

Studio PROspettico Osservazionale su Pazienti affetti da Arteriopatia periferica Sintomatica in terapia di associazione rivaroxaban-acido acetilsalicilico (PRO-PAS)

<u>Principal Investigator (PI)</u>	<u>CO-Principal Investigator (PI)</u>	<u>Steering Committee</u>	<u>Data Management/Analysis</u>
Dr.ssa Laura Dalla Vecchia ¹	Dr.ssa Margherita Borsetto ¹	Dr. Francesco De Stefano ^{2,5} Dr. Marco Evangelista ^{3,5} Dr. Roberto Padalino ^{2,5} Dr.ssa Alessandra Scatteia ^{2,5} Dr.ssa Monica Sicuranza ^{4,5} Dr. Angelo Silverio ^{2,5}	Dr.ssa Barbara Colombo ⁵

1. IRCSS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA SB, Milano
2. Cardiologia/UTIC-Ospedale Medico-Chirurgico Accreditato "Villa dei Fiori"-Acerra (NA)
3. Dipartimento di alta specialità di cardiologia medico-chirurgica-Casa di cura San Michele-Maddaloni (CE)
4. UOC Cardiologia-Pineta Grande Hospital-Castel Volturno (CE)
5. Centro Studi SICOA

Promotore dello studio:

S.I.C.O.A. Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata

Centro Coordinatore:

IRCSS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SPA SB, Milano

Linea di ricerca

Cardioangiologia riabilitativa

Parole chiave

Arteriopatia periferica-Prevenzione cardiovascolare-Aderenza terapeutica-Rivaroxaban
Outcome cardiovascolare

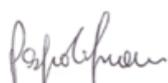
Il Presidente S.I.C.O.A.

Dr. Francesco Caiazza



Il Direttore Scientifico del Centro Studi e di Ricerche Cliniche ed Epidemiologiche

Dr. Pasquale Guarini



Indice

1. Razionale.....	4
2. Obiettivo dello studio	5
3. Disegno dello studio	6
4. Contesto.....	6
5. Popolazione dello studio (criteri di inclusione ed esclusione).....	6-7-8
6. Arruolamento	8
7. Follow up	9
8. Variabili (Endpoint primari, Endpoint secondari)	9-10
9. Analisi statistica	10
10. Metodologia.....	10
11. Consenso informato e trattamento dei dati.....	11
12. Investigators' meeting	12
13. Gestione eventi avversi.....	12
14. Copertura assicurativa	12
15. Aspetti economici e organizzativi	12
16. Pubblicazioni.....	12
17. Abbreviazioni	13
18. Bibliografia.....	14-15



