definito dall'art. 4, comma 1, lettera i), lei potrà in qualunque momento avvalersi della facoltà e dei diritti a lei attribuiti ai sensi dell'art. 7, D.Lgs. 196/2003 e più precisamente:



- potrà accedere al Registro generale dei trattamenti gestito dal Garante per la protezione dei dati personali;
- potrà essere informato con riferimento al Titolare, al Responsabile, alle modalità e alle finalità del trattamento;
- potrà ottenere, a cura del Titolare o del Responsabile del trattamento, senza ritardo:
 - 1) la conferma dell'esistenza e la comunicazione in forma comprensibile di dati personali che la riguardano;
 - 2) la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione della legge;
 - 3) l'aggiornamento, la rettifica e l'integrazione dei dati;
 - 4) l'attestazione che le operazioni di cui ai numeri 2) e 3) sono state portate a conoscenza di coloro ai quali sono stati comunicati o diffusi;
- potrà opporsi, per motivi legittimi, al trattamento dei propri dati;
- potrà opporsi al trattamento di dati personali per finalità commerciali.

e) Titolare e Responsabile

I contitolari del trattamento dei suoi dati personali sono i promotori di questo studio e cioè: la Fondazione Italiana per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari, con sede in Via La Marmora 36 a Firenze, e l'Istituto Superiore di Sanità, con sede in Viale Regina Elena 299 a Roma, nelle persone dei loro legali rappresentanti *pro tempore*. Responsabili dell'intera ricerca e quindi del trattamento sono il dr. Alessandro Boccanelli e la dr.ssa Simona Giampaoli, Chairman e Co-chairman dello studio, nonché lo sperimentatore per l'ospedale.



- potrà accedere al Registro generale dei trattamenti gestito dal Garante per la protezione dei dati personali;
- potrà essere informato con riferimento al Titolare, al Responsabile, alle modalità e alle finalità del trattamento;
- potrà ottenere, a cura del Titolare o del Responsabile del trattamento, senza ritardo:
 - 1) la conferma dell'esistenza e la comunicazione in forma comprensibile di dati personali che la riguardano;
 - 2) la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione della legge;
 - 3) l'aggiornamento, la rettifica e l'integrazione dei dati;
 - 4) l'attestazione che le operazioni di cui ai numeri 2) e 3) sono state portate a conoscenza di coloro ai quali sono stati comunicati o diffusi;
- potrà opporsi, per motivi legittimi, al trattamento dei propri dati;
- potrà opporsi al trattamento di dati personali per finalità commerciali.

e) Titolare e Responsabile

I contitolari del trattamento dei suoi dati personali sono i promotori di questo studio e cioè: la Fondazione Italiana per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari, con sede in Via La Marmora 36 a Firenze, e l'Istituto Superiore di Sanità, con sede in Viale Regina Elena 299 a Roma, nelle persone dei loro legali rappresentanti *pro tempore*. Responsabili dell'intera ricerca e quindi del trattamento sono il dr. Alessandro Boccanelli e la dr.ssa Simona Giampaoli, Chairman e Co-chairman dello studio, nonché lo sperimentatore per l'ospedale.

MODULO PER IL CONSENSO DEL PAZIENTE AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Titolo dello studio: IN-ACS Outcome

Centro n. _____ Paziente n. _____

Nonostante i sostanziali progressi compiuti negli ultimi due decenni nel trattamento e nella gestione dei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA), la cardiopatia ischemica acuta rappresenta ancora una delle principali cause di mortalità e di ricovero ospedaliero in Italia e nei paesi occidentali in genere. Ai fini di una corretta gestione della sanità regionale e nazionale è fondamentale quindi conoscere l'epidemiologia clinica e l'outcome delle SCA. La definizione delle caratteristiche cliniche dei pazienti consentirà di stabilire il grado di applicabilità, in popolazioni del mondo reale, delle raccomandazioni contenute nelle linee guida, che si basano, per definizione, su risultati di ricerche condotte in popolazioni selezionate di pazienti.

Allo scopo di migliorare le conoscenze sulle modalità di diagnosi e di trattamento dei pazienti che, come lei, sono affetti da SCA, la Fondazione Italiana per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari e l'Istituto Superiore di Sanità hanno deciso di costituire un registro nazionale, denominato IN-ACS Outcome, che descriva le caratteristiche cliniche, le procedure diagnostiche, i trattamenti dei pazienti con questa patologia e che consenta di valutare il decorso clinico a breve e medio termine.

