

La survey THINKPAD (ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES AS A LINKED COMORBIDITY IN PATIENTS ADMITTED FOR CARDIAC REHABILITATION) DI GICR-IACPR: RAZIONALE, DISEGNO E GRUPPO DI STUDIO

ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES AS A LINKED COMORBIDITY IN PATIENTS ADMITTED FOR CARDIAC REHABILITATION (THINKPAD): RATIONALE, DESIGN, AND STUDY GROUP

Marco Ambrosetti¹, Tommaso Diaco², Oreste Febo³, Pasqualina Calisi⁴,
Giuseppe Favretto⁵, Roberto Carlon⁶, Pier Luigi Temporelli⁷

ABSTRACT: *ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES AS A LINKED COMORBIDITY IN PATIENTS ADMITTED FOR CARDIAC REHABILITATION (THINKPAD): RATIONALE, DESIGN, AND STUDY GROUP. M. Ambrosetti, T. Diaco, O. Febo, P. Calisi, G. Favretto, R. Carlon, P.L. Temporelli.*

Peripheral arterial disease (PAD) is a frequent comorbidity among patients entering cardiac rehabilitation (CR) programmes and an important source of disability and impaired prognosis. The prevalence of PAD across the wide range of conditions for CR is poorly understood, as far as its impact on drug optimization and intervention delivered.

The "ATHEROSCLEROSIS OF THE LOWER EXTREMITIES AS A LINKED COMORBIDITY IN PATIENTS ADMITTED FOR CARDIAC REHABILITATION" (THINKPAD) study was carried out by the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology (GICR-IACPR) in order to explore

PAD both as a comorbidity and a primary indication at the entry of CR. The study was a retrospective case series. In the study period (from May 1, 2012 to June 30, 2012), data on consecutive patients discharged from 17 CR units in Northern Italy were collected. Web-based electronic case report forms (e-CRF), accessible in a dedicated section of the IACPR website (www.iacpr.it), were used for data entry, and data were transferred via web to a central database. The data collection instrument was designed with a multiple choice format, with jump menus or select boxes and obligatory items. A sample size of 1,300 subjects is expected, with first data available by the end of 2012.

Keywords: *peripheral arterial disease, rehabilitation, registry.*

Monaldi Arch Chest Dis 2012; 78: 8-12.

¹ U.O. Cardiologia e Angiologia Riabilitativa, Clinica Le Terrazze, Cunardo (VA).

² Divisione di Cardiologia Riabilitativa, A.O. di Crema, Presidio Ospedaliero di Rivolta d'Adda.

³ Divisione di Cardiologia, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Istituto Scientifico di Montescano (PV).

⁴ Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Ospedale La Colletta, Arenzano (GE).

⁵ U.O. di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione s.p.a di Motta di Livenza (TV).

⁶ Divisione di Cardiologia, Ospedale di Cittadella (PD).

⁷ Divisione di Cardiologia, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Veruno (NO).

Corresponding author: Dr. Marco Ambrosetti; U.O. Cardiologia e Angiologia Riabilitativa, Clinica Le Terrazze; Via U. Foscolo 6/b, I-21035 Cunardo (VA), Italy; Tel. 0332.992111 (fax 990.074); E-mail address: m.ambrosetti@clinicaletterazze.com; marco.ambrosetti@iacpr.it

Razionale

La Cardiologia Riabilitativa e Preventiva (CRP) è ampiamente riconosciuta come il modello standard per il trattamento globale del paziente cardiovasculopatico in fase post-acuta e costituisce il modello più efficace e *cost-effective* per la implementazione di una strategia di prevenzione secondaria adeguata sul medio-lungo termine [1-4].

In Italia esiste una solida cultura cardiologica riabilitativa e GICR-IACPR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa - Italian Association for

Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, and Epidemiology) ne rappresenta la principale società scientifica di settore. Qualche numero, tratto dal censimento ISYDE 2008 [5] (Italian Survey on cardiac rEhabilitation), curato proprio da GICR-IACPR: un network di 190 centri di CRP (di cui circa il 60% collocati in strutture anche per acuti, con un rapporto pubblico/privato del 60/40%), oltre 2400 posti letto, circa 650 medici (di cui l'80% cardiologi) e una ben strutturata presenza di figure non mediche come infermieri, fisioterapisti, psicologi e dietisti.