S.I.C.O.A.
SOCIETÀ ITALIANA CARDIOLOGIA
OSPEDALITÀ ACCREDITATA

1. Razionale

L'aspettativa di vita nei pazienti affetti da arteriopatia cronica ostruttiva periferica (ACOP) è significativamente ridotta rispetto ai coetanei non arteriopatici. La mortalità a 15 anni dalla diagnosi di ACOP è del 70% circa (1). L'eccesso di mortalità nell'ACOP è principalmente dovuto alla cardiopatia ischemica ed in minor misura all'ischemia cerebrale o alla rottura di un aneurisma. La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) o clopidogrel ha rappresentato negli ultimi anni lo standard di cura nei pazienti affetti da ACOP. Il ticagrelor non è risultato superiore al clopidogrel nel ridurre i maggiori eventi avversi cardiovascolari (MACE-Major Adverse Cardiovascular Events) o i maggiori eventi avversi agli arti inferiori (2). Nei pazienti ACOP la duplice terapia antiaggregante non si è dimostrata superiore in maniera consistente al singolo antiaggregante per riguarda gli endpoints ischemici (3). Infine il vorapaxar, un antagonista dei recettori piastrinici della trombina, riduce gli eventi ischemici degli arti inferiori, senza tuttavia avere benefici sui MACE, determinando un aumento dei sanguinamenti (4). La terapia anticoagulante con warfarin non si è rivelata superiore, in termini di efficacia, alla terapia antiaggregante e risulta penalizzata da un inaccettabile rischio di sanguinamenti maggiori (5). La ricerca si è quindi focalizzata su un eventuale utilizzo, in questo contesto clinico, degli anticoagulanti orali ad azione diretta i cui target, fattore X attivato (FXa) e trombina, giocano un ruolo fondamentale nella generazione di un evento trombotico. Basandosi su queste premesse fisiopatologiche è stato realizzato lo studio COMPASS (6) che ha arruolato 27.395 pazienti con malattia aterosclerotica (coronarica e/o dei distretti vascolari periferici) in condizioni di stabilità clinica al fine di effettuare un confronto di due gruppi di trattamento, rivaroxaban 2.5 mg bid e ASA100 mg/die e rivaroxaban 5 mg bid, con un gruppo di controllo (ASA 100 mg/die). Dallo studio COMPASS emerge che il trattamento con rivaroxaban 5 mg bid, rispetto ad ASA, determina un aumento significativo dei sanguinamenti, in assenza di un evidente beneficio clinico. Invece la strategia di associazione rivaroxaban 2.5bid-ASA si rivela più efficace rispetto alla monoterapia con ASA, in termini di riduzione del 24% dell'endpoint primario combinato (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus). D'altra parte, nel braccio rivaroxaban-ASA, si registra un aumento dei sanguinamenti maggiori (criteri ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis), soprattutto gastrointestinali, rispetto al controllo, seppur in assenza di un aumento dei sanguinamenti intracranici o fatali. I risultati di efficacia e sicurezza del gruppo rivaroxaban 2,5 mg bid-ASA sono stati osservati in tutti i pazienti arruolati nel COMPASS. In particolare nel sottogruppo

di pazienti affetti da malattia aterosclerotica periferica degli arti inferiori e/o carotidea tale strategia ha determinato una maggiore riduzione dei MACE e degli eventi avversi degli arti inferiori rispetto ad ASA (7), mentre nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica l'associazione rivaroxaban 2.5 bid-ASA ha mostrato un beneficio clinico netto favorevole determinando una riduzione di mortalità del 23% (8). Sulla base di questi risultati le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle sindromi coronariche croniche raccomandano, in prevenzione secondaria, l'aggiunta ad ASA di un secondo farmaco antitrombotico nei pazienti con alto (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza A) o moderato (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza A) rischio di eventi ischemici, in assenza di alto rischio emorragico (9). La scelta del farmaco da associare ad ASA ricade su un inibitore del recettore piastrinico P2Y12 o su un anticoagulante, vale a dire rivaroxaban 2.5 mg. Va sottolineato che la popolazione arruolata nel COMPASS non era particolarmente anziana (età media 68 anni) e nei pazienti di età ≥75 anni si perdeva la superiorità dell'efficacia, pur mantenendosi l'aumento dei sanguinamenti maggiori. Non sono stati arruolati inoltre i soggetti ad elevato rischio emorragico, con recente ictus, insufficienza renale severa, scompenso cardiaco avanzato.

Inoltre i maggiori benefici della strategia rivaroxaban 2.5 mg bid+ASA si riferiscono soprattutto alla riduzione dell'ictus e degli eventi avversi maggiori agli arti inferiori. Per questo motivo, secondo il piano terapeutico dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) recentemente introdotto, la prescrizione in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) del rivaroxaban 2.5 mg è riservata ai pazienti affetti da arteriopatia periferica sintomatica dell'arto inferiore (Allegato 1). Tuttavia l'utilizzo dell'associazione di un farmaco antiaggregante con un farmaco anticoagulante a basso dosaggio e l'aderenza a questo trattamento non è stata ancora adeguatamente valutata nel mondo reale. Allo stato, infatti, non sono disponibili dati osservazionali italiani relativi a questa strategia terapeutica.

2. Obiettivi dello studio

Abbiamo quindi deciso di disegnare uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, con lo scopo di includere pazienti affetti da malattia aterosclerotica periferica (PAD) sintomatica dell'arto inferiore, con o senza cardiopatia ischemica cronica (CAD-Coronary Artery Disease), ed indicazione a trattamento con rivaroxaban 2.5 mg bid e acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg.

