

PIANO FORMATIVO-

Prof. Cosmi

Supporto all'arruolamento dei pazienti eleggibili per lo studio **START2–Registry: SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTRY** Studio osservazionale prospettico per la raccolta ed analisi dei risultati clinici registrati in pazienti trattati con anticoagulanti o antitrombotici

-
- Gestione di electronic Clinical Research Forms (eCRF) e relativo controllo di qualità dei dati clinici
- Collaborazione alla validazione delle eCRF
- Supporto al follow-up dei pazienti
- Supporto alla gestione, conduzione e monitoraggio dello studio nel rispetto degli standard qualitativi internazionali, dei principi di etica e delle normative vigenti, attraverso
 - gestione della modulistica di registrazione/arruolamento dei pazienti
 - gestione dei rapporti sullo stato di avanzamento/chiusura dello studio
 - gestione della documentazione di supporto
- Supporto alla pianificazione e organizzazione di riunioni tra i ricercatori coinvolti nello studio

22-11-23

Prof.ssa B. Cosmi

Benedetta Cosmi

PROTOCOLLO STUDIO

START2–Registry: SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTRY

Studio osservazionale prospettico per la raccolta ed analisi dei risultati clinici registrati in pazienti trattati con anticoagulanti o antitrombotici

Centro Coordinatore

U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Via Albertoni, 15 40138 Bologna

Sperimentatore Principale

Prof.ssa Benilde Cosmi

U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Via Albertoni, 15 40138 Bologna

Tel 051 2142483/2301 051 6362517 E-mail benilde.cosmi@unibo.it

n°269/2016/O/Oss/AOUBo

BACKGROUND E RAZIONALE

Sebbene manchino numeri certi, i cittadini italiani che seguono un trattamento cronico con anticoagulanti orali di vecchia generazione (antivitamina K) sono stimati intorno ad 1 milione. A questi devono essere aggiunti quanti sono in terapia con uno dei nuovi anticoagulanti orali diretti non-antivitamina K, e quanti ricevono un trattamento prolungato con anticoagulanti parenterali (eparine a basso peso molecolare, non frazionata o fondaparinux). Infine del tutto ignoto, ma sicuramente superiore al numero di quanti in terapia anticoagulante, è il numero di quelli in terapia antitrombotica cronica con farmaci antiaggreganti piastrinici. Queste terapie sono molto efficaci dal punto di vista clinico, ma anche associate ad un rilevante rischio emorragico e/o di fallimento della terapia stessa. L'argomento riguarda quindi aspetti di grande importanza sia per i singoli pazienti, al fine di garantire loro la necessaria efficacia e sicurezza della terapia, ma anche per il sistema sanitario al fine di proporre la scelta più idonea circa il tipo di trattamento, la sua durata, come evitare le complicanze, come selezionare i pazienti, e così via. Questi argomenti hanno un rilevante impatto scientifico, con un potenziale, considerevole risvolto pratico per i pazienti ed anche, spesso, per i loro familiari (1-4).

SCOPO GENERALE E OBIETTIVI

Lo "START2-Registry" è uno studio osservazionale prospettico, basato sulla osservazione e registrazione dei dati relativi a pazienti trattati con farmaci anticoagulanti e/o antitrombotici e dei risultati clinici ed eventuali complicanze osservate nel corso e dopo il trattamento adottato. Lo scopo generale è quello di contribuire al miglioramento dei trattamenti anticoagulanti e antitrombotici mediante l'analisi della registrazione prospettica dei dati di pazienti trattati raccolti da centri clinici o singoli professionisti coinvolti nella gestione di pazienti.

Lo studio ha scopo esclusivamente osservazionale al fine di costituire la base materiale per studi clinici collaborativi, facilitandone la programmazione e l'esecuzione; esso non ha lo scopo di influenzare il trattamento dei singoli pazienti inclusi.

