

課題名：急性冠症候群患者に対する社会医療システムと個別化治療戦略の継続的な最適化を目的とした多施設前向き長期的観察研究：REVEIL-ACS registry

A prospective long-term multi-center observational study for the timely update of optimal social medical system and individualized treatment strategy in patients with acute coronary syndrome: REVEIL-ACS registry

研究代表医師：坂田 泰史

大阪大学医学部附属病院 循環器内科

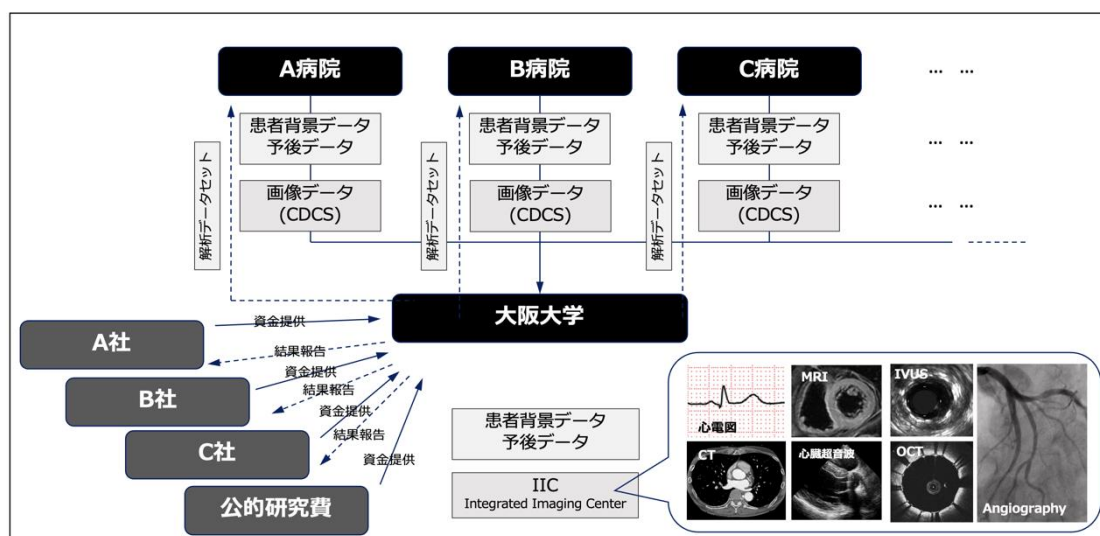
作成日：2023年11月3日

版番号：Ver. 1.02

0 概要

項目	内容
目的	<p>長期的に進化し続ける ACS (acute coronary syndrome: 急性冠症候群) 診療において、時代に合わせて最適な治療にアップデートし続けるための大規模な多施設でのデータベースを構築する。</p> <p>長期的多施設大規模データを用いて、患者背景因子、病態評価項目、予後情報などを集約的に解析することで、</p> <ol style="list-style-type: none">① 最適な侵襲的治療及び薬物療法の継続的追求② 患者因子とアウトカムの関係性の検討③ 社会・医療システムの最適化の検討④ 医療情報工学や人工知能テクノロジーの社会実装に向けた臨床データの収集 <p>等々、長期的目線で多角的な検討を行い、さらなる患者の早期診断、早期発見、予後改善につながる知見を見出すことを目的とする。</p>
対象	急性冠症候群(不安定狭心症、ST 上昇型心筋梗塞、非 ST 上昇型心筋梗塞)の診断で緊急冠動脈造影検査を行う全ての症例を対象とする。
予定参加者数	年間 1000 人程度
研究概要	<p>近年のACSの死亡率の改善には、新たなPCIデバイス開発や、新規の薬物療法など様々なイノベーションが生み出され続けていることが寄与している。このような医学的イノベーションにより我々の医療は変革を続けるが、そうやって変わりゆく医療において、最善の治療を患者に届けるためには、時代に合わせて自らの医療を省み、エビデンスを創出し続ける必要がある。この医師主導型多施設共同前向き観察研究では、大阪循環器カンファレンス (OCVC) に属する関連施設の全ACS症例を登録し、大規模なデータベースを構築することで、今後のACS診療およびOCVC研究におけるプラットフォームとする。</p>
実施予定期間	研究機関の長の許可日～ 2028 年 3 月 31 日