L'*obiettivo primario* dello studio è valutare l'aderenza alla terapia di associazione rivaroxaban 2.5 mg bid-ASA 100 mg;

gli *obiettivi secondari* consistono nel registrare, in un follow up di 12 mesi, un'eventuale interruzione del trattamento, la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare, gli eventi emorragici e gli eventi ischemici.

METODI

3. Disegno dello Studio

Studio osservazionale, prospettico, multicentrico, secondo la definizione delle Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, pubblicate con Determinazione 20 marzo 2008 nella G.U. Serie generale n. 76 del 31.03.2008. Data la natura osservazionale dello studio i criteri di inclusione rispecchiano le effettive indicazioni di prescrivibilità di rivaroxaban 2.5 mg in associazione ad ASA, come da piano terapeutico AIFA (Allegato 1), ed i dati e le relative analisi derivanti non hanno lo scopo di modificare le modalità di prescrizione.

4. Contesto.

Lo Studio verrà condotto presso Centri appartenenti alla rete SICOA (Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata). Ai Comitati etici dei centri partecipanti (Centri Sperimentali) saranno inviate, a cura del proponente, le relative notifiche necessarie all'avvio e allo svolgimento dello studio. I dati di ogni singolo paziente verranno raccolti attraverso una scheda raccolta dati elettronica (e-CRF, case report form), residente presso il centro che partecipa allo studio, adottando idonee misure di sicurezza informatica atte a garantire la confidenzialità dei dati (password e protocolli di trasmissione informatica protetti, dati anagrafici del paziente anonimizzati). La compilazione della e-CRF verrà effettuata in fase di inclusione ed in occasione delle visite di follow up. Tutti i dati verranno raccolti e conservati su un database informatizzato sviluppato dal Centro Studi. Lo studio prevede, in un periodo di reclutamento della durata di 12 mesi, l'arruolamento di 600 pazienti. Tutti i pazienti verranno seguiti in follow-up per la durata di 12 mesi.

5. Popolazione di Studio

Verranno inclusi nello Studio pazienti afferenti, in regime ambulatoriale o di ricovero, a Strutture di Cardiologia, Chirurgia Vascolare, Angiologia, Riabilitazione cardioangiologica o Reparti di cure subacute vascolari della rete SICOA (compresi centri ospedalieri o universitari affiliati alla SICOA stessa).

A. Criteri di eleggibilità

Pazienti con diagnosi di PAD sintomatica dell'arto inferiore, che non necessitino di doppia terapia antiaggregante o di terapia anticoagulante (a dose piena) e per i quali la singola terapia con ASA rappresenti lo standard di cura. La definizione di PAD sintomatica si riferisce ai criteri presenti nel piano terapeutico AIFA per la prescrizione (in regime di rimborsabilità) del rivaroxaban 2.5 mg (Allegato 1):

- precedente intervento chirurgico di bypass aorto-femorale, intervento chirurgico di bypass degli arti inferiori o rivascolarizzazione percutanea mediante angioplastica transluminale delle arterie iliache o infra-inguinali, oppure
- precedente amputazione dell'arto o del piede per malattia vascolare arteriosa, oppure
- storia di claudicatio intermittens e uno o più dei seguenti:

I) rapporto pressione sanguigna caviglia / braccio (ABI) $<0,90$, oppure

II) arteriopatia periferica significativa (stenosi $\geq 50\%$) documentata all'angiografia, oppure mediante eco-color-Doppler, oppure

III) precedente rivascolarizzazione della carotide o stenosi della carotide asintomatica $\geq 50\%$, diagnosticata mediante eco-color-Doppler o angiografia.

La CAD non rappresenta un criterio di eleggibilità, ma dovrà essere riportata nella e-CRF ed è definita dalla presenza di almeno uno dei seguenti elementi:

- Pregressa sindrome coronarica acuta (SCA) oppure,
- Pregresso intervento di rivascolarizzazione miocardica percutanea e/o chirurgica,
- Storia di angina vasospastica o angina microvascolare,
- Evidenza di malattia aterosclerotica ostruttiva*.

*Intesa come stenosi $\geq 50\%$ coinvolgente almeno una coronaria e confermata da angiografia coronarica, o studi di imaging non invasivo indicativi di ischemia miocardica inducibile in almeno un territorio coronarico.