Obiettivi

- a) Raccogliere prospetticamente, mediante rete informatica e in modo anonimo, informazioni sulla storia di pazienti trattati con farmaci anticoagulanti o antitrombotici, per dare ai medici strumenti idonei a valutare l'efficacia e la sicurezza di diverse opzioni di trattamento ed aumentare l'efficacia di questi trattamenti diminuendo le complicanze emorragiche.
- b) Aumentare le nostre conoscenze sul rapporto rischi/benefici dei diversi farmaci anticoagulanti e/o antitrombotici e delle diverse opzioni circa il tipo e la durata del trattamento.
- c) Raccogliere informazioni circa l'attitudine dei medici italiani relativamente alla decisione sull'indicazione al trattamento anticoagulante, sua durata e scelta del farmaco, ecc

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, di coorte, multicentrico, nazionale, senza alcuna finalità commerciale (no profit). La durata prevista dello studio è di 6 anni (rinnovabili), con presunta data d'inizio nel febbraio 2017. È previsto un periodo di arruolamento della durata 4 anni e almeno 2 anni di follow-up per ciascun paziente.

Sono eleggibili per lo studio i pazienti che ricevono o che sono in procinto di ricevere o riprendere un trattamento con farmaci anticoagulanti o antitrombotici e che soddisfano i criteri di inclusione. Lo sperimentatore, dopo aver raccolto il consenso informato del paziente, provvede a immettere in una scheda raccolta dati su un database informatico le informazioni richieste (data di nascita, sesso, dati clinici e dati relativi al trattamento).

Le informazioni inserite saranno conservate nel database, sito presso un server dell'Azienda Ospedaliero Universitaria del S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Ad ogni paziente verrà assegnato un codice unico identificativo, per garantirne l'anonimato.

Lo sperimentatore del centro deve mantenere e custodire la corrispondenza tra le generalità del singolo paziente inserito e il suo codice identificativo.

Verranno registrati tutti gli eventi verificatisi durante il follow-up.

Una Commissione Aggiudicatrice valuterà le emorragie maggiori e gli eventi tromboembolici maggiori.

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO

Data prevista per l'inizio dello studio (arruolamento del primo soggetto): 1 Febbraio 2017

Data ultima di arruolamento prevista dal protocollo 1 Febbraio 2025

Data prevista per la fine dello studio (ultima visita dell'ultimo soggetto): 1 Febbraio 2027

Luoghi di conduzione dello studio

Luoghi di conduzione dello studio

Lo studio ha l'obiettivo di analizzare quanto accade nella vita reale, pertanto i centri partecipanti possono essere rappresentati da centri clinici, o singoli professionisti coinvolti nel trattamento di pazienti anticoagulati o in terapia con antitrombotici, attivi nel territorio nazionale.

Popolazione in studio

Criteri di inclusione:

Soggetti:

- con almeno 18 anni
- che siano in trattamento (o in procinto di iniziare o riprendere trattamento) con farmaci anticoagulanti o antitrombotici, indipendentemente dal sesso, età, indicazione clinica al trattamento, farmaco impiegato, patologia associata, altri farmaci concomitanti, eventi clinici pregressi
- che siano disponibili ad un follow-up prolungato
- che siano idonei a dare e che abbiano dato il consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

Soggetti:

- con età < 18
- che partecipano a studi clinici di fase II o III
- non idonei a dare o non danno consenso informato
- non disponibilità ad un monitoraggio costante presso i centri arruolanti

La fonte dei dati consiste nei programmi informatici attivi nei centri partecipanti che servono per gestire pazienti anticoagulati e dai quali dati anonimi vengo accumulati nel database centrale. In assenza di un locale programma informatico, il partecipante potrà collegarsi via web e con un proprio account al programma informatico Simple-START idoneo alla raccolta di dati in modalità anonima.

Esiti dello Studio

Endpoint principali dello studio:

- efficacia protettiva dei trattamenti (durante il trattamento o successivamente alla sua sospensione), registrando gli eventi tromboembolici venosi o arteriosi (incluso ictus, infarto miocardico, embolie arteriose periferiche) occorsi durante il trattamento e dopo la sua sospensione.
- sicurezza dei trattamenti, relativamente al verificarsi di complicanze emorragiche o di altra natura: emorragie maggiori, emorragie non-maggiori ma clinicamente rilevanti, emorragie minori; eventuale comparsa di altre manifestazioni morbose.

Endpoint secondari

- analisi delle caratteristiche dei diversi possibili trattamenti (test per il monitoraggio, dosaggi, frequenza dei controlli, ecc.)