Globalmente, all'ambito della CRP afferiscono attualmente due terzi di pazienti in esiti di intervento cardiocirurgico, un terzo di pazienti con cardiopatia ischemica stabile o con rivascolarizzazione miocardica percutanea e un terzo di pazienti con scompenso cardiaco e altre indicazioni residuali. L'età media della popolazione osservata è di 67 anni, con una percentuale di pazienti over 65 del 60% [5]. La quota di pazienti che su base nazionale affinisce direttamente in riabilitazione per AOCP arti inferiori è circa dell'1%, di poco maggiore in alcune aree (ad esempio la Lombardia e il Veneto) per la presenza di Centri di riferimento particolarmente attivi nel campo delle patologie vascolari periferiche. Al di là dell'indicazione primaria per l'avvio dell'intervento di CRP, l'arteriopatia periferica rappresenta comunque una frequente comorbilità nei pazienti osservati: nello studio ICAROS [6] infatti l'indicatore di prevalenza per "vasculopatia periferica" (generico item polidistrettuale) si attestava al 17% in un campione di oltre 1200 pazienti in esiti di angioplastica percutanea e bypass aortocoronarico.

In ambito cardiologico, è percezione comune che la presenza di arteriopatia periferica rappresenti una comorbilità sottovalutata, nell'erronea convinzione che la terapia di cardioprotezione costituisca già un valido presidio anche per il distretto vascolare periferico. Sono individuabili in particolare le seguenti criticità:

- Assenza nel paziente cardiopatico (sia cronico sia dopo evento acuto) di un'accurata mappatura anamnestica delle problematiche vascolari periferiche già presenti, in particolare per quanto riguarda la sede delle lesioni arteriose e gli interventi/procedure di rivascolarizzazione periferica già eseguiti.
- Assenza di una puntuale stadiazione clinico-strumentale della situazione angiologica, in particolare per quanto riguarda il sintomo *claudicatio intermittens* e il relativo grado di autonomia di marcia (forte indicatore, tra l'altro, di disabilità in ambito cardiologico riabilitativo).
- Assenza di un ulteriore sforzo di ottimizzazione terapeutica per il trattamento dei sintomi da insufficienza arteriosa, il rallentamento della progressione verso stadi più avanzati della malattia e il miglioramento della prognosi vascolare polidistrettuale.

In questo contesto, **ThinkPAD!** nasce come studio osservazionale con i seguenti scopi:

- 1) Valutare in un ampio campione di pazienti afferenti a programmi di CRP la prevalenza dell'AOCP arti inferiori e i rispettivi livelli di gravità, in relazione all'evento cardiaco e al profilo di rischio cardiovascolare globale.
- 2) Valutare l'attuale grado di intervento diagnostico/terapeutico/riabilitativo nel paziente cardiopatico con AOCP arti inferiori afferente a programmi di CRP e le relative aree di miglioramento.

Disegno dello studio

Il progetto **ThinkPAD!** si configura come uno studio osservazionale multicentrico di tipo *case*

series, con raccolta dati web-based, il cui disegno risponde allo scopo di descrivere puntualmente nella realtà cardiologica riabilitativa italiana, attraverso un numero rappresentativo di Centri di CRP afferenti al network GICR-IACPR, l'epidemiologia dell'AOCP arti inferiori nel paziente cardiopatico, unitamente a caratteristiche e contenuto del programma diagnostico/terapeutico/riabilitativo implementato nella vita reale. Nella conduzione della *survey* non è prevista alcuna sperimentazione di farmaci né l'esecuzione di esami diagnostici, interventi assistenziali, o trattamenti farmacologici che non siano quelli che ogni singolo cardiologo/Centro partecipante decida di eseguire seguendo le regole della normale pratica clinica ed i protocolli riabilitativi adottati dal Centro e che registrerà nel data base. I dati clinici dei pazienti non permetteranno in alcun modo la loro identificazione.

Obiettivi

Gli obiettivi primari dello studio sono:

1. definire la prevalenza dell'AOCP arti inferiori e le relative caratteristiche cliniche nei pazienti avviati a programmi di CRP, indipendentemente dalla condizione primaria cardiologica di accesso;
2. conoscere il contenuto dei programmi di CRP eventualmente focalizzati sull'AOCP arti inferiori, in termini di prestazioni diagnostiche, valutative, terapeutiche e di interventi educazionali e di attività fisica;
3. conoscere ed analizzare le terapie prescritte all'atto della dimissione dalle strutture per acuti e quelle prescritte al termine del programma di CRP, afferenti direttamente o indirettamente al campo dell'AOCP arti inferiori.

