

IL REGISTRO START

Sophie Testa

Centro Emostasi e Trombosi

Laboratorio Analisi Chimico- Cliniche e Microbiologia

Istituti Ospitalieri

Cremona

PUNTI DI DISCUSSIONE

- Cosa è il Registro START
- Risultati da START: AVK e DOAC
- Risultati da START Eventi
- Risultati da START Laboratorio



- **Lo START-Register (www.start-register.org) è un registro prospettico osservazionale il cui obiettivo è raccogliere dati su efficacia e sicurezza dei trattamenti antitrombotici cronici, qualunque sia il farmaco utilizzato e qualunque sia l'indicazione al trattamento**
- **Strumento per la valutazione di efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati nel trattamento antitrombotico cronico**
- **Il collegamento e la raccolta informazioni avviene in maniera anonima esclusivamente via web.**
- **La partecipazione è aperta a tutti coloro (centri ospedalieri o privati, singoli professionisti, MMG) che sono coinvolti nella gestione di trattamenti antitrombotici**



START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti



<http://www.start-register.org>

BOARD DEL REGISTRO

- Prof. Gualtiero Palareti, Coordinatore, Bologna
- Prof. Walter Ageno, Varese
- Prof. Francesco Marongiu, Cagliari
- Prof. Vittorio Pengo, Padova
- Dott.ssa Daniela Poli, Firenze
- Dott.ssa Sophie Testa, Cremona
- Prof. Armando Tripodi, Milano

Indirizzo mail: info@start-register.org

PARTECIPAZIONE E USO DEL REGISTRO

- Partecipazione aperta a tutti, Professionisti o Centri che si impegnano a seguirne le regole (almeno 10 paz./anno).
- I dati raccolti nel Registro possono essere esaminati dai Partecipanti attivi
- Ciascun Partecipante, usando la propria password, potrà esaminare tutte le informazioni archiviate nel database centrale relative ai propri pazienti.
- I Partecipanti attivi possono sottoporre al CE del Registro un progetto di studio clinico che preveda l'impiego dei dati di tutti pazienti inclusi nel Registro idonei allo scopo dello studio proposto

LE SEZIONI DEL REGISTRO

- START-Register
- START-Eventi
- START-Antiplatelet
- START-Laboratorio
- FADOI-START
- FCSA-START



Due nuovi studi basati sul **Registro START** sono stati avviati in collaborazione con la Federazione Associazioni Dirigenti Ospedalieri (FADOI) e con la Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA).

Il **Registro START** è il primo registro italiano che raccoglie in maniera prospettica informazioni sulla storia di pazienti che iniziano un trattamento anticoagulante per qualunque indicazione clinica e con qualunque trattamento anticoagulante. L'avvio dei due studi **FADOI-START** e **FCSA-START** conferma la potenzialità del **Registro START** di condurre studi collaborativi anche con disegni differenti.

Sul portale *anticoagulazione.it* saranno pubblicati aggiornamenti periodici nell'area riservata allo **START**.



Registro Start



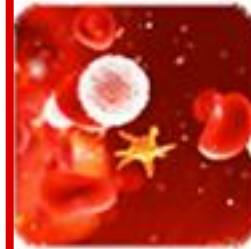
Simple Start

10480 patients
75% with fup



Start Eventi

151 events



Start
Antiplatelet

981 patients
40% with fup



FADOI Start
Start FADOI

862 patients



Start
Laboratorio

Per richieste di assistenza contattare:
info@start-register.org



1. RISULTATI DAL REGISTRO START

PAZIENTI INCLUSI REGISTRO START

- Pazienti che iniziano un trattamento anticoagulante cronico (> 3 mesi)
- Per qualsiasi motivo clinico
- Con qualsiasi farmaco anticoagulante (AVK, EBPM, Fondaparinux, DOAC....)
- Consecutivi
- Numero non inferiore a 10 paz.
- Follow-up di almeno 1 anno (ma suggerito prolungato)