SOTTOSTUDIO ONCO START

Introduzione sottostudio ONCO START: È sempre più frequente nella pratica clinica dover gestire la terapia anticoagulante in pazienti affetti da neoplasie. Questi pazienti rappresentano un sottogruppo ad alto rischio di complicanze, sia trombotiche che emorragiche, legate alla neoplasia stessa ed anche ai concomitanti trattamenti, quali chirurgia, chemioterapia e radioterapia. La presenza di una neoplasia condiziona quindi significativamente la storia clinica e la qualità di vita del paziente che si deve sottoporre a trattamenti spesso invasivi che necessitano di ricovero in ambito ospedaliero. Il tromboembolismo venoso (TEV) nel paziente oncologico ha importanti conseguenze: costituisce la seconda causa di morte di questi pazienti, ne aumenta la morbilità, aumenta il rischio di complicanze durante la terapia anticoagulante, porta ad un ritardo nelle terapie tumorali e ad un aumento dei costi assistenziali. Esiste uno stretto rapporto tra il cancro e TEV: i pazienti oncologici hanno un rischio di 4-7 volte maggiore di sviluppare TEV rispetto alla popolazione non oncologica. In termini di rischio assoluto i dati di letteratura non sono univoci, variando l'incidenza di TEV dall'1 al 8% dei pazienti. Nel paziente oncologico il trattamento iniziale del TEV include l'eparina a basso peso molecolare (EBPM), l'eparina non frazionata (ENF), fondaparinux o – più recentemente - anche rivaroxaban. Per il trattamento a lungo termine (fino a 6 mesi) EBPM, edoxaban, rivaroxaban, apixaban dovrebbero essere presi in considerazione come prima opzione di trattamento rispetto ai dicumarolici (AVK). Per i pazienti con malattia oncologica attiva va valutata l'estensione del trattamento anticoagulante con periodiche rivalutazioni del rapporto rischio/beneficio. (5-10) Gli anticoagulanti orali diretti sono, inoltre, raccomandati per la trombopprofilassi dei pazienti con Fibrillazione Atriale (FA) in classe IA, tuttavia la loro sicurezza ed efficacia nei pazienti con neoplasia non è ancora ben definita (15-16). Diventa quindi particolarmente importante seguire il paziente per la gestione della terapia anticoagulante, che richiede una attenta valutazione della presenza di eventuali interazioni farmacologiche (molte delle quali non ancora note) e della frequente necessità di interruzione a causa di chirurgia o complicanze quali anemia o trombocitopenia. Inoltre, per i pazienti con malattia oncologica attiva va valutata l'estensione del trattamento anticoagulante con periodiche rivalutazioni del rapporto rischio/beneficio.

Obiettivi del sottostudio ONCO START:

Per i pazienti affetti da tromboembolismo venoso 1) descrivere le modalità di trattamento del TEV nel setting oncologico, per quanto riguarda tipo di anticoagulante utilizzato e durata del

trattamento; 2) individuare i determinanti nelle scelte del trattamento anticoagulante e della durata dello stesso (es. tipo di tumore, stadio di malattia, co-morbilità, terapie associate); 3) registrare gli eventi legati a sicurezza ed efficacia del trattamento anticoagulante scelto;

Per i pazienti affetti da Fibrillazione Atriale 1) descrivere la prevalenza dei diversi tipi di neoplasia nei pazienti affetti da FA e l'impatto sugli outcome ischemici venosi e arteriosi e sull'incidenza di sanguinamenti; 2) descrivere le modalità di trattamento anticoagulante nei pazienti affetti da FA nel setting oncologico (tipo e dosaggio di anticoagulante); 3) individuare i fattori coinvolti nella scelta del trattamento anticoagulante e della durata dello stesso con particolare riferimento alle interazioni con i trattamenti chemioterapici concomitanti e alle procedure invasive; 4) registrare gli eventi legati a sicurezza ed efficacia del trattamento anticoagulante scelto.

