- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Registro Italiano Stenting Carotideo

Protocollo dicembre 2005

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 2-12): 37S-56S)

Centri di riferimento
Università Milano-Bicocca
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva
U.O. di Chirurgia Vascolare
A.O. San Gerardo
Via G. Donizetti, 106
20052 Monza (MI)
Tel. 039.2334379-2334372
Fax 039.2301454
E-mail: segreteriachirurgiavascolare@unimib.it
Internet: http://www.unimib.org

Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Reparto di Malattie Cerebro e Cardiovascolari
Via Giano della Bella, 34
00162 Roma
Internet: http://www.iss.it

Razionale

I dati attualmente pubblicati internazionalmente sullo stenting carotideo tendono a dimostrare che la percentuale di complicanze conseguenti a questa procedura, è paragonabile a quella riportata per la tromboarteriectomia carotidea convenzionale. Al momento sono stati avviati alcuni studi prospettici randomizzati allo scopo di mettere a confronto le due metodiche. Tuttavia queste iniziative presentano una serie di inconvenienti dovuti fondamentalmente al fatto che qualsiasi risultato scientificamente valido non potrà essere pubblicato prima di almeno 4-5 anni e che questi studi vincolano necessariamente i partecipanti alla standardizzazione delle metodiche e dei materiali. Questo significa che, in un arco temporale così esteso, tali studi verranno penalizzati dal progresso tecnologico in quanto la strumentazione e le tecniche attuali diverranno probabilmente obsolete. È emerso inoltre che i risultati di questi studi randomizzati, che peraltro sono gli unici a fornire dati scientifici assolutamente attendibili, finiranno presumibilmente per non discostarsi in modo significativo da quelli che possono risultare da studi prospettici non randomizzati.

Queste considerazioni fanno perciò propendere verso l'avvio di un registro, anziché di un trial clinico randomizzato, che permetta di pervenire a risultati significativi nel minor tempo possibile.

Il Registro Italiano Stenting Carotideo (RISC) è stato proposto da specialisti di diverse discipline che si occupano del trattamento delle lesioni della biforcazione della carotide per la prevenzione dell'ictus.

Dopo un primo progetto pilota chiamato RISC, che ha avuto il merito di coinvolgere quattro società e gruppi di lavoro tra loro differenti (chirurghi vascolari, radiologi, neuroradiologi e cardiologi) e che ha permesso di valutare la procedura di stenting carotideo su circa 1200 casi arruolati ed i cui risultati sono stati resi pubblici durante conferenze e meeting nazionali ed internazionali, il Gruppo RISC ha deciso di avviare il RISC-2. Il RISC-2 verrà svolto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il quale condivide alcuni obiettivi.

Obiettivo

Il RISC-2 si pone i seguenti obiettivi:
- monitorare le procedure di stenting carotideo sul territorio nazionale;
- descrivere e analizzare gli esiti della procedura di stenting carotideo, in termini di complicanze neurologiche e di mortalità, utilizzando indicatori grezzi e aggiustati per la gravità dei pazienti;
- confrontare gli esiti di questa procedura con quelli della procedura chirurgica di tromboarteriectomia in base a dati disponibili in letteratura;
- registrare l'impatto che i sistemi di protezione, dove impiegati, hanno sulla riduzione del rischio in relazione anche alla tipologia della placca.

Il RISC-2 ha inoltre l'obiettivo di effettuare un'analisi comparativa degli esiti di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

interventi di stenting carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale, tenendo in considerazione parametri legati non solo alla percentuale di stenosi ed alla presenza o assenza di sintomi, ma anche, e fondamentalmente, a quelli relativi alla composizione della placca ed ai fattori di rischio, e quindi alla gravità del paziente.

In questo contesto, un particolare fattore di rischio emerso da recenti indagini è la presenza di agenti infettivi con tropismo verso la placca stessa. Infatti, l'infiammazione che ne consegue può portare alla destabilizzazione della placca e a complicazioni trombotiche ed eventi acuti quali ictus ed infarti. *Chlamydia pneumoniae* (CP) è sicuramente il maggior candidato in quanto la sua presenza è stata dimostrata nelle placche ateromatosiche. L'ipotesi più probabile è che CP induca una risposta immunitaria pro-infiammatoria e cross-reattiva con antigeni tissutali, e sulla chaperonina *heat shock protein 60* (HSP60) ricadono i maggiori sospetti. Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS ha dimostrato, con diversi studi pubblicati, l'esistenza di una diretta correlazione tra la risposta umorale e cellulare all'HSP60 ricombinante di CP ed eventi infiammatori sistemici dovuti all'infezione della placca ed all'infiltrazione con linfociti T specifici per antigeni di CP. L'obiettivo principale del programma di questo gruppo è, quindi, quello di monitorare il titolo anticorpale (IgM, IgG e IgA) anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP nei pazienti sottoposti a stenting carotideo (prima, dopo i 30 giorni dallo stenting e ad 1 anno di distanza) per fornire un quadro chiaro sullo stato infiammatorio generale e sul tipo d'infezione da CP, ove presente, prima e dopo lo stenting carotideo.

La metodologia applicata per misurare il titolo anticorpale anti-CP sarà la microimmunofluorescenza (MIF, metodica *gold standard*) ed useremo kit commerciali, mentre per il dosaggio anti-HSP60 useremo la metodica ELISA messa a punto nel nostro laboratorio, dove verrà utilizzata la nostra proteina ricombinante HSP60 di CP.

Il RISC-2, inoltre, entra a far parte di un progetto avviato dal Ministero della Salute per la misura di outcome dei servizi sanitari. In particolare il Ministero della Salute, 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 affidato all'ISS la conduzione di un progetto denominato "Misura dell'Outcome" che ha lo scopo di introdurre nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN), attraverso il nuovo sistema informativo sanitario, procedure e metodi di misura sistematica dell'outcome di servizi sanitari, interventi, prestazioni, patologie.

L'obiettivo del progetto Misura dell'Outcome è quello di 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 delineate e ai diversi possibili destinatari ed utilizzatori dell'informazione prodotta.

Il progetto Misura dell'Outcome, pur non configurandosi come applicazione di ricerca sperimentale, mira a contenere ed integrare i risultati di esperienze di ricerca epidemiologica analitica, che forniscono le evidenze scientifiche metodologiche per la sua realizzazione. In questo senso, il RISC-2 potrebbe fornire un importante contributo scientifico all'introduzione della misura sistematica degli esiti nel SSN.

Si è stabilita quindi una stretta collaborazione tra l'ISS, capofila e responsabile scientifico del progetto Misura dell'Outcome ed il progetto RISC-2, sia nella fase di disegno e conduzione dello studio che nella fase di analisi e discussione dei risultati.

Endpoint

Gli endpoint dello studio sono:

- esiti peri- e postprocedurali: complicanze neurologiche (attacco ischemico transitorio, ictus) e/o decesso che si verificano entro 48 h dall'intervento;
- esiti neurologici (attacco ischemico transitorio, ictus) e/o decesso che si verificano entro 30 giorni dalla procedura;
- per un sottocampione di pazienti, monitoraggio del titolo anticorpale anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP prima, dopo 30 giorni e ad 1 anno dalla procedura.

Centro di Coordinamento

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS (CNESPS), congiuntamente al gruppo di lavoro del RISC, fungerà da Centro di Coordinamento, al fine di garantire l'indipendenza dell'operazione. Il Dipartimento di Epidemiologia della ASL RME collaborerà con l'ISS per mettere a disposizione competenze maturate nella conduzione di precedenti studi di valutazione di esito.

