

# Registro START<sub>2</sub>-POST VTE

PROMOSSO DALLA FONDAZIONE ARIANNA ANTICOAGULAZIONE

## 1. DISEGNO E SCOPI GENERALI

Studio osservazionale, prospettico, collaborativo, nazionale rivolto a raccogliere informazioni circa le decisioni cliniche prese nella vita reale relativamente a:

- a) pazienti che hanno sofferto di un recente episodio di tromboembolismo venoso [TEV = trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori e/o embolia polmonare (EP)], loro caratteristiche e quelle dell'evento di TEV di cui hanno sofferto;
- b) la decisione circa la prosecuzione o meno del trattamento anticoagulante/antitrombotico adottata dopo un primo periodo di terapia anticoagulante standard, di 3-6 mesi;
- c) quali sono le principali motivazioni che hanno portato a questa decisione clinica;
- d) quali sono gli eventi clinici registrati durante un follow-up di lungo periodo (di norma 2 anni), in particolare focalizzandosi sulle recidive di TEV e sulla comparsa di eventi emorragici.

Il Registro START<sub>2</sub>-POST-VTE è promosso dalla Fondazione Arianna Anticoagulazione nell'ambito delle iniziative dello START<sub>2</sub>-Registry.

## 2. BACKGROUND

Le linee-guida internazionali di riferimento (1) raccomandano un trattamento iniziale del TEV mediante un anticoagulante diretto (orale o parenterale) seguito da un periodo di 3 mesi di terapia anticoagulante proseguendo con lo stesso farmaco anticoagulante orale diretto (AOD) o embricando con un anticoagulante anti-vitamina K (AVK), preferendo la prima soluzione. Un'eccezione è rappresentata da un TEV associato ad un cancro attivo; in questo caso è consigliato un trattamento con anticoagulante parenterale (in particolare eparina a basso p.m.; EBPM) per tutto il periodo di 3 mesi.

L'anticoagulazione è indispensabile per almeno 3-6 mesi in tutti i casi; ma in caso di evento indice di tipo idiopatico (non-provocato) può non essere sufficiente a causa della spiccata tendenza del TEV a recidivare. L'incidenza di recidive del TEV è considerata essere molto bassa se un evento è stato scatenato da un intervento chirurgico o altro specifico fattore scatenante; in questi casi viene considerata sufficiente la durata di 3 mesi. Viceversa, le recidive sono molto più frequenti quando l'evento è stato idiopatico e in questi casi si suggerisce di valutare ogni paziente per il suo specifico rapporto di beneficio (riduzione prevista di recidive) rispetto al rischio emorragico di prolungare l'anticoagulazione. Se il rischio emorragico in questi pazienti è basso si suggerisce di proseguire l'anticoagulazione a tempo indefinito, rivalutando periodicamente i pazienti (almeno annualmente) per riconsiderare il rischio emorragico.

Molti fattori influenzano il rischio di recidiva e, d'altra parte, non sempre è facile predire il rischio di emorragia. Inoltre, per vari motivi, alcuni pazienti non possono o non desiderano effettuare un trattamento anticoagulante a tempo indefinito. Altre possibili opzioni sono state proposte allo scopo di ottenere una riduzione del rischio di recidiva, ma anche ridurre il rischio emorragico. La somministrazione di aspirina è stata dimostrata essere efficace in questa direzione (2). Più recentemente, la somministrazione di sulodexide ha dimostrato una riduzione di circa il

50% delle recidive tromboemboliche rispetto al placebo, senza aumento di emorragie in soggetti con TEV idiopatico dopo un primo periodo di anticoagulazione standard (3). Da tutto questo, si evince che la decisione circa la scelta e la durata di un eventuale trattamento dopo 3-6 mesi di terapia anticoagulante standard in soggetti che hanno sofferto di TEV è tutt'altro che standardizzata e i comportamenti clinici pratici possono essere molto difforni tra caso e caso, indipendentemente da quanto suggerito/raccomandato dalle linee guida.

### **3. OBIETTIVI DEL REGISTRO**

#### **3.1 Obiettivi principali**

- 1) Analizzare il tipo di decisione intrapresa dai clinici italiani su come proseguire il trattamento in soggetti che hanno sofferto di un recente TEV (entro 24 mesi), che hanno effettuato una terapia anticoagulante non inferiore a 3 mesi (con qualsiasi farmaco anticoagulante), che stanno proseguendo la terapia anticoagulante o l'hanno sospesa da un intervallo di tempo non superiore a 6 mesi.
- 2) Raccogliere informazioni circa le caratteristiche dei pazienti e il tipo di evento di TEV di cui hanno sofferto.
- 3) Registrare la decisione presa relativamente alla condotta terapeutica nel Post-VTE
- 4) Registrare quali sono state le motivazioni principali che hanno portato alla decisione presa e se c'è stato il coinvolgimento e il gradimento del paziente relativamente alla decisione.
- 5) Registrare gli eventi (tromboembolici, emorragici o di altra natura) che si verificano durante il follow-up di due anni dall'inserimento nel Registro.