Popolazione nel sottostudio ONCO START:

- 1) Pazienti affetti da TEV e concomitante presenza di patologia neoplastica 2) Pazienti affetti da FA e concomitante presenza di patologia neoplastica
- 2) **Procedure sottostudio ONCO START:** Alla visita di arruolamento i dati relativi alle caratteristiche demografiche, comorbilità, terapie farmacologiche ed eventi clinici verranno registrati utilizzando la piattaforma dello START2-Registry. Oltre alla visita iniziale, i pazienti effettueranno le visite di controllo come da prassi nel centro prevedendo un contatto telefonico o visita ambulatoriale. Il periodo di follow-up terminerà a 12 mesi dall'arruolamento (è prevista una fase di estensione fino a 24 mesi su base facoltativa). Per quanto riguarda i pazienti con TEV è prevista una visita o contatto telefonico ad almeno 3 mesi dopo la eventuale sospensione della terapia anticoagulante.
- 3) **Analisi sottostudio ONCO START:** L'analisi verrà condotta sulla popolazione totale per ciascun gruppo di pazienti (pazienti con TEV e pazienti con Fibrillazione Atriale) e in sottogruppi sulla base delle diverse tipologie di neoplasia e ai diversi interventi terapeutici

Sottostudio START-HIT:

Introduzione:

La trombocitopenia indotta da eparina “Heparin-Induced Thrombocytopenia” (HIT) è una complicanza immunomediata che può verificarsi nello 0.2-2% dei pazienti trattati con eparina per più di 4 giorni con qualunque tipo di eparina e qualunque sia l’indicazione al trattamento. Nei pazienti affetti da HIT può verificarsi una trombosi generalizzata con tassi di mortalità che arrivano fino al 20%. La gestione della HIT prevede l’immediata interruzione del trattamento con eparina e l’inizio di un trattamento anticoagulante alternativo mediante l’impiego di inibitori diretti della trombina come argatroban e bivalirudina o inibitori del fattore Xa come danaparoid e fondaparinux (12-13).

Scopo del sottostudio START-HIT

Lo studio START2-Registry prevede già la raccolta della storia clinica di questa tipologia di pazienti, ma alla luce delle nuove indicazioni riguardo ai trattamenti della HIT, quale per esempio la disponibilità in Italia dei danaparoidi che permettono la gestione domiciliare dei pazienti e l’utilizzo della molecola anche nelle donne in gravidanza che abbiano indicazione al trattamento eparinico, abbiamo deciso approfondire la conoscenza sulle caratteristiche di questo tipo di pazienti e provare a valutare gli outcome a lungo termine. **Obiettivi del sottostudio START-HIT**

Il sottostudio “START-HIT” ha l’obiettivo di: a). raccogliere i casi di pazienti affetti da (HIT); b). descrivere le caratteristiche personali e cliniche prevalenti nei pazienti affetti da questa piuttosto rara ed estremamente grave patologia; c). fornire stime attuali riguardo le complicanze tromboemboliche e gli esiti clinici di questa grave patologia; d). registrare i trattamenti praticati nei pazienti affetti e i loro risultati clinici.

Variabili

Tutte le caratteristiche personali dei pazienti arruolati ed i fattori legati al trattamento sono registrati e saranno analizzati per valutare il loro ruolo sull’efficacia e sicurezza dei trattamenti.

Bias

Per evitare bias di selezione dei pazienti da inserire, i partecipanti allo studio sono chiamati ad includere consecutivamente i pazienti osservati o, in caso ciò non sia fattibile, dichiarare preliminarmente il criterio adottato per l’arruolamento (es. un giorno la settimana, una settimana il mese, ecc.).

Le definizioni di emorragia maggiore o non-maggiore ma clinicamente rilevante sono riportate in Appendice 1 nel protocollo dello studio.

Conservazione e manutenzione del Database Centrale:

Il database dello studio è centralizzato presso l’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi (Bologna), alla quale è affidata la conservazione, manutenzione e backup del database, mediante specifico contratto tra il Promotore e l’Azienda suddetta.

Esperti coinvolti nell’attività dello studio:

Esperti in epidemiologia, statistica o altra materia possono essere invitati a partecipare alle attività del Registro in forma volontaria, o mediante specifico contratto con il Promotore qualora il Promotore ritenga che il loro contributo sia utile o necessario.

Dimensione del campione

Data l’importanza e la diffusione degli studi di “real life” nel campo dei trattamenti anticoagulanti e antitrombotici, il numero di pazienti inclusi negli studi sta crescendo considerevolmente. Il precedente studio “START-Register”, appena concluso, ha raggiunto i 10.000 pazienti, tuttavia anche con questa dimensione non è stato possibile effettuare qualche comparazione tra i diversi possibili trattamenti. La dimensione del campione è fissata a 50.000 pazienti. Ai partecipanti è richiesto per rimanere attivi di includere almeno 10 pazienti ogni anno.

