SCHEDA DI SINTESI DELLA TESI

La Tesi di Dottorato in Scienze Mediche Traslazionali *"Prediction, Implications, and Management of Bleeding in Patients Undergoing Coronary Revascularisation"* nasce dal forte interesse personale del candidato verso questa tematica unito alla necessità di migliorare la cura dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea, la cui gestione rimane estremamente complessa nella pratica clinica contemporanea.

I pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione coronarica con angioplastica percutanea ed impianto di stent coronarico, infatti, sono esposti ad un elevato rischio di complicanze emorragiche dovute sia alla procedura interventistica (che prevede l'utilizzo di un accesso vascolare arterioso) che al trattamento farmacologico post-procedurale con farmaci antitrombotici (necessario per prevenire complicanze ischemiche come l'infarto del miocardio o la trombosi di stent). L'importanza delle complicanze emorragiche – e quindi della loro prevenzione – risiede nella loro elevata frequenza (colpendo circa il 10% dei casi) e nel loro significativo impatto prognostico, complicando la gestione dei pazienti, peggiorandone la qualità di vita, ed aumentandone il rischio di mortalità di circa 4 volte rispetto ai pazienti senza emorragia. Alla luce di tali considerazioni, appare evidente la necessità di sviluppare programmi di ricerca in grado di (i) avanzare le nostre conoscenze sui fattori in grado di aumentare il rischio di sanguinamento dopo angioplastica coronarica, (ii) migliorare la nostra capacità di predire il rischio di complicanze emorragiche, (iii) identificare il trattamento antitrombotico ottimale in grado di offrire un'adeguata protezione anti-ischemica minimizzando il rischio di sanguinamento, e (iv) selezionare l'accesso vascolare più sicuro per ridurre le complicanze peri-procedurali.

La presente Tesi di Dottorato ha affrontato tutte queste tematiche offrendo contributi di ricerca originali in grado di avanzare le conoscenze e le evidenze scientifiche disponibili e migliorare la cura dei pazienti. L'impatto rilevante sulla pratica clinica delle ricerche svolte nel corso del Dottorato è testimoniato dalla pubblicazione di tutti gli studi inclusi nella Tesi in riviste scientifiche indicizzate e con *peer-review*, anche in giornali di particolare prestigio ed elevato Impact Factor come *BMJ* (Impact Factor: 93.6), *European Heart Journal* (Impact Factor: 37.6), *Circulation* (Impact Factor: 35.5), *Journal of American College of Cardiology* (Impact Factor: 21.7). Inoltre, una delle ricerche incluse nella Tesi di Dottorato e di cui il candidato è *co-first author*, dal titolo *"P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials"* (BMJ. 2021 Jun 16:373:n1332), ha ricevuto un numero particolarmente elevato di citazioni (197 su Goggle Scholar) ed è stata inserita nelle più recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) a supporto delle raccomandazioni sulla terapia antitrombotica da utilizzare nei pazienti con sindrome coronarica acuta (2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes, Eur Heart J. 2023; 44:3720-3826) e sindrome coronarica cronica (2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes, Eur Heart J. 2024; 45:3415-3537). L'inserimento di questo studio nelle Linee Guida Europee ESC sottolinea l'elevata originalità della ricerca, la sua portata innovativa, il rigore metodologico, ed il rilevante impatto scientifico e clinico nel trattamento dei pazienti con malattia coronarica nella pratica clinica italiana ed europea.

L'attività di ricerca svolta nei tre anni di Dottorato è stata condotta presso la Cardiologia a Direzione Universitaria dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta (Direttore: Prof. Paolo Calabrò) ed il Dipartimento di Cardiologia dell'Inselspital, University Hospital of Bern, Università di Berna, Berna, Svizzera (Supervisor: Prof. Marco Valgimigli), presso cui il candidato ha svolto una Fellowship di Ricerca da Aprile 2018 a Giugno 2020. Le ragioni di tale Fellowship risiedono nell'importanza della collaborazione internazionale con istituzioni accademiche di riconosciuto valore e prestigio, come l'Università di Berna, per lo sviluppo di progetti di ricerca originali ed innovativi. La Tesi di Dottorato è stata inoltre valutata positivamente da due revisori ("referee") internazionali, Prof. Stephan Windecker (Chairman of the Department of Cardiology, Bern University Hospital, Svizzera) e Prof. Pascal Vranckx (Medical Director of Cardiac Critical Care Services, Hartcentrum Hasselt, Belgio), il che ha consentito il conseguimento del titolo di *Doctor Europeus*, valido a livello europeo.