Popolazione dello studio

La popolazione della *survey* sarà costituita da tutti i pazienti dimessi consecutivamente durante il periodo di osservazione stabilito dopo un primo ciclo di CRP sia in regime degenziale che di day-hospital o ambulatoriale. L'arruolabilità dei pazienti è consentita a qualsiasi distanza dall'evento indice. Si riconoscono unicamente i seguenti criteri di esclusione:

- pazienti deceduti durante la riabilitazione o trasferiti/ospedalizzati per riacutizzazione, i cui dati non verranno raccolti, al fine di mantenere il focus elettivo dello studio sui pazienti che hanno concluso il percorso riabilitativo.
- pazienti con prognosi infausta a 1 anno per qualsiasi motivo.
- pazienti che non diano il consenso informato a partecipare.

Centri partecipanti

L'ambito dello studio è stato identificato nell'area del Nord Italia, principalmente per ragioni di fattibilità (network già collaudato, favorevole possibilità di organizzare investigator meetings con centro su Milano). Il processo di identificazione dei centri di CRP a cui è rivolto l'invito a partecipare al pro-

getto **ThinkPAD!** è avvenuto sulla base dei risultati dello studio ISYDE-2008 [5] e i criteri di selezione utilizzati sono stati i seguenti:

- contenuti del programma di riabilitazione del Centro aderenti a quanto previsto dalle Linee Guida [3].
- effettiva capacità di arruolamento del Centro, quantificata in almeno 20 pazienti giunti a conclusione del programma degenziale o ambulatoriale di CRP su base mensile.
- Documentata affidabilità in termini di *data quality* sulla base dei precedenti studi eseguiti in ambito GICR-IACPR.

Dimensione del campione attesa

Non trattandosi di studio sperimentale con trattamento attivo, non si è proceduto a formale valutazione statistica predefinita per determinare il *sample size*. Sulla base delle precedenti esperienze ISYDE [5], ICAROS [6] e SPERIMENTAZIONE DIREZIONE GENERALE SANITÀ LOMBARDIA [7, 8], si pianifica una finestra di osservazione di due mesi a carico di 17 strutture di CRP, con raggiungimento di una popolazione arruolata di circa 1300 pazienti e una quota derivata di pazienti con AOCIP di 250-300 pazienti circa, variabile in base all'effettivo dato di prevalenza riscontrato.

Raccolta dei dati

ThinkPAD! è una rilevazione retrospettiva della durata di 60 giorni che prevede una raccolta dati sui pazienti consecutivamente dimessi dopo un ciclo di riabilitazione cardiologica. Non è previsto un follow-up. I dati saranno raccolti mediante la compilazione di una scheda raccolta dati elettronica (case report form, e-CRF) per via informatica attraverso una sezione apposita del sito internet societario www.iacpr.it. L'accesso riservato alle schede elettroniche di raccolta dati mediante ID-name e password individuale sarà consentito ai singoli Ricercatori, il cui nominativo sarà comunicato dal Responsabile di ciascun Centro al Board Scientifico. Lo strumento di raccolta dati web-based consente l'immissione dei dati richiesti per ogni paziente arruolato in ogni momento dello studio, in tempo reale, con disponibilità dello strumento informatico *round-the-clock*. Le maschere di raccolta dati saranno strutturate con domande e risposte a scelta multipla preordinata e ad uscite obbligatorie, con lo scopo di categorizzare al massimo i vari *items*, riservando a ulteriori analisi di dettaglio la valutazione di situazioni meno tipiche e di infrequente osservazione. È prevista una guida on-line per la compilazione dei campi. Saranno comunque disponibili per tutta la durata dello studio help-desk informatici o telefonici per quesiti o chiarimenti di ordine tecnico o clinico. Il controllo di qualità viene affidato al Board Scientifico, che genererà le eventuali query relative a problemi di incompletezza o inconsistenza dei dati raccolti. La struttura della raccolta dati è tale da non consentire in alcun modo di risalire all'identità dei soggetti il cui percorso riabilitativo viene descritto nella survey. Per quanto concerne i dati strutturali e organizzativi

della struttura, GICR-IACPR e la relativa sede amministrativa gestiranno la titolarità e il trattamento dei dati raccolti in ottemperanza alle vigenti normative in tema di privacy.

Macrotipologie delle informazioni raccolte

ThinkPAD! si propone di raccogliere dati relativi ai pazienti arruolati relativi a:

- Informazioni cliniche generali, antropometriche e psicosociali
- Anamnesi patologica remota e prossima relativa all'apparato cardiovascolare
- Anamnesi patologica remota e prossima delle principali condizioni extravascolari
- Dati dell'evento indice che ha condizionato l'accesso in CRP (tipologia, durata, trattamento)
- Puntualizzazione clinica della problematica AOCIP arti inferiori, se presente, unitamente alla valutazione diagnostica specifica e al trattamento specificatamente attivato durante il programma di CRP.