B. Criteri di inclusione

- Pazienti che soddisfino i criteri per PAD sintomatica dell'arto inferiore,
- Disponibilità e capacità di fornire consenso informato scritto.

C. Criteri di esclusione

- Necessità di doppia terapia antiaggregante, o terapia con antiaggreganti diversi dall' aspirina o terapia anticoagulante orale (a dose piena),
- Ictus ischemico entro 1 mese precedente o qualsiasi storia di ictus emorragico o lacunare,
- Dialisi o velocità di filtrazione glomerulare stimata <15 mL/min,
- Malattia non cardiovascolare nota associata a prognosi sfavorevole (ad es. cancro metastatico),
- Storia di ipersensibilità nota a rivaroxaban, aspirina o eccipienti,
- Presenza di controindicazioni a rivaroxaban e/o aspirina (come indicato in scheda tecnica),
- Trattamento sistemico con forti inibitori del CYP 3A4 o della glicoproteina p (ad es. antimicotici sistemici, come il ketoconazolo ed inibitori della proteasi del virus dell'immunodeficienza umana [HIV], come ritonavir) o forti induttori del CYP 3A4, ad es. rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoina e carbamazepina,
- Qualsiasi epatopatia associata a coagulopatia,
- Soggetti in gravidanza, in allattamento o potenzialmente in gravidanza, o in età fertile, sessualmente attivi e non praticanti un metodo efficace di prevenzione delle nascite (ad es. contraccettivi orali su prescrizione, iniezioni contraccettive, dispositivo intrauterino, metodo a doppia barriera, cerotto contraccettivo, sterilizzazione del partner maschile).

6. Arruolamento

La fase di arruolamento durerà 12 mesi.

Alla visita di inclusione (T0), dopo aver inserito dati anagrafici e relativi al livello socio-culturale ed aver verificato l'eleggibilità allo studio (passando in rassegna i criteri di inclusione/esclusione), tutti i pazienti che avranno firmato il consenso informato verranno sottoposti ad una valutazione dettagliata attraverso la raccolta di dati anamnestici/clinici in modo tale da definire la severità clinica della patologia aterosclerotica periferica, in accordo con la classificazione di Leriche- Fontaine (Allegato 2), e ricostruire il profilo di rischio del paziente (malattia aterosclerotica pluridistrettuale, precedenti interventi di rivascolarizzazione miocardica e periferica, pregressa amputazione). Saranno acquisite informazioni riguardanti la terapia assunta quotidianamente, esami di laboratorio (emocromo, creatininemia, azotemia, glicemia, profilo lipidico, uricemia, albuminemia) ed esami strumentali quali Eco-color-Doppler dei tronchi sovraortici e degli arti inferiori con la misurazione dell'ABI.

7. Follow-up

I pazienti verranno seguiti per 12 mesi attraverso visite di follow up, eseguite al terzo (T3) e dodicesimo mese (T12), in occasioni delle quali verranno registrati l'aderenza alla terapia, interruzione del trattamento ed eventi avversi ischemici ed emorragici intercorsi. Saranno raccolti eventuali dati clinici e strumentali di rivalutazione della PAD.

8. Variabili.

8.1 Obiettivo primario.

Documentare l'aderenza alla terapia con rivaroxaban 2.5 mg bid-ASA 100 mg attraverso la somministrazione al paziente di un questionario di otto domande, vale a dire Morisky Medication Adherence Scale (10) (Allegato 3). Come noto l'aderenza terapeutica può essere influenzata da diversi fattori correlati a:

- 1) complessità del trattamento (numero di farmaci assunti quotidianamente);
- 2) relazione medico-paziente (grado di coinvolgimento al programma terapeutico, periodicità delle visite di follow up);
- 3) caratteristiche individuali del paziente (matrice sociale, livello socio-culturale, atteggiamento e convinzioni relative alla propria salute, presenza di disturbi psichici quali ansia e depressione).