Comitato Scientifico

Viene istituito un Comitato Scientifico del progetto con funzione di supervisione tecnico-scientifica e consulenza.

I compiti del Comitato Scientifico, che sarà completamente autonomo e disgiunto dal Consiglio Direttivo, sono quelli di esercitare il controllo generale dello studio, delle modalità di accesso all'archivio dei dati, della loro gestione e analisi. Inoltre il Comitato Scientifico sarà l'organo che autorizzerà la diffusione dei risultati sia attraverso le pubblicazioni scientifiche che attraverso canali divulgativi diversi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Esso sarà costituito da 1 rappresentante del Consiglio Direttivo, da 3 membri dell'ISS, dai 4 rappresentanti delle Società Scientifiche coinvolte, da 2 esperti nominati dall'ISS, dal responsabile della raccolta dati e da un segretario, senza diritto di voto, per redigere i verbali degli incontri. Il Comitato Scientifico si riunirà ordinariamente (ogni 3 mesi) per valutare l'andamento dello studio e se necessario anche in via straordinaria.

Centri partecipanti

All'avvio dello studio RISC-2 verrà effettuato un censimento di tutte le strutture italiane, pubbliche e private, che eseguono procedure di stenting carotideo. Tali strutture verranno contattate, mediante invio di lettera di presentazione del registro alle rispettive Direzioni Sanitarie, per richiedere formale adesione allo studio ed accettazione del protocollo. Tale adesione verrà esplicitata attraverso la firma della lettera di invito a partecipare. I Centri potranno decidere di aderire al registro entro 1 anno dalla data di inizio del registro e quindi della raccolta dati.

Il responsabile di ciascuna struttura designerà il medico incaricato della raccolta dati ed un eventuale sostituto (nominativi e riferimenti da comunicare al Centro di raccolta dati e al Centro di Coordinamento).

Centro di raccolta dati

Il Centro di raccolta dati avrà sede presso l'Università Milano-Bicocca - Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva con sede in Via Cadore 48, 20052 Monza (MI) e verrà gestito da personale esperto nella gestione di banche dati con competenze in campo clinico.

Materiali e metodi

Selezione dei Centri

Le strutture che vogliano partecipare al RISC-2 devono:

- inviare una lettera per l'adesione formale allo studio RISC-2, indicando esplicitamente la condivisione del presente protocollo, la data di inizio di arruolamento dei pazienti e specificando un referente per la raccolta dati ed un eventuale sostituto (vedi sezione "Centri partecipanti");
- avere al proprio interno un team specializzato sulla procedura di stenting carotideo;
- attenersi alle linee guida, ove esistenti, indicate in merito dalla Società Scientifica della propria disciplina;
- impegnarsi ad inviare le schede di dimissione ospedaliera (SDO) relative ai pazienti sottoposti alla procedura di stenting carotideo dalla data di inizio della raccolta dati e, periodicamente, il file (completo di anagrafica) delle SDO relativo a tutti i ricoveri prodotti nella struttura partecipante nel periodo relativo alla partecipazione.

Ogni Centro partecipante al RISC-2 si impegna ad arruolare pazienti per almeno 6 mesi consecutivi.

I Centri partecipanti avranno piena libertà sulla scelta dei seguenti parametri:

- utilizzazione o meno di protezione cerebrale e tipo di protezione,
- tipo di stent,
- tipo di accesso per la procedura.

L'arruolamento dei Centri, con l'invio della lettera di adesione, avverrà a partire da ottobre 2005.

La raccolta dati per lo studio RISC-2 inizierà ufficialmente dal mese di febbraio 2006 e durerà 2 anni.

Selezione dei pazienti

Faranno parte del RISC-2 tutti i pazienti sottoposti a procedura di stenting carotideo nei Centri che aderiscono allo studio dal momento dell'arruolamento del Centro. I codici ICD-9-CM, necessari per la validazione dei dati, sono i seguenti: 39.50 e 39.90 per la procedura in presenza di codice di diagnosi 433.1x.

Ai fini di un'analitica raccolta dei dati ed un'attenta analisi della procedura viene suggerito di sottoporre il paziente a:

- esecuzione di esame tomografico computerizzato o risonanza magnetica cerebrale prima della procedura,
- esecuzione di esame angiografico preprocedurale con pose intracraniche,
- identificazione della tipologia e delle caratteristiche della placca.

In un campione di 200 pazienti (diversificati per fattori di rischio e tipo di placca) scelti in maniera casuale tra i Centri partecipanti, verrà eseguito un prelievo ematico preprocedurale, a distanza di 30 giorni e ad 1 anno dall'intervento di stenting carotideo per monitorare il titolo anticorpale (IgM, IgG e IgA) anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP (protocollo allegato).

Database

Per l'arruolamento, la raccolta dei dati pre- e postprocedurali, il follow-up e l'eventuale segnalazione di anomalie di arruolamento, il Consiglio Direttivo, avvalendosi di una società di consulenza specializzata nel settore, ha proceduto alla realizzazione di un database per la raccolta e la gestione dei dati che costituiscono il registro in oggetto gestibile per via telematica sul sito www.risc2.unimib.org con accesso autorizzato tramite password.

Nella preparazione delle schede del *data form* si è fatto in modo di essere concisi ma essenziali concordando che le schede RISC-2 debbano contenere il minor numero possibile di variabili pur tenendo conto, allo stesso tempo, degli standard per il riconoscimento scientifico internazionale e per una corretta analisi dei dati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Per facilitare il più agevole accesso del registro nell'ambito scientifico internazionale, si è convenuto che i moduli siano in lingua inglese.

Tale supporto informatico permette un'efficace raccolta dati in quanto strutturato in modo semplice e facilmente utilizzabile dai medici partecipanti al RISC-2.

Al fine di indirizzare l'utente all'utilizzo del software RISC-2 in modo essenzialmente pratico guidandolo passo dopo passo nell'esecuzione di tutte le sue funzionalità, verranno eseguiti, periodicamente, dei corsi pratici durante i quali verranno simulati dei casi analizzando in modo analitico le singole schede.

Durante la progettazione si è posta particolare attenzione ai seguenti aspetti:
- semplicità e praticità di utilizzo,
- privacy dei dati,
- prevenzione di possibili errori di compilazione,
- verifica dei tempi di immissione dei dati,
- segnalazione della mancata compilazione dei campi obbligatori.

Questi aspetti, ritenuti di grandissima importanza, sono stati ampiamente sviluppati, introducendo numerosi meccanismi di controllo ed allarme al fine di segnalare qualsiasi incongruenza con i meccanismi di raccolta dei dati definiti per il RISC-2.

Il Consiglio Direttivo, relativamente alla modulistica per il consenso informato, ha deciso di utilizzare per la procedura il modulo standard dell'ospedale di appartenenza mentre, per il reclutamento, la realizzazione di un secondo modulo nel quale verrà spiegato al paziente il registro di cui farà parte, la procedura a cui verrà sottoposto e verrà chiesta la sua disponibilità per un follow-up di 30 giorni. Per il sottocampione di pazienti scelto per il monitoraggio del titolo anticorpale anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP il follow-up si concluderà ad 1 anno dalla procedura.