Considerazioni statistiche

ThinkPAD! è strutturato in modo da richiedere una valida statistica descrittiva, in particolare per quanto concerne le variabili cliniche relative alla popolazione con AOCIP e i principali determinanti di tipo diagnostico/terapeutico/riabilitativo. Inferenze più fini, con metodica di analisi multivariata, verranno utilizzate per valutare variabili cliniche predittive di condizioni patologiche più avanzate, come anche di situazioni di minore ottimizzazione terapeutica.

Aspetti etici e finanziari

In accordo con la Determinazione AIFA 20 marzo 2008 (Gazzetta Ufficiale n° 76 del 31.03.08) e in coerenza con il decreto legislativo 211/2003, **ThinkPAD!** soddisfa tutte le condizioni necessarie per essere catalogato come studio osservazionale retrospettivo di tipo case series. Per quanto riguarda infatti l'utilizzo dei farmaci questi: a) sono prescritti nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia; b) sono parte della normale pratica clinica; c) non costituiscono criterio di inclusione per la partecipazione allo studio e d) sono associati nella valutazione all'insieme delle procedure diagnostiche e valutative della pratica clinica corrente. Le eventuali reazioni avverse andranno segnalate come previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing).

ThinkPAD! è stato inserito nel Registro degli Studi Osservazionali dell'Agenzia Italiana del Farmaco, con ID 473.

Non sono previsti compensi per i Ricercatori e i Centri aderenti allo studio. È previsto un contributo non condizionato da parte dell'Azienda Farmaceutica Mediolanum s.p.a a favore di GICR-IACPR, associazione scientifica senza fini di lucro promotore e organizzatore dello studio.

Per ogni altro aspetto non chiaramente normato, varranno le correnti raccomandazioni di *good clinical practice*.

Proprietà dei dati

La politica di proprietà dei dati ottenuti durante la ricerca prevede il trasferimento di questa alla società scientifica GICR-IACPR. I risultati dello studio potranno essere oggetto di pubblicazione su riviste scientifiche, sul sito web della Società Scientifica e/o presentazione a congressi e meeting di carattere nazionale ed internazionale e saranno messi a disposizione, a richiesta, della comunità scientifica, dei pubblici decisori, enti regolatori.

Cronoprogramma della survey

Novembre, Dic. 2011	Selezione dei Centri, registrazione AIFA, consegna del protocollo ai Centri aderenti, attivazione e beta test piattaforma informatica
25 Gennaio 2012	Evento start-up
Fine Gennaio 2012	Scadenza per invio Comitato Etici/Direzioni Mediche
1 Maggio 2012	START ARRUOLAMENTO e inserimento dati e-CRF
30 Giugno 2012	STOP ARRUOLAMENTO
Luglio-Agosto 2012	Data quality
Settembre 2012	Analisi dei dati
Ottobre 2012	Prima presentazione a Congresso Nazionale GICR
IV° Trimestre 2012	Stesura pubblicazioni

Gruppo di studio della survey THINKPAD

Coordinamento scientifico

Pierluigi Temporelli - Presidente GICR-IACPR - Divisione di Cardiologia IRCCS Fondazione S. Maugeri, Veruno (NO)

Marco Ambrosetti - Consiglio Direttivo GICR-IACPR - U.O. di Cardiologia e Angiologia Riabilitativa, Clinica Le Terrazze, Cunardo (VA)

Tommaso Diaco - Consiglio Direttivo GICR-IACPR - Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Ospedale Maggiore di Crema, Presidio di Rivolta d'Adda (CR)

Oreste Febo - Delegato Regionale Lombardia GICR-IACPR - Divisione di Cardiologia IRCCS Fondazione S. Maugeri, Montescano (PV)

Pasqualina Calisi - Segretario Tesoriere GICR-IACPR - Ospedale La Colletta, Arenzano (GE)

ThinkPAD! Investigators

I Responsabili e i referenti dei 17 centri di CRP partecipanti

Collaborazioni tecniche

Aristea SpA (Genova), Segno & Forma SpA (Milano)

Supporto informatico

Website del Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva (GICR) www.gicr.it, Segno & Forma SpA (Milano)

Supporto economico e logistico, incondizionati

Mediolanum SpA (Milano)