研究概要図



1 研究の実施体制

研究代表者

坂田 泰史
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
住所 大阪府吹田市山田丘 2-15
電話 06-6879-3631

研究事務局

外海 洋平
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
住所 大阪府吹田市山田丘 2-15
電話 06-6879-3631

解析責任者

外海 洋平
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
住所 大阪府吹田市山田丘 2-15

電話 06-6879-3631

データセンター

外海 洋平
大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学
住所 大阪府吹田市山田丘 2-15

モニタリング

観察研究のため実施しない

監査

観察研究のため実施しない

参加実施研究機関及び研究責任者

別添資料 1 に定める。

2 研究の目的及び意義

長期的に進化し続ける ACS (acute coronary syndrome: 急性冠症候群) 診療において、時代に合わせて最適な治療にアップデートし続けるための大規模な多施設でのデータベースを構築する。

長期的多施設大規模データを用いて、患者背景因子、病態評価項目、予後情報などを集約的に解析することで、

- ① 最適な侵襲的治療及び薬物療法の継続的 pursuit
- ② 患者因子とアウトカムの関係性の検討
- ③ 社会・医療システムの最適化の検討
- ④ 医療情報工学や人工知能テクノロジーの社会実装に向けた臨床データの収集

等々、長期的目線で多角的な検討を行い、さらなる患者の早期診断、早期発見、予後改善につながる知見を見出すことを目的とする。

3 背景（研究の科学的合理性の根拠）

2020年に発表されたISCHEMIA (initial invasive or conservative strategy for stable coronary artery disease)試験¹では、中等度あるいは高度の心筋虚血を有する慢性冠症候群

(chronic coronary syndrome: CCS) 患者において、初期に侵襲的血管再建術を先行させるストラテジーが、非侵襲的内科治療に比べて、心血管系有害事象を減らさないことが報告された(追跡期間中央値3.2年)。この結果により、循環器医は慢性冠症候群患者に対する侵襲的治療(経皮的冠動脈形成術 PCI: percutaneous coronary intervention)の適応について非常に慎重になっている実情がある。

一方で急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)に対しては、Primary PCIの有効性が明確に実証されている。1980年代から2000年代にかけて、急性期再灌流療法の普及とともに、院内死亡率は劇的に低下した。Primary PCIにより院内死亡率は10%未満まで低下し²、また早期の血管再建により長期的な死亡率も60%低下する³と報告されている。我々のチームが行った1998年から2014年に12000人超が登録された都市部における大規模レジストリであるOACIS研究においても、30日以内の院内死亡率は7.1%であった。⁴ 日本全国においてもPCIがACS治療の中心的役割を果たし、1995年から2019年にかけて急性心筋梗塞による死亡率は低下を続けている(人口動態統計)。しかし一方で、急性期PCIによって救命された患者の増加に伴って、心筋ダメージの後遺症を持つ陳旧性心筋梗塞患者が増加し、その後の心不全患者の増加につながると考えられる。実際に人口動態統計のデータによると1995年から2019年にかけて、心不全患者は倍以上に増加している(69.1人/10万人)。そのため、長期予後を見据えた急性期および慢性期治療の最適化は急務である。

近年のACSの死亡率の改善には、新たなPCIデバイス開発や、新規の薬物療法など様々なイノベーションが生み出され続けていることが寄与している。このような医学的イノベーションにより我々の医療は変革を続けるが、そのように変わりゆく医療において、最善の治療を患者に届けるためには、時代に合わせて自らの医療を省み、エビデンスを創出し続ける必要がある。ISCHEMIA試験で示されたように、CCSIに対するPCIに疑問が持たれる一方で、ACSに対するPCIの有効性に疑問はなく、今後の研究開発のリソースは、その方向へ集中していく可能性が高く、まだまだ改善の余地が大きい分野である。この研究では、大阪循環器カンファレンス(OCVC)に属する関連施設の全ACS症例を登録し、大規模なデータベースを構築することで、今後のACS診療およびOCVC研究におけるプラットフォームとして活用する。