Procedura di arruolamento

I partecipanti attivi, proporranno la partecipazione allo studio ai soggetti trattati con anticoagulanti o antitrombotici, che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione

Procedura di follow-up

- I pazienti in terapia con anticoagulanti tradizionali (AVK) saranno seguiti secondo le usuali procedure.

- I pazienti trattati con i nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) saranno di norma rivisti o ricontattati dopo 1, 3 e 6 mesi dall’inizio della terapia e successivamente dopo 6-12 mesi (a secondo delle istruzioni prescrittive delle Regioni di appartenenza).

- I soggetti che hanno concluso il periodo di trattamento o che non si recano ai periodici controlli prestabiliti, saranno contattati telefonicamente dallo sperimentatore (o da suo delegato) per verificarne le condizioni di salute.

In generale i dati raccolti nel follow-up riguarderanno le caratteristiche della conduzione della terapia, l'assunzione regolare del farmaco, la comparsa di qualsiasi problema, e in particolare di emorragie, eventi trombotici o ricoveri ospedalieri per qualsiasi ragione e gli eventuali trattamenti intercorrenti.

Definizione di conclusione dello studio

Lo studio sarà concluso un anno dopo il raggiungimento dei 2 anni di follow-up dell'ultimo paziente arruolato. Tale periodo si ritiene necessario per l'analisi dei dati raccolti.

Raccolta dei dati

Vengono raccolti i dati anagrafici (in forma anonima) dei pazienti, data di nascita, sesso, peso, altezza e funzione renale, la storia medica pregressa, i fattori di rischio per tendenza trombotica e/o per tendenza emorragica, le abitudini di vita, il tipo di trattamento e gli eventi clinici verificatisi durante il follow-up.

Il monitor dello studio controllerà la completezza e l'appropriatezza dei dati inseriti nella scheda raccolta dati.

Procedure messe in atto per garantire la confidenzialità dei dati

I dati verranno inseriti, dallo sperimentatore, in maniera anonima sul database informatizzato, tramite attribuzione di un codice identificativo del paziente.

Il database usato è MySQL e verrà realizzato dalla ditta Softime90 Snc.

Tutti i dati anonimamente inseriti vengono registrati e conservati nel Server dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola Malpighi di Bologna

L'accesso al database è gestito tramite login e password personali.

Il sistema di sicurezza prevede che al primo accesso la password possa essere modificata; obbliga ad una lunghezza di questa di almeno 8 caratteri e prevede per essa una scadenza periodica di 3 mesi.

Ovviamente è possibile disattivare il login se ritenuto necessario dall'amministratore del sistema.

Ad ogni partecipante è data la possibilità di visualizzare solo i dati inseriti relativi ai propri pazienti.

Ogni notte viene effettuata in maniera automatica il backup dei dati.

Piano statistico

- Analisi descrittiva della popolazione inclusa e dei sottogruppi di interesse (sesso, età, indicazioni al trattamento, farmaco impiegato).

- Si analizzeranno le complicanze avvenute durante il follow-up e secondo i gruppi come sopra accennato.
- I potenziali fattori di rischio per complicanze saranno esaminati mediante analisi uni- e multivariata
- Mediante statistica di "Propensity score" sarà possibile analizzare i risultati di pazienti sufficientemente omogenei per comparare l'efficacia e rischi di trattamenti diversi.

Gestione Reazioni Avverse

Le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing).

Aspetti amministrativi

Finanziamenti dello studio

La partecipazione allo studio START2- Registry è solo su base volontaria e non è prevista alcuna forma di compenso o rimborso per gli sperimentatori.

Lo studio START2- Registry è supportato principalmente da fondi propri del Promotore. Tali fondi vanno a supportare la preparazione, il funzionamento e mantenimento di tutte le necessarie attività informatiche, attività di monitoraggio dello studio e necessità segretariali, analisi statistica dei risultati, preparazione dei report e pubblicazione dei lavori scientifici.

Considerazioni etiche

Lo studio è condotto secondo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica ed i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Lo studio è osservazionale e qualsiasi prescrizione di farmaci o di accertamenti è del tutto indipendente dallo studio. La scelta del farmaco prescritto operata dal Medico è sulla base del suo giudizio clinico nel contesto della pratica clinica quotidiana ed è indipendente dalla decisione di inserire il paziente nello studio.