8.2 Obiettivi secondari

Registrare l'incidenza nel corso del follow up di:

- Eventuale interruzione (intrapresa arbitrariamente da parte del paziente o su indicazione del medico curante) del trattamento con rivaroxaban 2.5 mg-ASA;
- Mortalità cardiovascolare definita come morte causata da infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa, scompenso cardiaco, ictus, procedura interventistica cardiovascolare, emorragia cardiovascolare, malattie vascolari o embolia polmonare);
- Mortalità per tutte le cause;
- Infarto miocardico non fatale;
- Ictus ischemico non fatale;
- Rivascolarizzazione coronarica;

- Rivascolarizzazione carotidea;
- Rivascolarizzazione arti inferiori;
- Amputazioni di gamba;
- Amputazioni arto inferiore minori (piede, dita del piede);
- Ischemia acuta degli arti;
- Sanguinamenti maggiori (secondo la classificazione ISTH modificata) (Allegato 4);
- Sanguinamenti fatali.

9 Analisi statistica

Data la natura osservazionale dello studio non è stato effettuato un calcolo formale della dimensione campionaria. Abbiamo comunque analizzato i dati epidemiologici disponibili. In Europa, ad esempio, la prevalenza dell'arteriopatia periferica aumenta con l'età ed è di circa 4-12% nella popolazione oltre i 55 anni, per giungere fino al 40% oltre gli 80 anni d'età. L'incidenza nel sesso femminile è la metà di quella che si registra nel sesso maschile, per poi diventare sovrapponibile nella popolazione in età avanzata (11). In molti studi il rapporto tra forma sintomatica ed asintomatica varia da 1:3 a 1:5 (12, 13). I dati epidemiologici relativi alla ACOP in Italia sono al momento parziali ed imprecisi e probabilmente sottostimano la prevalenza di tale patologia nel nostro Paese. Tuttavia, analizzando i database dei Centri SICOA che partecipano al presente studio (in totale circa 2400 pazienti affetti da arteriopatia periferica dimessi/visitati nel 2019) e considerando soltanto pazienti con PAD sintomatica ed una percentuale del 20% di drop out, stimiamo di poter arruolare almeno 600 pazienti in un anno. L'analisi dei dati sarà essenzialmente descrittiva. Le variabili categoriche verranno presentate come numeri assoluti e valori percentuali. Le variabili continue verranno presentate come media e deviazione standard, se normalmente distribuite, o come mediana e range interquartile, se distribuite in maniera asimmetrica.

10. Metodologia

Lo studio è stato progettato secondo le linee guida STROBE e la futura pubblicazione dei risultati seguirà lo stesso principio (14).

11. Consenso informato e trattamento dei dati

11.1 Consenso informato

I dettagli del protocollo verranno forniti in forma scritta e discussi con ciascun potenziale partecipante. A tutti i soggetti verrà consegnato un consenso informato, in duplice copia, scritto in un linguaggio chiaro e con termini comprensibili, che dovrà essere firmato e datato. Il consenso informato del paziente è una condizione inderogabile alla sua partecipazione allo studio: l'avvio dello studio è subordinato alla firma del consenso informato da parte di ciascun soggetto partecipante. Il consenso informato descrive la natura, la durata, le procedure e gli obiettivi dello studio; scopi, metodi, disagi, rischi e benefici che lo studio può comportare; definisce la libertà per il soggetto di partecipare e di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, senza dover fornire spiegazioni e senza che questo pregiudichi le cure successive. Il medico si renderà disponibile a fornire al partecipante tutti i dettagli dello studio ed a rispondere ad eventuali quesiti posti dal partecipante. Lo sperimentatore è responsabile di assicurare che lo studio venga condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e suoi successivi emendamenti (Ultimo emendamento Fortaleza-ottobre 2013) e il D.Lgs 196/03 ("Codice Privacy") nonché i provvedimenti del Garante per la Protezione dei dati personali in quanto applicabili, quali le Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 G.U. n.190 del 14 Agosto 2008) e l'Autorizzazione 8/2014 G.U. n. 301 del 30 Dicembre 2014. Al paziente verrà richiesto di esprimere il consenso scritto al trattamento dei propri dati personali e sensibili (a seguito dell'acquisizione delle informazioni previste dall'art. 13 del D.Lgs. n. 196 del 30.06.2003, dal "GDPR" - General Data Protection Regulation-, nuovo regolamento sulla privacy Ue 2016/679; e dalle Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 G.U. n.190 del 14 Agosto 2008), contenuti nei documenti relativi allo studio, ai soli fini scientifici e di farmacovigilanza e nel rispetto dell'anonimato da parte del responsabile della ricerca, nonché da parte degli eventuali responsabili e incaricati dallo stesso.