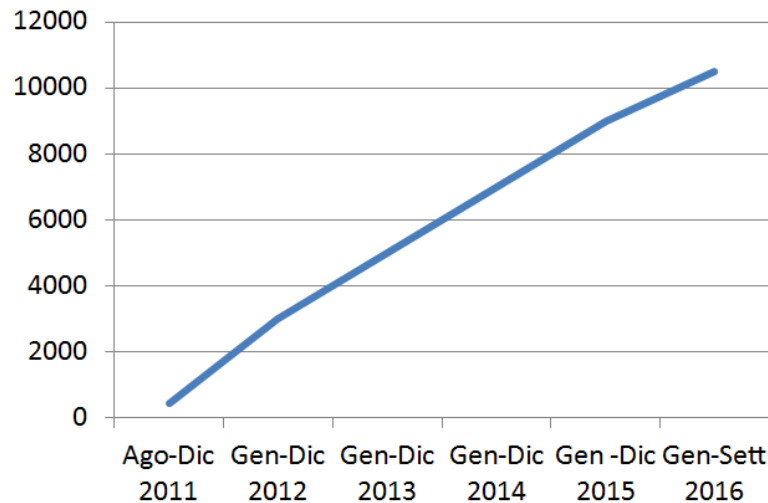


START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

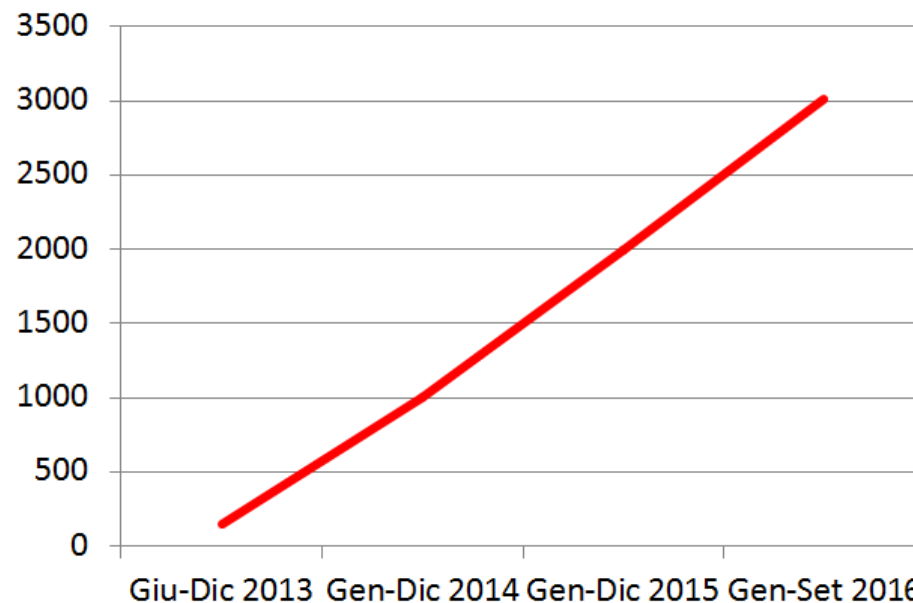
Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti

September 2016



Number of enrolled patients n°: 10450

DOACS Patients n°: 2090





ENROLLED PATIENTS (n°)= 10450

(54% M - 46%F)

Median age 74 yrs, IQ range 64-84 yrs

INDICATION TO ANTICOAGULANT THERAPY

Non Valvular AF	61%
Venous Thromboembolism	29%
Atrial Fibrillation	2.4%
Prosthetic heart valves	3.0%
Other indications	4.0%

DRUGS

VKA	70%
DOACs	28%
LMWH (chronic)	2%

DOACS shifted from VKA 46%

Median Time of VKA (IQR) 24 (8,50) months

Total follow-up: 10.548 pt-yrs
(available for 75% of patients)

Lost at follow-up
3.0%



START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATAIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti

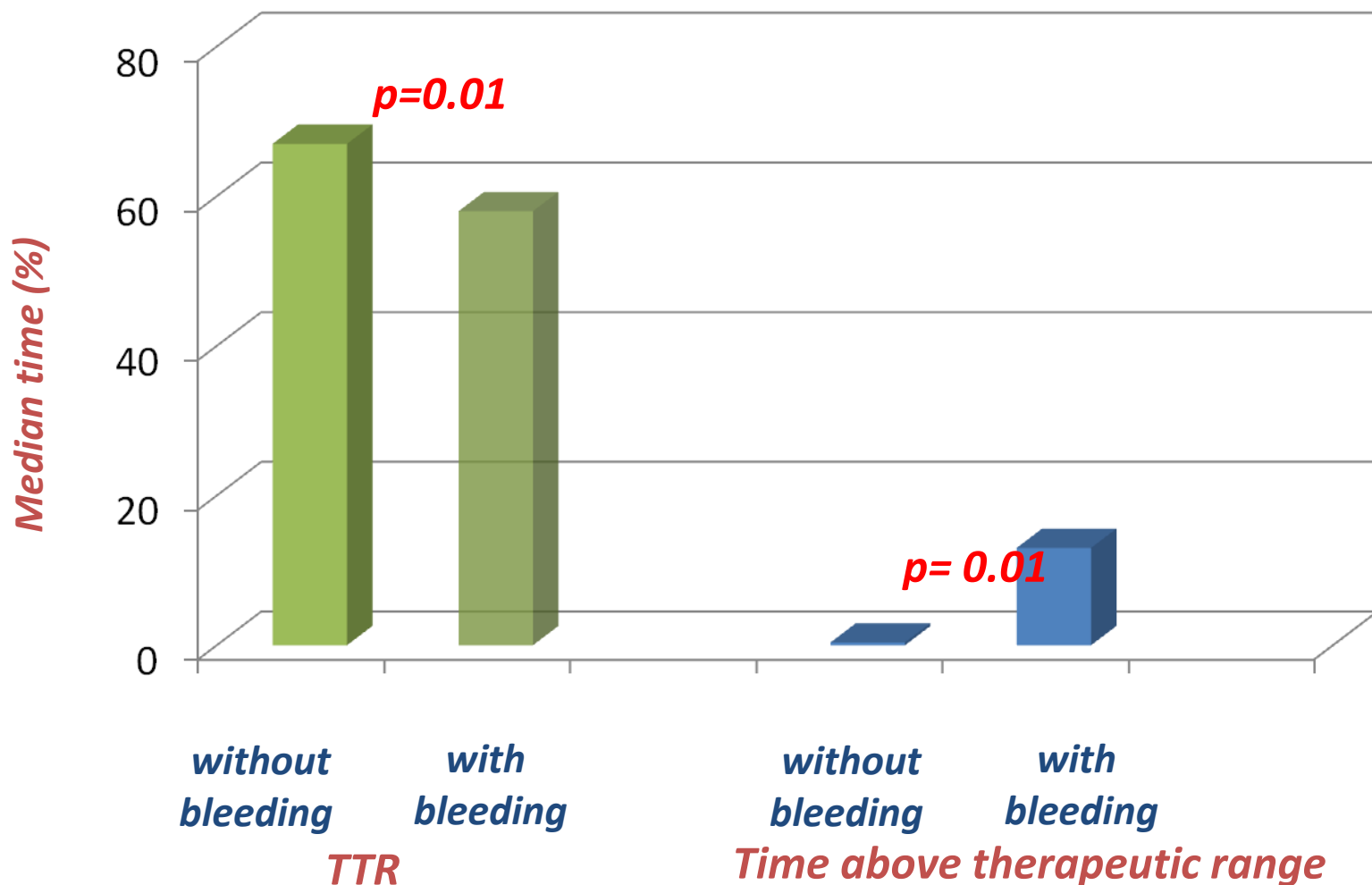


I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON AVK

VKA PATIENTS

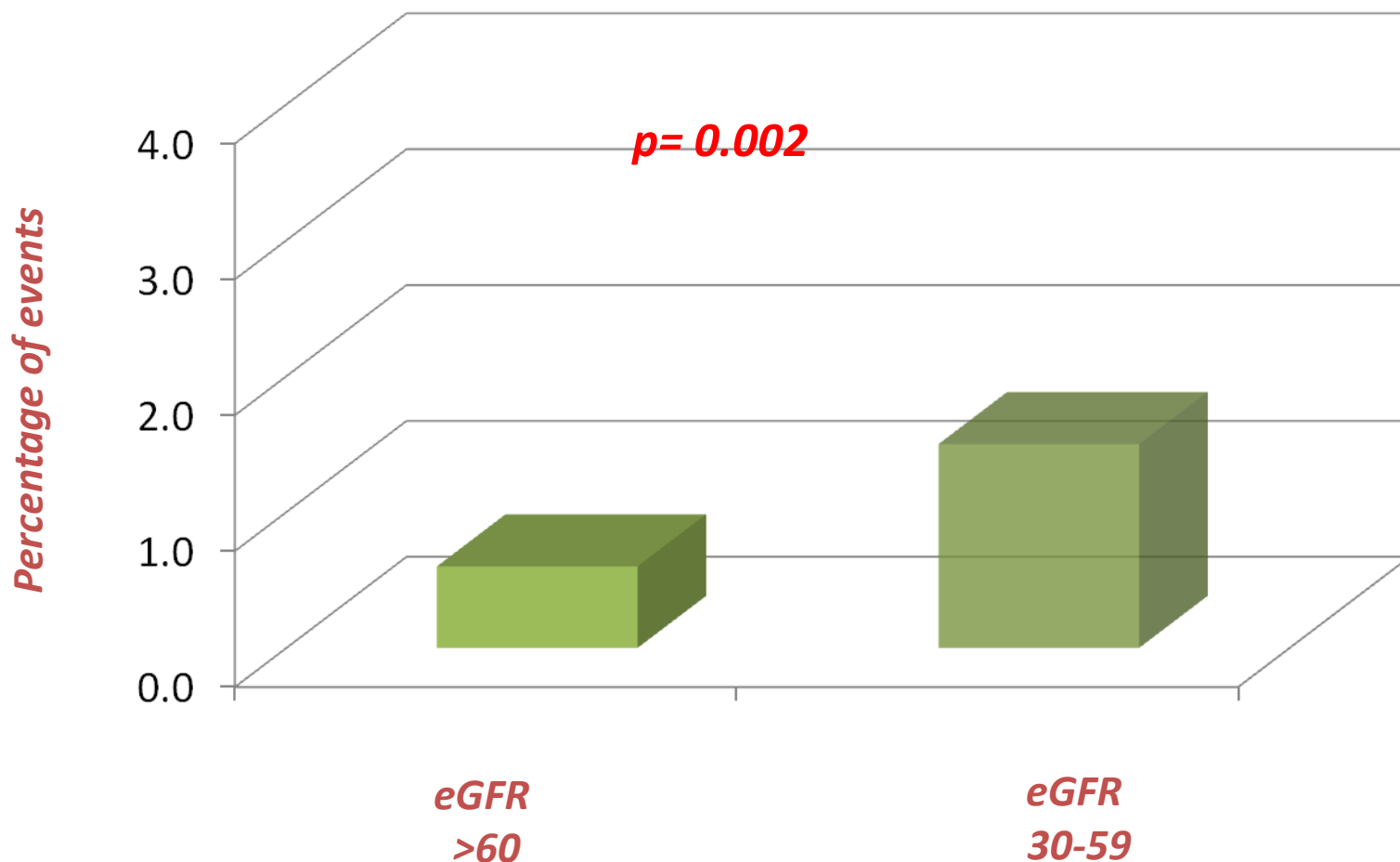
	AF	VTE
N° of patients	3516	1593
Fup (pt-yrs)	5907	2223
Major bleeding rate: % pt ; x100 pt yrs	86 (2.4;<u>1.4</u>)	23 (1.4;<u>1.0</u>)
Cerebral	27	8
Gastrointestinal	21	3
Other	38	12
Fatal	7	2
NMCRB Rate:%pt; x100 pty rs	88 (2.5;1.5)	49 (3.0;2.2)
Thromboembolic events Rate: %pt; x100 pt yrs	27 (0.77; <u>0.45</u>)	15 (0.94;<u>0.67</u>)

BLEEDING EVENTS IN RELATION TO QUALITY OF ANTICOAGULATION



Median (IQR) TTR of all patients = 67 (54,77)

MAJOR BLEEDING EVENTS IN RELATION TO RENAL IMPAIRMENT





START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti



I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON DOAC

DOAC PATIENTS

	VTE	AF
Number	569	1035
Median Age, y (IQR)	61 (46,73)	76.5 (71,82)
Males (%)	55.3	58.2
Type of DOACs		
Apixaban	0.3%	29%
Dabigatran	1.7%	44%
Rivaroxaban	98%	27%
Discontinuation %	35	10.8
End of treatment	84.8	-
Major bleeding	0.6	6.9
Contraindication	2.4	2.6
Death	3.0	3.0
Patient Decision	0.6	1.3
Lost at follow-up	1.1	3.5