Arruolamento dei pazienti

Tutti i pazienti sottoposti alla procedura (vedi paragrafo "Selezione dei pazienti") devono essere arruolati; i pazienti che eseguono la procedura ma che non danno il consenso per la partecipazione al registro vanno segnalati al Centro di raccolta dati compilando ed inviando l'apposito modulo *(Error Detection)* via fax. È preferibile arruolare il paziente al registro prima di sottoporlo alla procedura e comunque non più tardi di 3 giorni dalla procedura; l'arruolamento avverrà direttamente per via telematica attraverso il sito dedicato (di cui sopra) al quale ciascun Centro arruolato accederà con UserID e password personale.

Raccolta dei dati clinici del paziente e relativi alla procedura

Le schede relative ai dati clinici del paziente devono essere compilate e trasmesse al Centro di raccolta dati nei 7 giorni seguenti alla procedura e sono inerenti a:
- fattori di rischio,
- pregresse o attuali patologie cardiologiche,
- esame neurologico ed indagini strumentali cerebrali,
- valutazione della tipologia della placca carotidea e del grado di stenosi all'esame eco-color Doppler,
- dati relativi alla procedura,
- dati relativi alle complicanze tecniche e neurologiche periprocedurali.

La metodologia applicata per misurare il titolo anticorpale anti-CP sarà la MIF (metodica *gold standard*) e verranno utilizzati kit commerciali, mentre per il dosaggio anti-HSP60 verrà usata la metodica ELISA messa a punto nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS, e verrà utilizzata la proteina ricombinante HSP60 di CP.

Ogni Centro partecipante si impegna altresì ad inviare la scheda SDO relativa al paziente e, periodicamente (al massimo ogni 6 mesi), il file (completo di anagrafica) delle SDO relativo a tutti i ricoveri prodotti nella struttura partecipante, nel periodo relativo alla partecipazione al registro. 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 le procedure di *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* associato 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.

La raccolta di tutte le SDO consentirà inoltre 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 identificherà le SDO, relative ad ogni paziente ammesso nello studio, prodotte nei 12 mesi che precedono il ricovero indice e nei 12 mesi che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

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.

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

Raccolta dei dati sullo stato clinico neurologico
I dati clinici del paziente durante il periodo peri- e post-operatorio saranno inerenti ad informazioni rilevate con:
- esame clinico neurologico postprocedurale con eventuale segnalazione di complicanze,
- esame eco-color Doppler ed eventuale esame tomografico computerizzato.

Raccolta dei dati relativi al follow-up
Oltre alla raccolta di dati procedurali, i pazienti arruolati nel registro devono essere sottoposti ad un follow-up, comprendente un esame clinico neurologico ed un esame eco-color Doppler, a distanza di 30 giorni dalla procedura.

Diverse sono le modalità di follow-up ovvero il paziente può essere visitato direttamente dal Centro che ha eseguito la procedura oppure essere contattato telefonicamente ed invitato a produrre copia della documentazione relativa alla visita di controllo eseguita presso un'altra struttura.

I dati relativi al follow-up devono essere trasmessi preferibilmente entro 7 giorni dalla data di ogni controllo programmato al Centro di raccolta dati utilizzando l'apposita scheda. Vengono accettati come allegati tutti i documenti (relazioni cliniche, referti di esami strumentali, referti di procedure terapeutiche, ecc.) che riportino dati relativi a complicanze e/o procedure secondarie correlate alla procedura di stenting carotideo.

Ciascun Centro è responsabile della raccolta dati per il follow-up. Per facilitare le varie operazioni di follow-up viene consigliato l'utilizzo di tabelle informatiche schematizzate riportanti i dati identificativi del paziente, la data della procedura e la data di follow-up. Viene inoltre consigliata l'esecuzione dei vari follow-up in giorni settimanali dedicati in modo da poter portare a termine la compilazione e l'invio della scheda evitando la perdita dei dati.

Comunicazioni relative al paziente
La mancata esecuzione della procedura o il mancato arruolamento, per non consenso, va giustificata e comunicata tempestivamente via fax, su apposito modulo *(Error Detection)*, al centro raccolta dati.

L'uscita del paziente da follow-up va giustificata e comunicata tempestivamente via fax, sul modulo di follow-up nella parte descritta come *"Lost to follow-up"*, al Centro di raccolta dati.

Monitoraggio clinico

Il monitoraggio clinico verrà eseguito da personale qualificato ed incaricato dall'ISS e seguirà due diverse metodologie:
1) in ciascun Centro verrà selezionato, con procedura casuale, un campione di schede per valutare la precisione nella compilazione (confrontando i dati immessi con quelli originali provenienti dalle relative cartelle cliniche);
2) attraverso un controllo sistematico delle SDO e dei DRG, verrà periodicamente valutata la completezza della trasmissione dei dati nei singoli Centri, per assicurare che tutti gli interventi effettuati nel periodo di osservazione e rispondenti ai criteri di eleggibilità siano stati inclusi nello studio.

Analisi dei dati

La gestione e l'analisi dei dati contenuti nell'archivio centralizzato verrà effettuata dal Centro di Coordinamento dell'ISS secondo modalità concordate con il Comitato Scientifico. Le analisi dei dati saranno utilizzate per la produzione dei rapporti periodici e di pubblicazioni scientifiche.

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.),
- categorie professionali (chirurghi vascolari, cardiologi, neuroradiologi, ecc.),
- utilizzo o meno di protezione cerebrale,
- livello socio-economico dei pazienti,
- materiali usati per la procedura.

Saranno inoltre considerati fattori che potrebbero agire come confondenti e/o modificatori di effetto. Verranno quindi valutati diversi modelli di *risk adjustment* nel confronto tra tassi.

Si procederà alla costruzione di diversi tipi di indicatori (tassi grezzi, tassi attesi, tassi aggiustati per rischio).

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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

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.

Solo dopo aver verificato la stabilità delle stime legata al numero degli eventi registrati sarà possibile considerare un'eventuale analisi comparativa delle strutture.

Una valutazione preliminare dei volumi di stenting carotidei (da SDO 2002) e degli esiti a breve termine (30 giorni) individua le complicanze neurologiche intraprocedurali e le restenosi a 30 giorni dalla procedura come gli endpoint più idonei a tale analisi.

Discussione dei risultati

I dati parziali dello studio verranno discussi in ambito di Comitato Scientifico e periodicamente riferiti durante gli abituali incontri con i Centri partecipanti al registro.

I dati grezzi aggiornati a cadenza trimestrale verranno resi disponibili sul sito web, secondo modalità da stabilire.

Divulgazione dei risultati

I risultati parziali e finali del registro verranno trasmessi ai singoli Centri e la loro diffusione verrà resa pubblica con la partecipazione a conferenze, meeting nazionali ed internazionali e con la stesura di lavori scientifici.

Le pubblicazioni scientifiche riguarderanno i risultati prodotti in relazione agli obiettivi specifici del protocollo dello studio e dovranno essere approvate dal Comitato Scientifico che ne determinerà anche la priorità.

Ulteriori proposte di analisi relative a obiettivi non esplicitamente dichiarati nel protocollo dovranno essere preventivamente discusse e approvate dal Comitato Scientifico.

La diffusione dei risultati attraverso canali diversi dalla pubblicazione scientifica, potrà avvenire solo previa autorizzazione del Comitato Scientifico che ne valuterà sia i contenuti che la forma divulgativa.