#### **3.2 Obiettivi secondari**

- 1) Esaminare le caratteristiche dei pazienti e la prevalenza delle diverse tipologie di eventi tromboembolici inseriti.
- 2) Esaminare il gradimento dei pazienti al trattamento proposto rispetto al follow-up

### **4. PARTECIPANTI AL REGISTRO**

Centri Clinici o singoli Professionisti possono partecipare attivamente al Registro arruolando pazienti secondo i criteri di inclusione ed esclusione e provvedendo ad un informato follow-up per 2 anni dopo l'inserimento (ammessa una perdita al follow-up non superiore al 10% dei pazienti inclusi).

#### **4.1 Avvio della partecipazione**

I Centri Clinici o i singoli Professionisti che intendono partecipare al Registro si collegano con il sito web del registro e dichiarano al Promotore la loro intenzione e compilano la scheda identificativa del Partecipante ("scheda Partecipante").

Procedendo nella compilazione della scheda si aprono box di informazioni e istruzioni per i Partecipanti; in particolare: Protocollo del Registro, compiti richiesti al Partecipante, richiesta di autorizzazione al locale Comitato Etico (CE), moduli scaricabili per consenso informato dei pazienti, ecc.

Il Promotore e lo Staff del Registro provvedono ad aiutare i Partecipanti ad ottenere il consenso al Registro da parte dei locali CE. Una volta ottenuto il consenso viene creato un account specifico per ciascun Partecipante in un database informatico raggiungibile sul web START<sub>2</sub> Post-VTE che raccoglie direttamente le informazioni nel database centrale. Il programma START<sub>2</sub> Post-

VTE consente di avere un database del Registro specifico per ciascun Partecipante, con una password individuale. Il programma è collegato con il database centrale dello studio, che è stabilito presso il Promotore o un suo delegato. Il programma START<sub>2</sub> Post-VTE e il database centrale devono contenere solo dati anonimi e a questo scopo viene creato in automatico un codice identificativo di ciascun Partecipante e di ciascun paziente inserito da quel Partecipante. Ciascun Partecipante deve conservare un proprio registro identificativo che consenta di collegare l'identità dei pazienti inseriti con i codici identificativi attribuiti automaticamente dal programma informatico e conservati in modo anonimo nel database START<sub>2</sub> Post-VTE e nel database centrale.

## 5. PROCEDURE DEL REGISTRO

### 5.1 Screening e inclusione dei pazienti

- I pazienti devono essere inseriti consecutivamente pertanto i Partecipanti non devono effettuare una particolare selezione dei pazienti; oppure, i Partecipanti possono seguire uno specifico criterio di inserimento che però deve essere pre-dichiarato (es tutti i mercoledì...; una settimana al mese, ecc.)
- E' necessario distribuire ai candidati pazienti la scheda illustrativa del disegno e scopo del registro e un'informativa per il Medico Curante
- Il Partecipante deve illustrare e far firmare al paziente il consenso informato di partecipazione al registro; il consenso deve contenere anche l'accettazione a ricevere telefonate periodiche da parte del Partecipante o di un suo delegato ai fini di registrare gli eventi del follow-up.
- il modulo di consenso firmato, le generalità del paziente e le informazioni per contattarlo, il codice generato dal database informatico, le informazioni relative medico curante; una scheda-diario di ciascun paziente contenente le date e le previsioni di appuntamenti per follow-up, devono essere conservati in apposito raccoglitore. (Master file)

#### 5.1.1 Criteri di inclusione:

- Pazienti con età > 18 anni
- Di entrambi i sessi
- Pazienti con un evento TEV occorso entro 24 mesi, comprendente: trombosi venosa profonda (TVP) prossimale o distale isolata (TVPDI) degli arti inferiori, e/o embolia polmonare (EP) con o senza TVP
- Pazienti in terapia anticoagulante (qualsiasi farmaco sia utilizzato a questo scopo) o già sospeso ma da non più di 6 mesi
- Capacità di dare il consenso informato

#### 5.1.2 Criteri di esclusione:

- Pazienti con età < 18 anni
- In gravidanza o puerperio al momento dell'osservazione
- Pazienti in terapia anticoagulante da oltre 24 mesi
- Pazienti con trombosi venosa in altre sedi
- Pazienti che non intendono o non possono dare il consenso informato alla partecipazione al Registro

### 5.2 Arruolamento: schede informatiche da compilare

- Scheda anagrafica del paziente **che rimane al Partecipante**; comprende cognome, nome, sesso, data di nascita, indirizzo, città, telefono, possibilmente e-mail, medico di famiglia, codice del registro identificativo del paziente. Questa scheda è visibile solo dal

partecipante o un suo delegato e non viene importata nel database centrale, ed è conservata nel Master File.