I Partecipanti devono rivolgersi al locale Comitato Etico per ottenere l'autorizzazione a partecipare allo studio e i pazienti devono essere inseriti previo ottenimento del consenso informato.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

Tutti i pazienti saranno invitati a partecipare volontariamente allo studio. Ad essi saranno spiegati lo scopo e le procedure dello studio. Al paziente sarà, inoltre, data la possibilità di porre domande chiarificatrici e di ricevere risposte soddisfacenti e chiare. Presa visione dell'informativa dello

studio, al paziente sarà dato tutto il tempo necessario per decidere se firmare o no il consenso informato. Nessun paziente sarà inserito nel database se non è esplicitamente dichiarato che è stato ottenuto il consenso informato.

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Ruolo del promotore e degli sperimentatori

Il Promotore e gli sperimentatori possono proporre specifiche analisi, che coinvolgono in toto o in parte i dati presenti nel database centrale. L'authorship dell'articolo deve prevedere chi ha proposto l'analisi, chi ha eseguito l'analisi dei dati, chi ha contribuito alla sua scrittura.

Proprietà dei dati

La proprietà dei dati è del Promotore dello studio START2-Registry.

Studio senza scopo di lucro

Allo START 2-Registry si applica il D.M. 30 novembre 2021, ricadendo lo studio nella definizione di studio osservazionale (Art.1, Comma 2, lettera c).

Politiche di pubblicazione

Un rapporto finale e la pubblicazione dei risultati a termine risultati dello studio saranno pubblicati entro 12 mesi dalla sua conclusione.

Report semestrali dello studio sono pubblicati e visibili nel sito web di START. I risultati sono anche presentati in occasione di convegni scientifici che coinvolgono il tema dei trattamenti anticoagulanti e antitrombotici.

Obiettivo dello studio è quello di favorire l'elaborazione e pubblicazione di studi clinici.

Bibliografia

- 1) Antonucci E, Poli D, Tosetto A, Pengo V, Tripodi A, Magrini N, Marongiu F, Palareti G; START-Register. The Italian START-Register on Anticoagulation with Focus on Atrial Fibrillation. PLoS One. 2015
- 2) Palareti G, Antonucci E, Lip GY, Testa S, Guazzaloca G, Falanga A, Pengo V, Poli D; START-Register Participants . The SAME-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. Thromb Haemost. 2016
- 3) Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Paniccia R, Paoletti O, Poli D, Palareti G; START-Laboratory Register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. Thromb Res. 2016
- 4) Testa S, Legnani C, Tripodi A, Paoletti O, Pengo V, Abbate R, Bassi L, Carraro P, Cini M, Paniccia R, Poli D, Palareti G. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients on direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. J Thromb Haemost. 2016
- 5)Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous
- 6)Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484–8.
- 7)Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632–4.
- 8) Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost 2017;117:219–30
- 9)Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer J Am Coll Cardiol. 2014;63:945-53
- 10)Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review Drug Saf. 2015;38:129-152

11)Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management.Vasc Med. 2020; 25:160-173.

12) Marcucci R, Berteotti M, Gori AM, Giusti B, Rogolino AA, Sticchi E, Liotta AA, Ageno W, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, Marietta M, Tripodi A. Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus. 2021;19:14-23.

Appendice 1 Criteri delle definizioni di emorragie maggiori

Emorragie Maggiori:

- • Fatali;
- • Sintomatiche in aree o organi critici quali: intracraniche, intraspinali, intraoculari, retroperitoneali, intrarticolari, pericardiche, o intramuscolari associate a sindrome compartimentale;

e/o

- • che causano una caduta acuta del livello di emoglobina di 20 g/l o
- • che portano alla trasfusione di due o più unità di sangue o globuli rossi concentrati.

Non-maggiore ma clinicamente rilevanti (NMCR)

Le emorragie che non soddisfano i criteri delle emorragie maggiori ma che:

- • Richiedono un intervento medico da parte di un professionista sanitaria
- • Portano a ospedalizzazione o ad un aumentato livello di cura o a una visita medica
- • Portano ad un cambiamento della dose abituale del farmaco anticoagulante o antitrombotico