Resta, comunque, confermata la stretta collaborazione tra RISC-2 e il progetto Mattoni del SSN, il contributo che RISC-2 fornirà alla validazione delle informazioni reperibili nei sistemi informativi correnti e gli obiettivi indipendenti del progetto Mattoni che sono quelli di definire, misurare, valutare e pubblicare indicatori di outcome.

Risorse

I Centri partecipanti allo studio RISC-2, le Società Scientifiche e l'ISS parteciperanno allo studio con proprie risorse. L'ISS potrebbe disporre di "fondi di facilitazione" per coprire i costi di personale da arruolare *ad hoc* per lo studio, le spese di missioni per il personale ISS e per i membri del Comitato Scientifico, i costi del controllo di qualità e dell'analisi dei dati.

Conclusioni

Gli studi di outcome servono a migliorare la qualità delle prestazioni offerte e a garantire al cittadino in maniera equa una prestazione qualitativamente adeguata; quindi gli utenti dei risultati sono le stesse istituzioni sanitarie pubbliche e private ed i medici in particolare.

Il CNESPS dell'ISS può fungere da coordinatore di una rete nazionale garantendo l'indipendenza dell'operazione.

Consiglio Direttivo

Il Consiglio Direttivo, che riveste funzioni amministrative, consultive e propositive, è composto da medici promotori del registro.

Prof. Giorgio M. Biasi
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare
A.O. San Gerardo dei Tintori
Via G. Donizetti, 106
20052 Monza (MI)

Dr. Alberto Cremonesi
Villa Maria Cecilia Hospital
Via Corriera, 1
48010 Cotignola (RA)

Prof. Luigi Inglese
Servizio di Emodinamica e Radiologia Vascolare
Istituto Policlinico San Donato Milanese
Via Morandi, 30
20097 San Donato Milanese (MI)

Aziende partecipanti e loro rappresentanti

Le aziende produttrici di stent, tramite i loro rappresentanti, fanno parte integrante del Consiglio Direttivo senza diritto di voto. La loro funzione è anche quella di partecipare direttamente alla vita del RISC-2 fornendo tutte le informazioni in loro possesso in merito all'utilizzo e diffusione di dispositivi.

Sono state coinvolte tutte le aziende produttrici di stent al fine di garantire imparzialità, trasparenza e serietà al registro; tali aziende non influiscono in nessun modo sull'elaborazione, sullo studio e sul trattamento dei dati raccolti dal RISC-2.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Società coinvolte e loro rappresentanti

Lo studio è caratterizzato dal coinvolgimento di tutti gli specialisti che operano nel settore e dal patrocinio di tutte le Società Scientifiche che li rappresentano: Società Italiana di Chirurgia Vascolare (SICVE), Radiologia (SIRM), Neuroradiologia (AINR) e Cardiologia Invasiva (GISE) che si sono impegnate a stabilire e condividere linee guida del progetto sia cliniche che organizzative.

Bibliografia

- Halm EA, Hannan EL, Rojas M, et al. Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2005; 42: 420-8.
- Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS, et al, for the CREST. Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting: experience from the lead-in phase of CREST. J Vasc Surg 2004; 40: 952-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Allegato 1

LETTERA DI ADESIONE AL PROGETTO RISC-2

Il sottoscritto _____

Tel. _____ Fax: _____

E-mail: _____

Responsabile del Centro _____

Indirizzo _____

aderisce |__| **non aderisce** |__|

al "Progetto RISC" (***Registro Italiano Stenting Carotideo per l'analisi dei risultati a breve e lungo termine***)

In caso di risposta affermativa

Le persone di riferimento designate alla raccolta dati saranno:

Nome _____ Cognome _____

Tel. _____ Fax: _____

E-mail: _____

Nome _____ Cognome _____

Tel. _____ Fax: _____

E-mail: _____

Il responsabile del Centro:

AUTORIZZA il RISC ad acquisire e conservare copia dei dati clinici relativi ai pazienti trattati con stenting carotideo;

CONSENTE fin da ora che i dati del proprio Centro siano elaborati per analisi di outcome e per valutazioni sulla qualità dell'assistenza secondo i criteri previsti dal protocollo dello studio RISC-2;

SI IMPEGNA all'invio dei dati e del file riguardante le SDO prodotte dal Centro come specificato nel protocollo.

Il responsabile dichiara inoltre che il numero di procedure eseguite alla data di inizio della partecipazione al registro è di |_____|

La raccolta dei dati inizierà presumibilmente il giorno |__|__| |__||__| |__|__|__|__|

Firma _____

Rispedire compilato a: Dr. Gaetano Deleo
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva, Università Milano-Bicocca
Via Cadore, 48 - 20052 Monza (MI) - Tel. 333.3390868, Fax: 02.64488234, E-mail: risc@unimib.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Allegato 2

MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO*

Centro di Riferimento _____

Nome del Paziente _____ Data _____

Lei è stato invitato a prendere parte ad uno studio clinico che comprenderà molti pazienti in tutta Italia. È estremamente importante che lei comprenda le seguenti informazioni generali.
La sua partecipazione allo studio è assolutamente volontaria. Lei può decidere in qualsiasi momento di ritirarsi dallo studio, senza che ciò comporti alcun danno o perdita di benefici che le sono peraltro garantiti. Lei può trarre, oppure no, direttamente dei vantaggi dalla partecipazione allo studio. Sappia, tuttavia, che la sua partecipazione può comportare un beneficio ad altri dall'aumento delle conoscenze.

Con questo modulo, intendiamo metterla al corrente della natura dello studio, delle procedure che le saranno attuate per il trattamento della sua malattia e dei potenziali rischi o benefici ai quali potrà andare incontro. La invitiamo a porre al suo medico personale o ai medici della struttura presso cui è ricoverato tutte le domande che ritenga opportune in modo da ottenere una soddisfacente spiegazione. Questo è uno studio nazionale al quale partecipano decine di Centri altamente qualificati in tutta Italia e si svolge sotto l'egida delle Società Scientifiche nazionali delle specialità interessate.
Durante il corso di questo studio, possono esser scoperti dati significativi. Questi dati le saranno resi noti, e lei potrà decidere se ritenere di continuare a partecipare allo studio oppure no.

1. Natura dello studio
I suoi medici curanti hanno scoperto che una delle sue arterie carotidi (le carotidi sono dei vasi sanguigni, posti nel collo, che portano il sangue al suo cervello) è affetta da un significativo restringimento. Tale restringimento può essere trattato tramite la chirurgia, oppure tramite la tecnica chiamata di impianto di stent. In questo studio, l'impianto dello stent può avvenire con l'utilizzazione associata di un sistema di protezione cerebrale, allo scopo di prevenire una potenziale embolizzazione cerebrale durante la procedura.
Lei ed il suo medico curante avete deciso che il suo restringimento arterioso sarà trattato con l'impianto dello stent. Questa procedura viene attuata per la prevenzione dell'ictus. Durante la procedura può essere introdotto un sistema di protezione cerebrale per prevenire la migrazione di materiale situato all'interno dell'arteria. Lo stent è una specie di impalcatura di metallo, elastica, montata su un catetere e ricoperta da una camicia retrattile che la mantiene in sede mentre viene posizionata nella carotide.
Retraendo la camicia, lo stent viene liberato e si espande da solo. Appena rilasciato, lo stent si posiziona contro la parete dell'arteria in modo da bloccare i depositi di grasso sulla parete e prevenire la loro rottura, con possibilità di ictus. Una volta che lo stent è stato posizionato, il materiale eventualmente mobilizzato durante la procedura e catturato dal sistema di protezione cerebrale viene rimosso. Infine, anche tutto il sistema che è servito all'inserimento dello stent viene estratto. In un periodo compreso tra le 3 e le 4 settimane, si forma una superficie interna, nell'arteria, che ricopre lo stent. Lo stent diventa pertanto una parte permanente della sua arteria.