- Modulo di consenso firmato conservato nel Master file.
- Scheda del paziente da includere nel database centrale (alcuni campi sono recuperati automaticamente dalla scheda precedente; comprende: A) codice identificativo del paziente, data di nascita, età (automatica), sesso, peso (Kg), altezza (cm), BMI automatico; B) Patologie associate all'arruolamento; C) Fattori di rischio personali all'arruolamento; D) Farmaci in uso.
- Scheda di descrizione dell'evento indice, che comprende: A) tipo e sede dell'evento indice; B) fattori di rischio associati all'evento indice; C) Tipo e durata della terapia anticoagulante effettuata in seguito all'evento indice; D) presenza e tipo di eventuali eventi trombotici venosi precedenti.
- Scheda di valutazione del rischio trombotico ed emorragico del paziente al momento della decisione circa la condotta terapeutica futura.
- Scheda relativa a quale decisione terapeutica è stata presa e le sue motivazioni

### 5.3 Follow-up

- I controlli del follow-up dei pazienti sono previsti dopo 3, 6, 12, 24 mesi dall'inclusione; il follow-up può essere eseguito tramite visita, colloquio personale o mediante telefonata; in ogni caso occorre seguire e ottenere risposta a domande standardizzate (seguendo lo specifico form), compilando ogni volta la scheda di "follow-up".
- Il Centro Coordinatore invierà automaticamente ad ogni Partecipante a metà del mese la lista dei soggetti (codice identificativo) che quel Partecipante deve monitorare nel mese successivo.
- Il Promotore può offrire ai Partecipanti la possibilità di effettuare telefonate di follow-up se riceve una dichiarazione di richiesta come "delegato" dal Partecipante stesso. Il risultato della telefonata di controllo viene inserita nel database del partecipante. In caso di risposte "patologiche" viene consigliato contatto con il partecipante che ha arruolato il paziente e il caso viene segnalato al partecipante.
- I Partecipanti devono garantire un follow-up di 2 anni e comunque > 6 mesi
- I Partecipanti devono evitare in modo accurato la perdita dei pazienti; per questo scopo saranno esclusi dal registro i Partecipanti che avranno una perdita al follow-up > 10%

### 5. SISTEMA INFORMATICO

- Database Centrale dello START<sub>2</sub>-Registry, posizionato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.
- Tutta l'attività informatica si avvale di Azienda Informatica già collaborante con lo START-Register, garantendo gli idonei requisiti di efficienza e sicurezza e periodica manutenzione.
- Ai Partecipanti è offerto accesso riservato al Programma web specifico per START<sub>2</sub>-POST VTE; al database si accede via internet con un account specifico per ogni Partecipante (con username e password), contenente le necessarie schede di raccolta dati; le informazioni anonime raccolte sono automaticamente riversate nel Database Centrale.
- Il database centrale raccoglie informazioni dei pazienti in modo anonimo, generando un unico codice identificativo per ciascun Partecipante e per ciascun paziente inserito. Le informazioni circa generalità del paziente, codice identificativo unico e le altre informazioni non-anonime sono conservate nel database del Partecipante che ha arruolato il paziente e visibili solo a lui.

**Materiale illustrativo dello studio e schede informatizzate di raccolta dati contenute e scaricabili dal sito START<sub>2</sub>-POST VTE (e dall'account di ogni Partecipante)**

- Scheda Partecipante
- Informativa del Registro per il paziente
- Modulo consenso informato da far firmare al paziente
- Lettera informativa per il Medico Curante
- Scheda arruolamento paziente
- Scheda evento indice e terapia effettuata
- Scheda decisione terapeutica e motivazioni
- Scheda follow-up incluso eventi
- Scheda per il controllo telefonico del follow-up

**Gestione dei dati**

Staff del Promotore  
Monitor del Registro

**Struttura del Registro**

- Promotore: Fondazione Arianna Anticoagulazione
- Board del Registro: Gualtiero Palareti (coordinatore)
  
- Staff del Registro  
Monitor del Registro  
Segretaria
- Centri o professionisti partecipanti

**Bibliografia**

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
2. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):1979-87.
3. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015 Nov 17;132(20):1891-7.