4 研究の方法

4.1 研究デザイン

医師主導型多施設共同前向き観察研究

本試験は今後様々なOCVC関連施設の研究のプラットフォームとし、この観察研究とそのインフラにアドオンする形で、時代時代に即した新たな臨床研究を行う予定である。その際には、必要に応じて、新たな研究計画書を作成し、倫理委員会の承認や同意取得等も追加で行

うこととする。

4.2 対象（研究対象者の選定方針）

2023年7月から2028年3月までに研究参加機関を外来受診した（または、入院した）ACSと診断された患者で以下の適格基準を満たし、除外基準に抵触しないものを対象とする。

<適格基準>

- ・ 急性冠症候群(不安定狭心症、ST上昇型心筋梗塞、非ST上昇型心筋梗塞)の診断で緊急冠動脈造影検査を行う者
- ・ 年齢が18歳以上である者
- ・ 年に一度の定期的なフォローアップが可能な者

<除外基準>

- ・ 研究不参加の申し出があった場合
- ・ その他、研究責任者・研究分担者が不適と認めた者

予定症例数及びその設定根拠

5000例

予定参加施設のACSに対する年間PCI件数は1000症例以上を見込む。本試験では、最小限の除外基準で連続全症例の登録を行うため、年間1000症例で5年間の登録期間をもって、2028年3月までに合計5000症例以上の登録を見込む。なお、研究期間は延長される可能性があり、登録症例数もそれに伴い増加する。

また、本試験と並行して、虚血性心筋症(ischemic cardiomyopathy: ICM)を対象とするREVEIL-ICM試験を行う予定であるが、本研究に登録された患者においてREVEIL-ICMの登録基準を満たす患者は、同意取得が得られればREVEIL-ICMにも登録される。REVEIL-ICM試験についても倫理委員会の承認、機関の長の許可を得て登録が開始されるが、REVEIL-ICM試験においてはオプトアウトではなく、文書を用いた研究説明及び同意取得を行う。

4.3 観察・調査項目

別添資料2に Case Report Form (CRF)を示す。

本試験では、アップデートされ続ける ACS 診療における治療の継続的な最適化を目的とするため、観察・調査項目も継続的にアップデートを続ける。

観察スケジュール表

項目	入院時	周術期	術後・退院時	12ヶ月経過観察(±6M)	24ヶ月経過観察(±6M)	36ヶ月経過観察(±6M)	…
患者背景・既往歴	●						
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査データ	●	●	●	●	●	●	●
手技情報		●					
画像診断データ	●	●	●	●	●	●	●
薬剤状況確認	●	●	●	●	●	●	●
イベント確認		●	●	●	●	●	●

●：データ取得

4.4 評価項目

主要評価項目：3年後の主要心血管イベント

(MACCE, major adverse cardiovascular and cerebrovascular event)

全死亡、心筋梗塞、再血行再建、脳卒中、全身塞栓症、心不全再入院の複合エンドポイント)

副次評価項目：

- ・ 主要評価項目各項目の経時的発生率
- ・ 以下の臨床アウトカムの経時的発生率
 - ・ 死亡
 - ・ 心筋梗塞
 - ・ ステント血栓症
 - ・ 再血行再建
 - ・ 緊急血行再建
 - ・ 出血性イベント
 - ・ 脳卒中
 - ・ 全身塞栓症
 - ・ 虚血性心筋症(ICM)化
 - ・ 心不全入院
- ・ その他 ARC-2⁵に定義されるすべてのエンドポイント
- ・ 添付資料3に記載する全ての関連評価項目

本試験では、アップデートされ続ける ACS 診療における治療の継続的な最適化を目的とするため、評価項目も継続的にアップデートを続ける。

5 研究期間

研究機関の長の許可日 ～ 2028年3月31日

6 インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は観察研究であり、また緊急疾患を対象としており事前の同意取得が困難な状況が多いことが予測されるため、研究対象者もしくは代諾者からインフォームド・コンセントを予め得ることはできないが、研究内容について、以下の情報を、原則、大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学、及び別添資料 1 に定める参加実施研究機関のホームページにて研究対象者に公開して（オプトアウト方式）、研究対象者に拒否の機会を設ける。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用又は提供を開始する予定日
- ④ 試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤ 提供する試料・情報の取得の方法
- ⑥ 提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦ 利用する者の範囲
- ⑧ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩ ⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法
- ⑪ 外国にある者に対して試料・情報を提供する場合には、指針 1(6)イに規定する情報