*Il presente modulo costituisce la traduzione in italiano del testo adottato dallo studio americano denominato CARESS. La sua utilizzazione è stata gentilmente autorizzata anche allo scopo di confrontare i risultati clinici dei due studi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Lo scopo di questo studio è di verificare la sicurezza e l'efficacia dell'uso del sistema di stent, nell'arteria carotide, ma anche di studiare la composizione della placca che ne provoca il restringimento.
In questo contesto, un particolare fattore di rischio emerso da recenti indagini è la presenza di agenti infettivi con tropismo verso la placca stessa. In questo caso, l'infiammazione che ne consegue può portare alla destabilizzazione della placca e a complicazioni trombotiche ed eventi acuti quali ictus ed infarti. *Chlamydia pneumoniae* (CP) è sicuramente uno tra i più importanti candidati in quanto la sua presenza è stata dimostrata più volte nelle placche ateromatosiche. L'ipotesi più probabile è che CP induca una risposta immunitaria pro-infiammatoria e cross-reattiva con antigeni tissutali. L'obiettivo è, pertanto, di monitorare il titolo anticorpale (IgM, IgG e IgA) anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP in un campione di pazienti sottoposti a stenting carotideo (prima, dopo i 30 giorni dallo stenting e ad 1 anno di distanza) per fornire un quadro chiaro sullo stato infiammatorio generale e sul tipo di infezione da CP, ove presente, prima e dopo lo stenting carotideo.

2. Se decidesse di prendere parte allo studio, la procedura sarà la seguente:
Per sistemare uno stent nella sua carotide, le verrà introdotto un piccolo catetere in un'arteria all'inguine o al collo, attraverso una breve incisione.
Con l'uso di un apparecchio ai raggi X, un sistema di protezione cerebrale potrà essere introdotto e fatto avanzare nella sua carotide fino a sorpassare il punto in cui sarà sistemato lo stent. Lo scopo di questa manovra è di catturare frustoli della placca nella carotide che potrebbero viaggiare al cervello. Il catetere portante lo stent sulla punta verrà ora introdotto e fatto risalire sino alla zona interessata dalla placca nella sua carotide. A questo punto, lo stent verrà rilasciato, previa dilatazione dell'arteria con un piccolo palloncino, oppure no, a seconda delle diverse situazioni anatomiche. Una volta rilasciato lo stent, si potranno rendere necessarie addizionali dilatazioni con lo stesso palloncino. Alla fine della procedura, verrà estratto il catetere con il palloncino e l'eventuale sistema di protezione.
Dopo la procedura, le verrà richiesto di seguire alcune prescrizioni mediche con farmaci atti alla prevenzione della trombosi sanguigna. Eventualmente le potrà essere richiesto di prendere anche altri farmaci. Deve comunque programmare di passare almeno un giorno e una notte in ospedale.
Dovrà poi essere visto a controllo a distanza di 1 mese dalla procedura, con visita medica e, eventualmente, con controllo eco-Doppler. L'esame eco-Doppler consiste nel posizionare una sonda sulla cute del collo in prossimità della carotide trattata, e consente di vedere l'immagine della sua carotide tramite la trasmissione di ultrasuoni. In questo modo si possono tenere costantemente sotto controllo le condizioni della sua carotide. In occasione delle visite di controllo, le verranno fatte domande su eventuali sintomi e verrà compilato un questionario.

3. Si possono verificare i seguenti inconvenienti e le seguenti complicanze:
I rischi associati con la procedura dell'applicazione dello stent sono: un ictus minore (i sintomi non rimangono oltre i 30 giorni), un ictus permanente, la morte, reazioni allergiche al mezzo di contrasto o altri farmaci, insufficienza renale, infezioni, occlusione dell'arteria di accesso all'inguine che dovrà essere trattata chirurgicamente, necessità di trasfusioni di sangue, ipotensione e disturbi del ritmo cardiaco.
Lei sarà trattato con antiaggreganti che sono dei fluidificanti che possono anche causare sanguinamenti. In circa l'1 o 2% della popolazione, gli antiaggreganti hanno provocato la diminuzione del numero dei globuli bianchi del sangue con conseguenti gravi infezioni e, molto raramente, la morte. In genere, il numero dei globuli bianchi ritorna ai valori normali appena viene sospeso il trattamento con antiaggreganti. Effetti collaterali che possono verificarsi con il trattamento antiaggregante sono: sanguinamento (che può essere modesto, importante o anche rischioso per la vita), una riduzione del numero delle piastrine (le cellule deputate alla coagulazione del sangue). Se queste complicanze dovessero verificarsi, o si rendesse necessario un trattamento chirurgico, potrebbe essere necessaria una trasfusione di sangue o di piastrine.
Anche se la procedura di applicazione dello stent sarà seguita da successo, potrebbe verificarsi, nei 12 mesi successivi, un nuovo restringimento della carotide.
Altri rischi, la natura dei quali è sconosciuta, possono infine eventualmente verificarsi.

4. Benefici dalla partecipazione allo studio
Nessun beneficio dalla partecipazione allo studio le può essere garantito. Tuttavia vantaggi possono derivarne per l'umanità, anche se non per lei personalmente. I vantaggi per l'umanità derivano dall'analisi dei dati di questo studio che consentirà di migliorare in generale il trattamento della malattia carotidea con l'impianto dello stent.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

5. Se lei decidesse di non partecipare allo studio
La sua eventuale decisione di non entrare a far parte dello studio, o anche a parte di esso, non influenzerà in alcun modo il suo rapporto con i suoi medici curanti. Potrà comunque beneficiare dei dati che potranno emergere dallo studio grazie all'adesione di altri pazienti.

6. Riservatezza dei dati
Tutte le informazioni raccolte durante lo studio rimarranno assolutamente riservate. Nessun dato che la riguardi sarà notificato senza il suo personale consenso.
Con il suo consenso, i suoi dati di laboratorio, immagini, radiografie potranno eventualmente essere pubblicati. I dati clinici dei pazienti inclusi nello studio saranno conservati in osservanza delle leggi vigenti e potranno essere a disposizione di organismi qualificati quali il Ministero della Salute.

7. Risultati dello studio
Verrà costituita una Commissione formata da personale medico e non che a cadenze regolari si riunirà per discutere e approvare la continuazione dello studio sia dal punto di vista scientifico che etico. Qualsiasi informazione, che potrebbe influenzare la sua decisione di continuare o meno a far parte dello studio, le verrà prontamente comunicata.
I risultati statistici e collettivi potranno essere archiviati in banche dati su supporto magnetico, mantenuti e utilizzati per essere analizzati in forma anonima a fini di studio, ricerca e pubblicazione scientifica.

8. Trattamenti alternativi
Oltre alla procedura di impianto di stent, il trattamento della malattia della carotide si basa sull'intervento chirurgico e la terapia medica che consiste nella somministrazione di farmaci e nella correzione dei fattori di rischio. Se non desiderasse entrare a far parte dello studio, può optare per la chirurgia o il trattamento medico.