La presente Tesi si struttura in cinque diverse aree tematiche, ciascuna delle quali è stata oggetto di ricerca ed approfondimento scientifico nel corso del Dottorato. Il numero totale di articoli originali pubblicati su riviste scientifiche indicizzate inclusi nella Tesi è di 14. In tutti gli studi, il coinvolgimento personale del candidato è stato significativo, con un forte impegno ed un pieno coinvolgimento in tutte le fasi della ricerca, dall'arruolamento dei pazienti, all'esecuzione delle procedure cliniche e di laboratorio previste, all'analisi ed interpretazione dei dati, ed alla scrittura e/o revisione critica del lavoro scientifico successivamente pubblicato. In tale contesto, le attività di ricerca svolte hanno determinato una profonda crescita personale e professionale del candidato.

Si riporta di seguito la sintesi dei risultati delle principali ricerche scientifiche incluse nella Tesi.

PARTE I – Bleeding risk definition, prediction, and implications

Prognostic Implications of Declining Hemoglobin Content in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. Pubblicato su: J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):375-388. Numero di citazioni (Google Scholar): 92.
Risultati principali: Lo studio ha valutato l'impatto prognostico di una riduzione dei livelli di emoglobina in 7781 pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con approccio invasivo ed angioplastica coronarica percutanea. I risultati hanno dimostrato come una riduzione dei livelli di emoglobina ≥3 g/dl, anche in assenza di emorragie evidenti, sia comune nella pratica clinica ed associata ad un aumento del rischio di mortalità a 1 anno.

Validation of high bleeding risk criteria and definition as proposed by the academic research consortium for high bleeding risk. Pubblicato su: Eur Heart J. 2020;41(38):3743-3749. Numero di citazioni (Google Scholar): 116.
Risultati principali: Questo studio ha validato l'abilità dei criteri proposti dall'Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) di identificare pazienti ad alto rischio emorragico nella pratica clinica. Lo studio ha incluso 16580 pazienti ed ha dimostrato come tutti i criteri ARC-HBR maggiori e la maggior parte di quelli minori siano in grado di identificare correttamente la presenza di un elevato rischio emorragico dopo angioplastica.

Impact of Clinical Presentation on Bleeding Risk after Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the ARC-HBR Definition. Pubblicato su: EuroIntervention. 2021;17(11):e898-e909. Numero di citazioni (Google Scholar): 56.
Risultati principali: Questo studio ha dimostrato come la presentazione clinica iniziale (acuta vs. cronica) abbia un ruolo importante nel determinare il rischio emorragico in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. Infatti, una presentazione con sindrome coronarica acuta si associava in modo indipendente ad un rischio più elevato di complicanze emorragiche rispetto ad una presentazione cronica.

Sex-Based Differences in Bleeding Risk After Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Criteria. Pubblicato su: JAHA. 2021;10(12):e021965. Numero di citazioni (Google Scholar): 33.
Risultati principali: Lo studio ha dimostrato come il sesso femminile sia un fattore predittivo indipendente per i sanguinamenti procedurali (es. dall'accesso vascolare), ma non per i sanguinamenti spontanei, in pazienti trattati con angioplastica coronarica. Inoltre, la performance dei criteri ARC-HBR per l'identificazione di un elevato rischio emorragico risultava inferiore nei pazienti di sesso femminile.

PRECISE-DAPT score for bleeding risk prediction in patients on dual or single antiplatelet regimens: insights from the GLOBAL LEADERS and GLASSY. Pubblicato su: Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8(1):28-38. Numero di citazioni (Google Scholar): 52.
Risultati principali: In questo studio è stata valutata la performance di uno score di rischio emorragico (il PRECISE-DAPT score) in due ampie popolazioni di 14928 e 7134 pazienti dagli studi clinici GLOBAL LEADERS and GLASSY. Il PRECISE-DAPT score risultava efficace nel predire i sanguinamenti clinicamente rilevanti nei pazienti trattati con doppia e singola terapia antiaggregante dopo impianto di stent coronarico e non risultava influenzato dalla presenza vs. assenza di aggiudicazione degli eventi clinici.

PARTE II – Antiplatelet therapy in patients undergoing coronary revascularization

P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. Pubblicato su: BMJ. 2021:373:n1332. Numero di citazioni (Google Scholar): 197.
Risultati principali: Questo studio rappresenta una meta-analisi a livello del paziente ed ha incluso i dati individuali di 24096 pazienti da 6 trial clinici randomizzati e controllati condotti in Europa, Nord America ed Asia. I risultati indicano come la monoterapia con farmaci antiaggreganti inibitori del recettore P2Y12 sia associata ad un rischio di eventi ischemici simile e ad un rischio eventi emorragici significativamente minore rispetto ad una doppia terapia antiaggregante. Lo studio, pubblicato su BMJ (Impact Factor: 93.6) ha avuto un notevole impatto sulla pratica clinica contemporanea, come dimostrato dall'elevato numero di citazioni ottenute e dall'inserimento in due delle più recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) come evidenza a supporto delle attuali raccomandazioni a favore della monoterapia con inibitori di P2Y12 dopo angioplastica coronarica.