ただし一部の研究参加施設においては、施設基準に則って、文書を用いた患者説明及び同意取得を行う。同施設の研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者に対して、研究内容等について、大阪大学医学部附属病院 観察研究等倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて十分に説明するとともに、研究対象者が本臨床研究への参加について検討するための十分な時間を与える。尚、研究責任医師又は研究分担医師以外の医師が、研究対象者に対して研究内容の説明および同意の取得を行う場合は、必ず研究責任医師又は研究分担医師の指示を仰ぎ、研究責任医師又は研究分担医師の確認がなされた記録を残すものとする。

説明事項は、以下のとおり。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

- ②当該研究対象者に係る研究協力機関の名称、既存試料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称並びに全ての研究責任者の氏名及び研究機関の名称
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む）及び期間
- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講ずることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由を含む。）
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- ⑫試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反、及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究により得られた結果等の取扱い
- ⑮研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）
- ⑯研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨、同意を受ける時点において想定される内容並びに実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法

7 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

オプトアウトの参加施設では該当しない

上記の一部の研究参加施設で、説明及び同意取得を行う場合は、基本的には対象者から文書でのインフォームド・コンセントを得るが、本研究は緊急疾患を対象としており事前の同意取得が困難な状況が多いことが予測されるため、そのようなケースでは代諾者のインフォームド・コンセントのみを得る。説明事項は、インフォームド・コンセントを受ける手続等の通り。

7.1 代諾者等の選定方針

配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者（未成年者を除く）、研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）

7.2 代諾者等が必要な者の研究参加が必要な理由

本研究は緊急疾患を対象としており事前の同意取得が困難な状況が多いことが予測されるため。

8 インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しないため記載省略

9 個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

研究代表者は、世界医師会ヘルシンキ宣言を遵守し、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日）（令和4年3月10日一部改正）（令和5年3月27日一部改正）」に則り、研究対象者の個人の尊重と人権を守るとともに、個人情報保護法を遵守し、患者個人情報の取り扱いに細心の注意を払って実施する。

データ収集・個人情報の保護

<データの収集および匿名化>

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、研究に参加する各施設において、診療録を閲覧する権限を持つ者が対象症例の診療録を閲覧して、観察・検査項目と評価項目に記載されているデータを収集する。また、診療録から情報を収集する際に氏名・住所等の個人情報を削除して、研究用の識別コードを付与し、対応表を作成する。データは、各研究機関の研究責任者が責任を持って管理し、個人情報を含む対応表は各研究機関で個人情報管理責任者が各研究機関の個人情報保護規定に準じて厳重に保管する。また、各患者の診療録に関しても、各施設の規定に従い保管する。

<参加実施研究機関へのデータ提供>

各研究機関間での情報の受渡しについては匿名化された情報のみを取り扱う。データを参加実施研究機関に提供する場合は、パスワードを設定してデータを保護した上で電子メール等にて配信することにより提供することとする。

＜大阪大学における情報の保管＞

個人情報を含むデータを保存するPC端末は、セキュリティワイヤーにて盗難防止装置を施すか、鍵付きの棚や引き出し等で保管される。また、関係する研究者のみがアクセスできるようにパスワード・生体認証のいずれかによるアクセス制御をおこなう。個人情報を含むデータをクラウドのファイル保存システム上に保存する場合は、大阪大学の構成員のみがアクセス可能なシステムであるICHO OneDrive上に保管し、ICHO OneDrive上の共有も関係する研究者のみに制限する。なお、USBにデータを蓄積する場合、そのUSBもパスワードロック等を施した上で、鍵付きの棚や引き出し等で保管される。また、本研究に参加する研究者は、定期的実施される大阪大学の情報セキュリティに関する研修を受講する。