In questo contesto le chiediamo unicamente il suo consenso al trattamento dei dati personali, in quanto la partecipazione a questo progetto non prevede nessuna particolare procedura diagnostica e terapeutica che non sia quella decisa dal Suo cardiologo curante. La informiamo che la contatteremo per avere informazioni sul suo stato di salute tra 1 mese e successivamente a 3, 6 e 12 mesi dall'inclusione in questo registro.

Io sottoscritto/a (nome e cognome in stampatello) _____
ai sensi del D.Lgs. 196 del 30.06.2003, autorizzo la Fondazione Italiana per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari e l'Istituto Superiore di Sanità, promotori di questo studio, a sottoporre a trattamento (nel senso specificato dal decreto legislativo) i dati personali che mi riguardano, raccolti, per incarico dello sponsor, dallo sperimentatore, in quanto necessari alla mia inclusione nel registro IN-ACS Outcome. In particolare autorizzo lo sponsor a:

- trattare, oltre ai dati comuni, anche i miei dati personali così detti sensibili (cioè idonei a rilevare il mio stato di salute);
- a diffondere i miei dati personali, anche sensibili, resi anonimi, nei limiti indicati nella allegata nota informativa al punto c).

Dichiaro che mi sono state preventivamente fornite, al momento iniziale della raccolta dati, le prescritte informazioni circa le caratteristiche, le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali, esplicitate per iscritto nel documento allegato (nota informativa al paziente in tutela della riservatezza dei propri dati personali).

Firma _____ Data _____

Allegato 2



MODULO DI INFORMAZIONE PER IL MEDICO

Gentile Collega,

la informiamo che abbiamo chiesto al suo paziente Signor/a _____ il consenso ad utilizzare i propri dati per lo studio osservazionale IN-ACS Outcome in corso presso questa Struttura di Cardiologia/Medicina Interna. Il progetto si propone di migliorare la conoscenza sulle modalità di diagnosi e di trattamento di pazienti affetti da sindromi coronariche acute (SCA).

Promotori dello studio sono la Fondazione Italiana per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari e l'Istituto Superiore di Sanità, che hanno deciso di costituire un registro nazionale per descrivere le caratteristiche cliniche, le procedure diagnostiche, i trattamenti dei pazienti con questa patologia, valutandone anche il decorso clinico a breve e medio termine.

Nonostante i sostanziali progressi compiuti negli ultimi due decenni nel trattamento e nella gestione dei pazienti con SCA, la cardiopatia ischemica acuta rappresenta infatti ancora una delle principali cause di mortalità e di ricovero ospedaliero in Italia e nei paesi occidentali in genere. Ai fini di una corretta gestione della sanità regionale e nazionale è fondamentale quindi conoscere l'epidemiologia clinica e l'outcome delle SCA. La definizione delle caratteristiche cliniche dei pazienti consentirà di stabilire il grado di applicabilità, in popolazioni del mondo reale, delle raccomandazioni contenute nelle linee guida.

La dimostrazione di efficacia delle procedure di cardiologia interventistica, sia nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST che nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST con indicatori di alto rischio, e la disponibilità di nuovi farmaci ha fatto esplodere anche i costi correlati all'uso di tali procedure. Di conseguenza risulta sempre più importante avere a disposizione stime affidabili dell'outcome dei pazienti in un contesto di pratica clinica reale, dove queste nuove acquisizioni in tema di strategie terapeutiche vengono utilizzate non solo considerando le caratteristiche dei pazienti ma anche le risorse disponibili.

IN-ACS Outcome si configura come uno studio osservazionale sui pazienti affetti da SCA e prevede la raccolta di dati clinici di base, e durante un periodo di follow-up (visite a 1, 3, 6 e 12 mesi) della durata di 1 anno utilizzando un sistema *web-based*; i dati personali dei pazienti verranno registrati nel database centrale in forma criptata. Nella conduzione dello studio non è prevista alcuna sperimentazione di farmaci né l'esecuzione di esami diagnostici o terapie non farmacologiche che non siano quelle che ogni singolo Centro partecipante decida di eseguire seguendo le regole della normale pratica clinica. Le procedure diagnostiche e le terapie farmacologiche e non farmacologiche abitualmente prescritte verranno unicamente registrate nel database.

Cordialmente,

Data _____ Il cardiologo di riferimento _____