9. Donne in età fertile
Le donne in età fertile sono escluse dallo studio.

10. Risvolti economici dello studio
Questo studio sviluppa anche un'analisi di economia sanitaria in modo da valutare i costi della procedura di applicazione di uno stent carotideo. Le autorità sanitarie locali e regionali potrebbero avere accesso ai suoi dati clinici.

11. Costi per il paziente
La sua partecipazione a questo studio non comporta per lei alcun compenso né costi aggiuntivi.

12. Problemi o richiesta di ulteriori informazioni
In qualsiasi momento potrà rivolgersi liberamente al suo medico per informazioni inerenti al suo stato di salute o ai suoi diritti come partecipante allo studio, o infine per problemi che dovessero verificarsi in relazione allo studio stesso

13. Diritti del paziente
Mi è riconosciuto il diritto di conoscenza, cancellazione, rettifica, aggiornamento, integrazione e opposizione al trattamento dei dati stessi, secondo quanto previsto dall'art. 8 della legge 196/2003.

14. Consenso del paziente allo studio
La mia partecipazione a questo studio è completamente volontaria. Confermo di aver letto attentamente e compreso il contenuto di questo modulo di cui me ne è stata consegnata copia.

Firma del Paziente _____ Data _____ Ora _____

Firma di un Testimone _____ Data _____ Ora _____

Firma del Medico _____ Data _____ Ora _____

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Certifico di aver analizzato il contenuto di questo modulo di consenso informato e delle spiegazioni relative a rischi e benefici noti della ricerca. Il paziente ha avuto l'opportunità di porre domande o esprimere perplessità e ottenere risposte da personale competente e autorizzato.

Il Medico responsabile del Centro_____ Data _____ Ora _____

Consenso al prelievo di sangue per i pazienti selezionati nello studio CP
Relativamente allo studio della composizione della placca ed alla possibile presenza di agenti infettivi con tropismo verso la placca stessa, consento di essere sottoposto ad un prelievo di sangue prima, dopo 30 giorni dallo stenting e ad 1 anno di distanza.

Firma del Paziente _____ Data _____ Ora _____

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Allegato 3

MODULO DI AUTORIZZAZIONE AL MONITORAGGIO CLINICO

La Direzione Sanitaria del Centro _____

_____

Indirizzo _____ N. _____

Città _____

Tel. _____ Fax: _____

E-mail: _____

AUTORIZZA

Il personale qualificato incaricato dall'Istituto Superiore di Sanità a prendere visione delle cartelle cliniche e di eventuali tabulati, o qualunque altro registro, nei quali siano riportate le procedure di stenting carotideo effettuate presso questo Centro. Tale autorizzazione resta subordinata al pieno rispetto della riservatezza e dell'anonimato dei pazienti secondo le vigenti normative.

Firma e Timbro della Direzione Sanitaria

_____

Rispedire compilato a: Dr. Gaetano Deleo
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva, Università Milano-Bicocca
Via Cadore, 48 - 20052 Monza (MI)
Tel. 333.3390868, Fax: 02.64488234, E-mail: risc@unimib.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Allegato 4

GUIDA ALLA COMPILAZIONE DEL DATABASE RISC 2

La compilazione delle due schede del database e della scheda del follow-up è stata resa rapida e semplice dalla rimozione di campi descrittivi e dall'introduzione di caselle e menu a tendina; al tempo stesso, per ottenere la completezza dei dati, è stata introdotta, per la quasi totalità delle variabili, l'obbligatorietà della compilazione.

Qui di seguito analizzeremo tutte le variabili presenti nel database dando la definizione generale di alcune al fine di una univoca interpretazione delle stesse.

L'arruolamento del paziente inizia dall'inserimento dei dati anagrafici, comprendendo il comune di nascita, il comune di residenza ed il codice fiscale, e dai dati relativi al ricovero quali il numero di cartella clinica, la data del ricovero, la data della procedura, il nome del medico incaricato della procedura, il nome del medico compilatore ed il nome del medico esecutore dell'eco-color Doppler.

Successivamente verranno inseriti i dati relativi ai fattori di rischio quali la presenza di familiarità per patologie cardiovascolari, il fumo, l'ipertensione, la presenza o meno di diabete e/o dislipidemia.

A tal proposito si ricorda che viene definito:
• *iperteso* il paziente i cui valori pressori superano i 140 mmHg di sistolica e i 90 mmHg di diastolica, oppure con valori normali di pressione arteriosa ma in trattamento con farmaci antipertensivi;
• *diabetico* il paziente che presenta, in almeno due misurazioni successive nell'arco di 1 settimana, la glicemia a digiuno ≥126 mg/dl o è sottoposta a trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina oppure presenta storia clinica personale di diabete;
• *dislipidemico* il paziente che presenta valori di colesterolemia totale >200 mg/dl e/o valori di trigliceridemia >250 mg/dl, oppure in trattamento con farmaci ipolipidemizzanti.
Verranno successivamente inseriti i dati anamnestici relativi alla presenza o meno di sintomi cardiaci dei quali si riportano le definizioni:
• *angina:* sindrome clinica dovuta ad ischemia del miocardio che caratteristicamente produce una sensazione di dolore precordiale, a carattere compressivo e costrittivo, tipicamente precipitata dallo sforzo ed alleviata dal riposo o dall'assunzione di nitroglicerina per via sublinguale;
• *infarto miocardico:* necrosi ischemica derivante di solito dalla brusca riduzione del flusso ematico coronarico in un determinato distretto miocardico, documentata con esami strumentali quali ECG, ecocardiogramma, ecc.;
• *cardiopatia embolica:* patologie cardiache che condizionano la formazione di trombosi endocavitaria causa di verosimile invio embolico (cardiomiopatia dilatativi, mixoma atriale, disturbi del ritmo) documentate con esami strumentali.

Di seguito verranno inseriti i dati relativi a pregresse procedure chirurgiche o endovascolari a livello cardiaco (angioplastica, bypass aortocoronarico), alla presenza o meno di pregresso ictus emorragico, alla presenza di arteriopatia obliterante degli arti inferiori rilevati all'esame obiettivo o con esami strumentali. Dovranno essere inoltre indicate eventuali procedure endovascolari o chirurgiche a livello carotideo specificandone la lateralità, l'assunzione di farmaci antiaggreganti (acido acetilsalicilico, ticlopidina, clopidogrel, ecc.), la presenza di sintomi neurologici (amaurosi, attacco ischemico transitorio, RIND, ictus) specificandone la lateralità.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

A tal proposito si ricordano alcune definizioni:
• *amaurosi* si intende un deficit totale o parziale del campo visivo di durata variabile;
• *TIA* si intende l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata <24 h;
• *RIND* si intende l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, reversibile entro un tempo variabile fra 1 e 3 settimane senza evidenti segni di ischemia all'esame tomografico computerizzato o risonanza magnetica nucleare;
• *minor stroke* si intende l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale delle funzioni cerebrali di durata >24 h con esiti di minima o nessuna compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana con esiti di ischemia all'esame tomografico computerizzato o risonanza magnetica nucleare;
• *major stroke* si intende l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali di durata >24 h o ad esito infausto, con compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale con esiti di ischemia all'esame tomografico computerizzato o risonanza magnetica nucleare.