10 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

・「リスク」とは、研究の実施に伴って、実際に生じるか否かが不確定な危害の可能性を指す。その危害としては、身体的・精神的な危害のほか、研究が実施されたために被るおそれがある経済的・社会的な危害が考えられる。本研究は前向き観察研究であり、通常の診療行為の範囲を超えた患者の身体的負担となる医療行為は無い。その他、精神的、経済的、社会的な危害については、特に想定されるものは無いが、本研究の情報は上記の通り研究対象者に公開して、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

・「利益」とは、研究から得られる成果や期待される恩恵を指す。研究が実施されることによって研究対象者に健康上の利益が期待される場合には、当該研究対象者個人に生じる具体的な恩恵となる。また、研究の成果は、社会的及び学術的な価値という一般的かつ有形・無形の利益となる。

11 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。研究責任者は、研究に用いられる情報等（研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究計画書、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録、他の研究機関との情報の授受の記録等を含む）については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、個人情報加工し、取り扱いに注意して行う。なお、研究期間は暫定的に2028年を予定しているが、研究延長に伴い情報の保管期間も延長しうる。

試料の保管及び廃棄の方法

本研究では生体試料を取り扱わないため記載省略。

試料・情報の授受に関する記録の作成・保管

参加実施研究機関と情報の授受を行う場合は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、上記情報の保管および廃棄の方法に従い保管する。

当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認する方法

口頭での申告あるいはメールで受け付ける方法

12 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受けるとき点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受けるとき点において想定される内容

本研究では、研究対象者のプライバシーが保全されることを前提として、この研究のために集めたデータを他の研究グループや企業への共有を含め、別の研究に利用する場合がある。現時点ではまだ計画・想定されていないが、将来的に重要な検討が必要となる場合などがそれに該当する。データの二次利用または共有が必要な場合は、研究代表医師に利用・共有の目的と方法およびプライバシーの保全について申請し、許可を得るものとする。尚、本研究の目的およびプロトコルに記載の範囲を超えての利用または共有と判断される場合には、倫理委員会へ本実施計画書を含む必要書類の変更申請を行うか、新たに他研究として実施計画等を作成し、倫理審査委員会へ申請が必要である。

13 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・ 本研究の進捗状況
- ・ 研究計画書からの逸脱
- ・ 研究計画書の変更
- ・ 研究終了の報告

14 研究の資金源等

本研究は複数の企業から資金提供を受けて実施する。資金提供者の一覧は別添資料4にまとめる。資金の提供を受けるにあたり、共同研究契約を締結する。また、本研究は長期的視野で時代に合わせた治療のアップデートを継続するために行う。従って、研究期間が長期化する可能性があり、研究開始後に新たに別の企業から資金提供を受けることもあり得るが、その際には同様に共同研究契約を締結する。また、今後、科学研究費補助金（科研費）などの公的資金の取得も目指す。

15 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する各研究機関が設置した利益相反審査委員会等の審査及び承認を受けるものとする。

16 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する。本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

17 研究により得られた結果等の取扱い

当該研究により得られる結果等の研究対象者への説明は特に予定せず、学会や学術雑誌等での公表で代替とする。当該研究により、発明等の知的財産権が生じた場合、研究代表者は、研究資金提供者に対し、必要に応じて速やかに通知を行い、その取扱いについて両者誠実に協議を行い取り決めを行う。

18 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口（遺伝カウンセリングを含む。）

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者に相談し、措置を講じる。

19 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容該当しないため記載省略

20 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は観察研究であり該当しないため記載省略

21 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は前向き観察研究であり、侵襲的治療を行うものの、日常診療を超える介入は行わない。本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合も、通常のプラクティスに沿って、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じる。

22 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は観察研究であり該当しないため記載省略

23 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しないため記載省略

24 モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

モニタリング

非介入研究であり該当しないため記載省略

監査

非介入研究であり該当しないため記載省略

25 研究計画書の承認（多機関共同研究の場合）

大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で一括審査を行い、承認を得る。

参考文献

1. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139-e596. doi: 10.1161/cir.0000000000000757
3. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife

- K, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136:1908-1919. doi: 10.1161/circulationaha.117.030798
4. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Fukunami M, Koretsune Y, Takeda H, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;92:1150-1154. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.07.021
 5. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018;137:2635-2650. doi: 10.1161/circulationaha.117.029289