11.2 Trattamento dati personali o sensibili

SICOA, lo Sperimentatore e il Centro Sperimentale riconoscono che la condizione essenziale per lo svolgimento dell'incarico a condurre lo Studio Osservazionale sia il pieno rispetto della Normativa Privacy in vigore (Decreto Legislativo 18 agosto 2018, n.101 rubricato "*Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al*

trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE-regolamento generale sulla protezione dei dati” e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 4 settembre 2018, che gestisce e coordina tutta la normativa) e dei Provvedimenti del Garante per la tutela dei dati personali applicabili, incluse le “Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali - 24 luglio 2008 pubblicate in G.U. n. 190 del 14 agosto 2008” e/o il Codice di Deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici - Allegato A.4. al Codice Privacy – in quanto applicabili.

ALTRE INFORMAZIONI

12. Investigators' meeting

Verrà organizzato un investigator's meeting per la presentazione dello studio e un investigator's meeting finale per la presentazione dei dati raccolti.

13. Gestione eventi avversi

In accordo alla normativa vigente in materia di farmacovigilanza, incluse le norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practice, GVP), in materia di studi non interventistici, la persona fisica incaricata della conduzione dello studio clinico (Sperimentatore) ha la responsabilità della pronta comunicazione alle Autorità competenti di tutte le sospette reazioni avverse relative allo svolgimento dello Studio Osservazionale, in accordo a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing). Il Promotore chiederà allo Sperimentatore di essere messo a conoscenza di tutti gli eventi avversi occorsi durante lo studio.

14. Copertura assicurativa

Data la natura osservazionale dello studio, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

15. Aspetti economici e organizzativi

Promotore e gestore dello studio PRO-PAS è SICOA.

16. Pubblicazioni

Il Promotore, in accordo con quanto stabilito dalla Buona Pratica Clinica all'art. 4.13, si impegna alla stesura di un rapporto finale e a rendere pubblici i risultati al termine dello studio.

17. Abbreviazioni

- ABI-Ankle-brachial Index (rapporto pressorio caviglia-braccio)
- ACOP- Arteriopatia cronica ostruttiva periferica
- AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco
- ASA-Acetylsalicylic acid (acido acetilsalicilico)
- CAD-Coronary artery disease (cardiopatìa ischemica cronica)
- FXa-Fattore X attivato
- ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis
- MACE-Major adverse cardiovascular events (maggiori eventi avversi cardiovascolari)
- NYHA-New York Heart Association
- PAD: Peripheral arterial disease (malattia aterosclerotica periferica)
- PI Principal Investigator (sperimentatore principale)
- SCA-Sindrome coronarica acuta
- SICOA-Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata
- SSN-Servizio Sanitario Nazionale

18. Bibliografia

1. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlanticInter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31 (Part 2): S1-S296.
2. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J Med 2017; 376: 32–40.
3. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J 2009; 30: 192–201.
4. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2°P-TIMI 50. Circulation 2013; 127: 1522–29.
5. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 2007; 357: 217–27.
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319-30.
7. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018 Jan 20; 391 (10117): 219-229.
8. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018 Jan 20; 391 (10117): 205-218.
9. Knuuti J, Wijns W, Sarast A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41 (3): 407–477.
10. De las Cuevas C, Peñate W, Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting, International Journal of Clinical and Health Psychology 2015; 15: 121-9.
11. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013;382:1329-40.
12. Grondal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65–74 years from a population screening study (VIVA trial). Br J Surg 2015;102:902–906.
13. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D et al. A population-based study of peripheral arterial



S.I.C.O.A.

SOCIETÀ ITALIANA CARDIOLOGIA
OSPEDALITÀ ACCREDITATA

disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg 2007;45:1185–1191.

14.von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147: 573-7.



S.I.C.O.A.
SOCIETÀ ITALIANA CARDIOLOGIA
OSPEDALITÀ ACCREDITATA