Si procederà successivamente alla compilazione dei dati relativi agli esami strumentali quali:
• *TC, RMN,* ecc., specificandone la positività per lesioni ischemiche e la lateralità;
• *angiografia* specificando il grado di stenosi a livello carotidea, la presenza di lesioni a livello delle arterie vertebrali e di quelle intracraniche;
• *eco-color Doppler* specificando il grado di stenosi delle lesioni a livello carotideo, facendo riferimento alle linee guida della Società Italiana di Diagnostica Vascolare (Procedure Operative per Indagini Diagnostiche Vascolari. Revisione 2004 - Parte I. Bollettino della Società Italiana di Diagnostica Vascolare Anno VIII - N. 23-24 - Agosto 2003 - Dicembre 2003), il tipo di placca, facendo riferimento alla classificazione internazionale riportata in originale qui di seguito:
- *Type 1* was a uniformly echolucent plaque;
- *Type 2* was predominantly echolucent plaques with less than 50% echogenic areas;
- *Type 3* was predominantly echogenic plaques with less than 50% echolucent areas;
- *Type 4* was uniformly echogenic plaques;
- *Type 5* was plaques that could not be classified because of heavy calcification and acoustic shadows.

Successivamente verranno descritti i dati procedurali ed in particolare il tipo di anestesia, il lato trattato, il tipo di accesso, il diametro dell'introduttore usato, i dati riguardanti i materiali (introduttori, guide, palloni, sistemi di protezione, stent, ecc.), l'utilizzo di farmaci quali eparina ed atropina indicandone la quantità usata.

Dovrà essere indicato l'eventuale utilizzo di farmaci trombolitici, il verificarsi delle complicanze tecniche descritte nel menu a tendina e l'eventuale stenosi residua a carico della carotide trattata, evidenziata all'esame angiografico postprocedurale.

Verranno di seguito descritte le eventuali complicanze neurologiche postprocedurali, verificatesi prima della dimissione, descrivendone la tipologia, la lateralità e nei casi di morte indicandone la data. Inoltre dovrà essere eseguito prima della dimissione un esame eco-color Doppler di controllo riportandone il risultato. Infine dovrà essere indicata la prescrizione di terapia antiaggregante domiciliare specificando l'eventuale utilizzo di due farmaci contemporaneamente.

Ad 1 mese dalla procedura dovrà essere eseguito un controllo che comprende un esame clinico ed un eco-color Doppler. Nell'apposita scheda dovranno essere riportati i dati relativi al verificarsi di complicanze neurologiche, descrivendone la tipologia e la lateralità, ed il risultato dell'eco-color Doppler descrivendo l'eventuale percentuale di stenosi a livello carotideo, lo stato delle arterie vertebrali e l'eventuale restenosi.

La raccolta dei dati descritti sopra verrà ulteriormente semplificata dalla fornitura di una scheda semplificativa che potrà essere compilata durante la degenza o alla dimissione del paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Allegato 5

SOTTOPROGETTO CHLAMYDIA PNEUMONIAE

(Monitoraggio del titolo anticorpale anti-*C. pneumoniae* e anti-HSP60 ricombinante di *C. pneumoniae* prima, dopo 30 giorni e ad 1 anno dalla procedura di stenting carotideo)

PROTOCOLLO OPERATIVO

Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

Università Milano-Bicocca
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva
U.O. di Chirurgia Vascolare
A.O. San Gerardo
Via G. Donizetti, 106
20052 Monza (MI)

Razionale e obiettivi generali

Il Registro Italiano Stenting Carotideo (RISC) è stato proposto da specialisti di diverse discipline che si occupano del trattamento delle lesioni della biforcazione della carotide per la prevenzione dell'ictus.
Il RISC-2 si pone i seguenti obiettivi:
• monitorare le procedure di stenting carotideo sul territorio nazionale;
• descrivere e analizzare gli esiti della procedura di stenting carotideo, in termini di complicanze neurologiche e di mortalità, utilizzando indicatori grezzi e aggiustati per la gravità dei pazienti;
• confrontare gli esiti di questa procedura con quelli della procedura chirurgica di tromboarteriectomia in base a dati disponibili in letteratura;
• registrare l'impatto che i sistemi di protezione, dove impiegati, hanno sulla riduzione del rischio in relazione anche alla tipologia della placca;
• effettuare un'analisi comparativa degli esiti di stenting carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale, tenendo in considerazione parametri legati non solo alla percentuale di stenosi ed alla presenza o assenza di sintomi, ma anche, e fondamentalmente, a quelli relativi alla composizione della placca ed ai fattori di rischio, e quindi alla gravità del paziente.
In questo contesto, un particolare fattore di rischio emerso da recenti indagini è la presenza di agenti infettivi con tropismo verso le varie componenti cellulari della placca e capaci di destabilizzarla, provocando quindi complicazioni trombotiche ed eventi acuti quali ictus ed infarti. *Chlamydia pneumoniae* (CP) è sicuramente il maggior candidato in quanto la sua presenza è stata dimostrata consistentemente nelle placche ateromatosiche. L'ipotesi più probabile è che CP induca una risposta immunitaria pro-infiammatoria e cross-reattiva con antigeni tissutali, e i maggiori sospetti ricadono sulla chaperonina *heat shock protein 60* (HSP60).

Studio dei fattori di rischio infettivi

Ricerche condotte nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS, in collaborazione con vari altri Centri nazionali ed internazionali, hanno dimostrato l'esistenza di una diretta correla-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

zione tra la risposta umorale e cellulare all'HSP60 ricombinante di CP ed eventi infiammatori sistemici dovuti all'infezione della placca e all'infiltrazione con linfociti T citotossici specifici per antigeni di CP. È stata inoltre quantizzata in placche carotidee e coronariche la carica infettante di CP e la sua correlazione con i parametri immunologici ed infiammatori, in maniera indipendente dagli usuali fattori di rischio cardio- e cerebrovascolare. Non ci sono tuttavia studi che dimostrino una modulazione della presenza di CP e delle associate risposte umorali e cellulari dopo gli interventi di stenting carotideo. Lo studio RISC-2 costituisce un'importante occasione per verificare questo assunto.

Obiettivo

• Monitorare il titolo anticorpale (IgM, IgG e IgA) anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP nei pazienti sottoposti a stenting carotideo per fornire un quadro chiaro sullo stato infiammatorio generale e sul tipo di infezione da CP, ove presente, prima e dopo lo stenting carotideo.
• Dosare le proteine di fase acuta (proteina C-reattiva, pentraxina, ecc.) per una correlazione con i più classici parametri infiammatori.

Ipotesi specifiche

1. Nella popolazione in studio presumibilmente la proporzione di soggetti positivi ad anticorpi anti-CP, prima di sottoporsi ad intervento di stenting carotideo, è stimabile tra il 60% e l'80%. Considerando la condizione più conservativa (p = 60%), ci si può ragionevolmente aspettare che, di questi soggetti, circa il 10% (p_0) sia positivo anche all'anti-HSP60 ricombinante di CP. Dopo intervento di stent, l'ipotesi è che potrebbe aumentare l'attività infiammatoria e quindi aumentare (raddoppiare) la proporzione dei soggetti positivi all'anti-HSP60 ricombinante di CP arrivando ad una proporzione del 20% (p_1); questo reperto, o differenze ancora più grandi di quelle ipotizzate, confermerebbe l'ipotesi di partenza (aumento dell'attività infiammatoria).
Per verificare tale ipotesi con una significatività (alfa) pari a 0.05 ed una potenza dello studio (beta) del 70% si rende necessario l'arruolamento di almeno 300 pazienti.