Cangrelor, Tirofiban, and Chewed or Standard Prasugrel Regimens in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Primary Results of the FABOLUS-FASTER Trial. Pubblicato su: Circulation. 2020;142(5):441-454. Numero di citazioni (Google Scholar): 82.
Risultati principali: Studio clinico e di farmacodinamica che ha valutato l'effetto antiaggregante di terapie con farmaci antipiastrinici orali (prasugrel) ed a somministrazione endovenosa (tirofiban e cangrelor) in pazienti con infarto acuto del miocardio trattati con impianto di stent coronarico. In questo studio, il candidato ha partecipato direttamente all'esecuzione dei differenti test di laboratorio per l'analisi dell'effetto antiaggregante dei farmaci antipiastrinici (es. VerifyNow, Multiplate, Light Transmittance Aggregometry).

PARTE III – Anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention

Acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome undergoing invasive management treated with bivalirudin vs. unfractionated heparin: Insights from the MATRIX trial. Pubblicato su: Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021;10(10):1170-1179. Numero di citazioni (Google Scholar): 4.
Risultati principali: Lo studio ha valutato un'ampia popolazione di 7213 pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con approccio invasivo, dimostrando come il rischio di danno renale acuto non sia significativamente diverso utilizzando bivalirudina o eparina non frazionata come strategia anticoagulante procedurale.

PARTE IV – Radial versus femoral access for coronary revascularization

Prediction of radial crossover in acute coronary syndromes: derivation and validation of the MATRIX score. Pubblicato su: EuroIntervention . 2021;17(12):e971-e980. Numero di citazioni (Google Scholar): 15.
Risultati principali: In questo studio, il candidato ha sviluppato il primo score di rischio in grado di predire la probabilità che, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, si osservi un fallimento della procedura tramite accesso arterioso radiale (più sicuro e raccomandato dalle Linee Guida) e sia necessario un passaggio ("crossover") ad un accesso femorale (associato ad un maggiore rischio di complicanze). Il "MATRIX score" è attualmente utilizzato in pratica clinica e può essere calcolato attraverso un calcolatore online (https://matrixscore.org) sviluppato dal candidato con il supporto dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" e l'istituto Cardiocentro Ticino (Lugano, Svizzera).

Access-Site Crossover in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Invasive Management. Pubblicato su: JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(4):361-373. Numero di citazioni (Google Scholar): 29.
Risultati principali: In questo studio, che ha valutato i dati clinici e procedurali di 8404 pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con approccio invasivo, il passaggio ("crossover") dall'accesso radiale a quello femorale annullava il vantaggio in termini di complicanze emorragiche offerto dall'arteria radiale rispetto a quella femorale. Questi dati suggeriscono l'importanza clinica di poter predire il rischio di *crossover* dall'accesso radiale all'accesso femorale, valutazione possibile in pratica clinica utilizzando il "MATRIX score" (online: https://matrixscore.org)

Femoral Access With or Without Vascular Closure Device or Radial Access in Acute Coronary Syndrome. Pubblicato su: JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(20):2116-2118. Numero di citazioni (Google Scholar): 7.
Risultati principali: Lo studio ha valutato se l'utilizzo di sistemi di chiusura vascolare dell'arteria femorale fosse in grado di determinare una riduzione del rischio di complicanze vascolari e di sanguinamento in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea tramite accesso femorale. I risultati, ottenuti da una popolazione di 8404 pazienti, hanno dimostrato come il rischio di eventi avversi nei pazienti con accesso femorale rimanga elevato indipendentemente dall'utilizzo dei sistemi di chiusura vascolare. Inoltre, l'accesso arterioso radiale si dimostrava più sicuro dell'accesso femorale indipendentemente dalla strategia utilizzata per la chiusura dell'accesso.

CONCLUSIONI

Il programma di ricerca clinica condotto dal candidato nel corso del Dottorato di Ricerca ha portato allo sviluppo ed alla pubblicazione di numerosi lavori originali che hanno contribuito ad avanzare le conoscenze nell'ambito della valutazione e della gestione del rischio emorragico e ad innovare le strategie di terapia antitrombotica nei pazienti trattati con angioplastica coronarica percutanea ed impianto di stent coronarico. L'impatto scientifico e clinico delle ricerche svolte, ed in particolare di alcuni dei lavori pubblicati, appare rilevante considerando l'elevato numero di citazioni e l'inserimento nelle raccomandazioni delle attuali Linee Guida Europee per il trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta e cronica.