Centri aderenti e sperimentatori

- 1) A.O. di Crema (P.O. di Rivolta d'Adda), Divisione di Cardiologia Riabilitativa: Tommaso Diaco, Giuseppe Rotiroti, Daniela Zaniboni;
- 2) Fondazione S. Maugeri Montescano, Divisione di Cardiologia: Oreste Febo, Maria Teresa La Rovere, Alberto Ferrari Bardile, Teresa Aloï;
- 3) Fondazione S. Maugeri Pavia, Divisione di Cardiologia: Silvia Priori, Mara Zambelli, Tiziana Bachetti;
- 4) Fondazione S. Maugeri Lumezzane, Divisione di Cardiologia: Amerigo Giordano;
- 5) Fondazione S. Maugeri Tradate, Divisione di Cardiologia: Roberto Pedretti, Franco Maslowsky, Mario Salerno;
- 6) Clinica Le Terrazze di Cunardo, U.O. Cardiologia e Angiologia Riabilitativa: Marco Ambrosetti, Martina Passera, Pierpaolo Vitti;
- 7) FERB Onlus di Cernusco sul Naviglio, Divisione di Cardiologia Riabilitativa: Roberto Tramarin;
- 8) Policlinico di Monza (sede Verano B.), Cardiologia Riabilitativa: Rosaria Reggiani, Mauro Vecchiato;
- 9) A.O. di Lecco, Struttura Complessa di Cardiologia Riabilitativa: Franco Ravizza;
- 10) Ospedale La Colletta, Arenzano (GE), Divisione di Cardiologia Riabilitativa: Piero Clavario, Pasqualina Calisi;
- 11) Istituto Auxologico Italiano di Milano, Divisione di Cardiologia Riabilitativa: Mario Facchini, Gabriella Malfatto;
- 12) A.O. di Vimercate (P.O. di Seregno), Divisione di Cardiologia Riabilitativa: Norman Jones, Simona Colombo;
- 13) A.O. G. Salvini, Garbagnate - Presidio di Passirana, Divisione di Cardiologia Riabilitativa: Marco Veniani, Michela Palvarini, Anna Frisinghelli;
- 14) Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione s.p.a di Motta di Livenza (TV), U.O. di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva: Giuseppe Favretto;
- 15) Ospedale di Cittadella (PD), Divisione di Cardiologia: Roberto Carlon, Mario Zanchetta;
- 16) Fondazione S. Maugeri Torino, Divisione di Cardiologia: Franco Tarro Genta, Zoia Bouslenko, Massimo Tidu;
- 17) Casa di Cura Villa Serena, Piossasco (TO), U.O. Riabilitazione Cardiocircolatoria: Gianmauro Mazzucco, Daniela Peola.

Bigliografia

1. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 354: 892-902.
- 2) Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P *et al.* Secondary Prevention through Cardiac Rehabilitation. *Eur Heart J* 2003; 24(13): 1273-1278.
- 3) Griffo R, Urbinati S, Giannuzzi P, Jesi AP *et al.* Linee Guida nazionali su Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione Secondaria: sommario esecutivo. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 286-297.
- 4) Giannuzzi P, Temporelli PL, Maggioni AP, Ceci V *et al.* Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: the GOSPEL Study. *Arch Intern Med* 2008; Nov 10; 168(20): 2194-204.
- 5) Tramarin R, Ambrosetti M, De Feo S, *et al.* The Italian Survey on Cardiac Rehabilitation-2008 (ISYDE-2008). Part 3. National availability and organization of cardiac rehabilitation facilities. Official report of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology (IACPR-GICR). *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 70(4): 175-205.
- 6) Griffo R, Fattirolli F, Temporelli PL, *et al.* Italian survey on cardiac rehabilitation and secondary prevention after cardiac revascularization: ICAROS study. A survey from the Italian cardiac rehabilitation network: rationale and design. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 70(3): 99-104.
- 7) Ambrosetti M, Febo O, Merlino L, *et al.* Criteri di appropriatezza per i ricoveri in cardiologia riabilitativa: la recente sperimentazione lombarda [abstract]. *G Ital Cardiol* 2010; 11(5 Suppl 1): 50S
- 8) Ambrosetti M, Porazzi E, Diaco T, Febo O, Tramarin R, Malinverni C, Zaniboni D, Passera M, Marchetti P. Dai grandi registri osservazionali dati utili al benchmarking aziendale: il caso della cardiologia riabilitativa in Lombardia. *G Ital Cardiol* 2010; 11(11): 849-855.