2. Per quanto riguarda invece il titolo anticorpale nella popolazione in studio, prima che essa venga sottoposta ad intervento di stenting, è ragionevole supporre che il suo valore sia distribuito normalmente con un valore medio di 0.5 ± 0.1. La variazione necessaria a supportare l'ipotesi di partenza (aumento dell'attività infiammatoria dopo intervento di stent) è che dopo l'intervento si osservi una variazione in ciascun individuo della popolazione in studio del proprio titolo anticorpale (raddoppio). L'eventuale variazione verrà verificata per ciascuno degli anticorpi in studio (IgM, IgG, IgA).
La numerosità preventivata al punto 1 (n = 300) è sufficiente per rispondere anche a questo secondo quesito.

Endpoint dello studio

In un sottocampione di 300 pazienti, monitoraggio del titolo anticorpale anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP prima, dopo 30 giorni e ad 1 anno dalla procedura.

Protocollo operativo

Selezione dei Centri

Verranno selezionati 5 Centri per lo studio dei fattori di rischio infettivi (CP).

Criteri di selezione dei Centri

• Disponibilità e possibilità di partecipazione allo studio.
• Stratificazione geografica.

Centri attualmente disponibili

- Chirurgia Vascolare Ospedale San Gerardo di Monza
- Ospedale S. Andrea, Università di Roma, II Facoltà, Roma
- Azienda Ospedaliera Senese - Le Scotte di Siena
- U.O. di Chirurgia Vascolare, Ospedale degli infermi di Rimini
- Radiologia Vascolare, Ospedale Molinette di Torino
- Emodinamica, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania
- U.O. di Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze
- Centro Cuore Morgagni di Catania

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

Centro di riferimento per la raccolta dei campioni biologici
A.O. San Gerardo di Monza

Arruolamento
Ciascuno degli 8 Centri partecipanti allo studio CP si impegna ad arruolare consecutivamente 40 pazienti candidati ad una procedura di stenting carotideo. Per ciascuno di essi verrà eseguito un prelievo ematico preprocedurale, uno a distanza di 30 giorni e uno ad 1 anno dall'intervento di stenting carotideo per monitorare il titolo anticorpale (IgM, IgG e IgA) anti-CP e anti-HSP60 ricombinante di CP.

Criteri di selezione dei pazienti
• Non si terrà conto dell'età e del sesso e dell'attitudine al fumo.
• Stagionalità: 20 pazienti saranno arruolati nei mesi freddi (periodo novembre-febbraio), 20 pazienti saranno arruolati nei mesi caldi (periodo giugno-settembre)

Consenso informato
I pazienti verranno arruolati previa sottoscrizione del consenso informato (Allegato).

Prelievo
Ai pazienti verranno effettuati tre prelievi ematici (prima, dopo 30 giorni e ad 1 anno dalla procedura di stenting carotideo).
Il prelievo ematico (in doppio: una provetta per la preparazione del siero, una provetta per la preparazione delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) con il metodo del gradiente Ficoll) sarà di almeno 10 ml ed effettuato da vena periferica in pazienti a digiuno e con astinenza dal fumo di almeno 12 h preprelievo.

Invio dei campioni
Ogni campione dovrà essere conservato tra 2-8° e inviato refrigerato al centro di riferimento (A.O. San Gerardo di Monza) entro 12 h dal prelievo mediante corriere espresso.

Trattamento e conservazione dei campioni
Tutti i campioni saranno processati presso il Laboratorio di Medicina Molecolare dell'Università Milano-Bicocca/A.O. San Gerardo di Monza, secondo metodiche standard per la preparazione del siero e delle PBMC.
I campioni di siero saranno aliquotati e conservati a -80°; le PBMC saranno aliquotate e conservate in azoto liquido.
I campioni saranno poi inviati al Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS che effettuerà le analisi immunologiche

Metodologia specifica per i campioni biologici
• Misurazione del titolo anticorpale anti-CP: microimmunofluorescenza (MIF), metodica *gold standard*. Saranno utilizzati kit commerciali con lettura operatore-indipendente.
• Dosaggio anticorpi anti-HSP60: metodica ELISA messa a punto nel Laboratorio ISS, dove verrà utilizzata la proteina ricombinante HSP60 di CP.

Esami clinici e di laboratorio
Per tutti i soggetti che, oltre a sottoporsi a procedura di stenting carotideo, entrano a far parte dello studio CP, dovrà essere compilato il consueto questionario RISC-2 ed effettuati 3 prelievi di sangue (prima, dopo 30 giorni e dopo 1 anno dalla procedura).
A questo, verrà aggiunta la registrazione della colesterolemia totale ed LDL, presumibilmente già valutata dal Centro, nonché dell'eventuale presenza di "infezioni respiratorie croniche" come bronchite cronica, enfisema e asma.
Queste ultime informazioni dovranno essere riportate su apposito questionario, allegato al presente protocollo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

SOTTOPROGETTO CHLAMYDIA PNEUMONIAE

(Monitoraggio del titolo anticorpale anti-*C. pneumoniae* e anti-HSP60 ricombinante di *C. pneumoniae* prima, dopo 30 giorni e ad 1 anno dalla procedura di stenting carotideo)

QUESTIONARIO VARIABILI AGGIUNTIVE

Colesterolemia totale: _____ mg/dl **Colesterolemia LDL:** _____ mg/dl

Infezioni respiratorie croniche: SI |__| NO |__|

Bronchite cronica |__|

Enfisema |__|

Asma |__|

Definizioni

- **Colesterolemia totale e LDL** misurata a digiuno ed espressa in mg/dl (milligrammi/decilitro).
- **Bronchite cronica:** La *bronchite cronica* è un'eccessiva secrezione di muco tracheobronchiale, sufficiente ad indurre tosse con espettorato per almeno 3 mesi all'anno per 2 anni consecutivi.
- **Enfisema:** condizione caratterizzata dall'aumento del contenuto d'aria nei polmoni dovuto a una dilatazione e a una distruzione degli alveoli documentata ad una radiografia del torace.
- **Asma:** malattia infiammatoria dei bronchi caratterizzata da **crisi di dispnee** (disagio respiratorio). Il paziente è asmatico se in trattamento con farmaci broncodilatatori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.53.68 Mon, 29 Apr 2024, 15:13:14

PROTOCOLLO PER LA PREPARAZIONE DEL SIERO

1. Prelevare 15 ml di sangue venoso periferico in provette con il tappo di colore giallo.
2. Lasciare il sangue prelevato nelle provette per 1 h a 37°C oppure a +4°C *overnight*.
3. Separare il siero dal coagulo.
4. Centrifugare il siero prelevato a 2000 × g × 20 min a 25°C.
5. Prelevare il siero surnatante facendo attenzione a non aspirare il pellett di emazie.
6. È possibile ripetere il passaggio 5 sul pellett rimanente per una migliore resa.
7. Il siero collezionato deve essere scomplementato con trattamento a 56°C × 30 min e quindi aliquotato e conservato a -20°C in provette eppendorf (1 ml per provetta).
8. Il siero deve essere conservato a -20°C o se possibile a -80°C fino al momento della spedizione.
9. Raccolti i campioni per singoli gruppi, come da protocollo, i Centri riceveranno istruzioni per la spedizione.