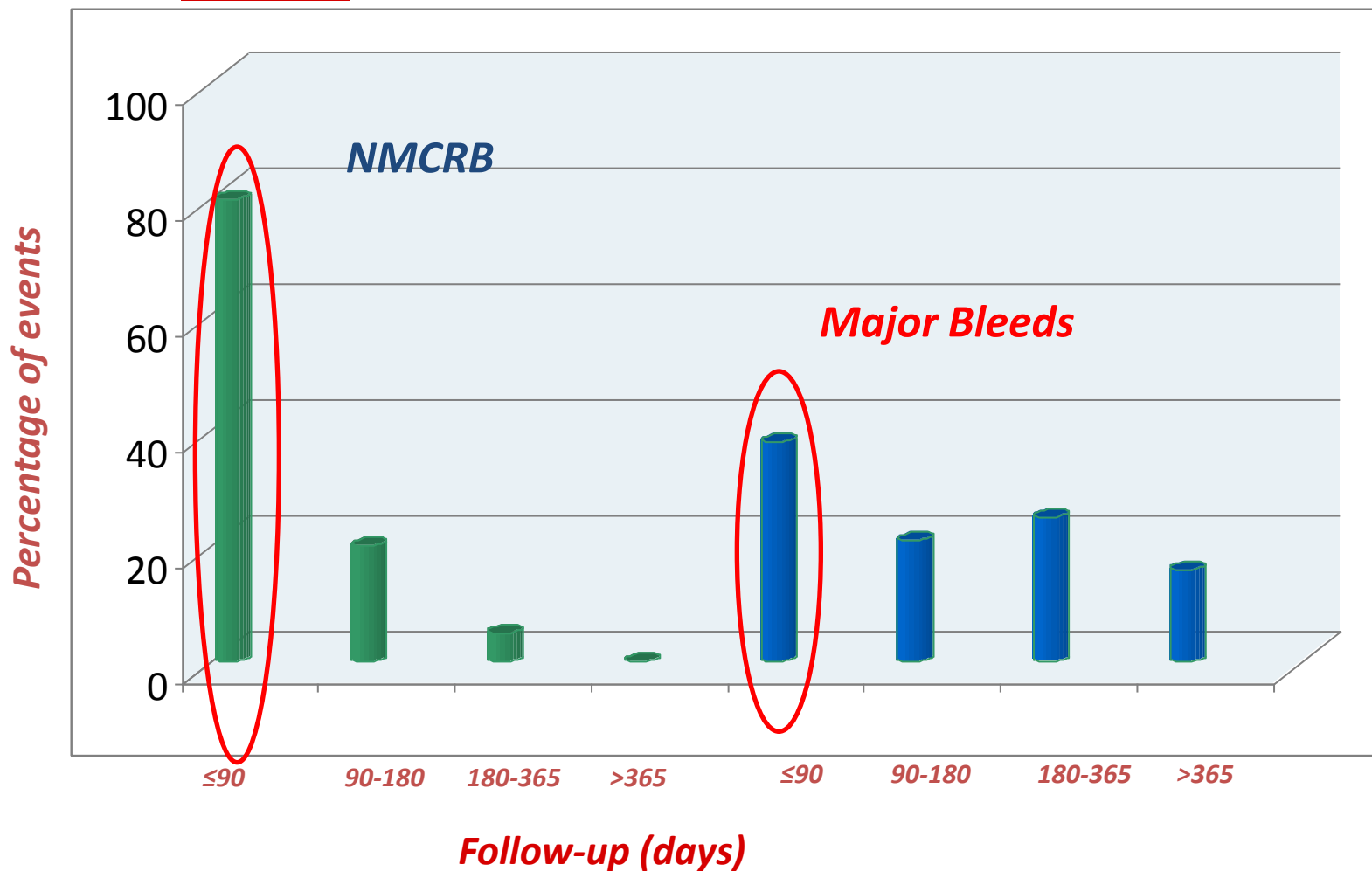
DOAC: BLEEDING AND THROMBOTIC EVENTS

	AF	VTE
Fup (pt-yrs)	1085	385
Major bleeding rate: % pt ; x100 pt yrs	28* (2.7;<u>2.5</u>)	3 (0.52;<u>0.77</u>)
Cerebral	6*	-
Gastrointestinal	12	2
Other	10*	1
NMCRB Rate:%pt; x100 pty rs	21 (2.0;1.9)	5 (0.87;1.3)
Thromboembolic events Rate: %pt; x100 pt yrs	9 (1.0; <u>0.78</u>)	10 (1.7;<u>2.6</u>)

Fatal bleeding

*1 cerebral; 1 other

NAVF: TIME TO BLEEDING EVENTS



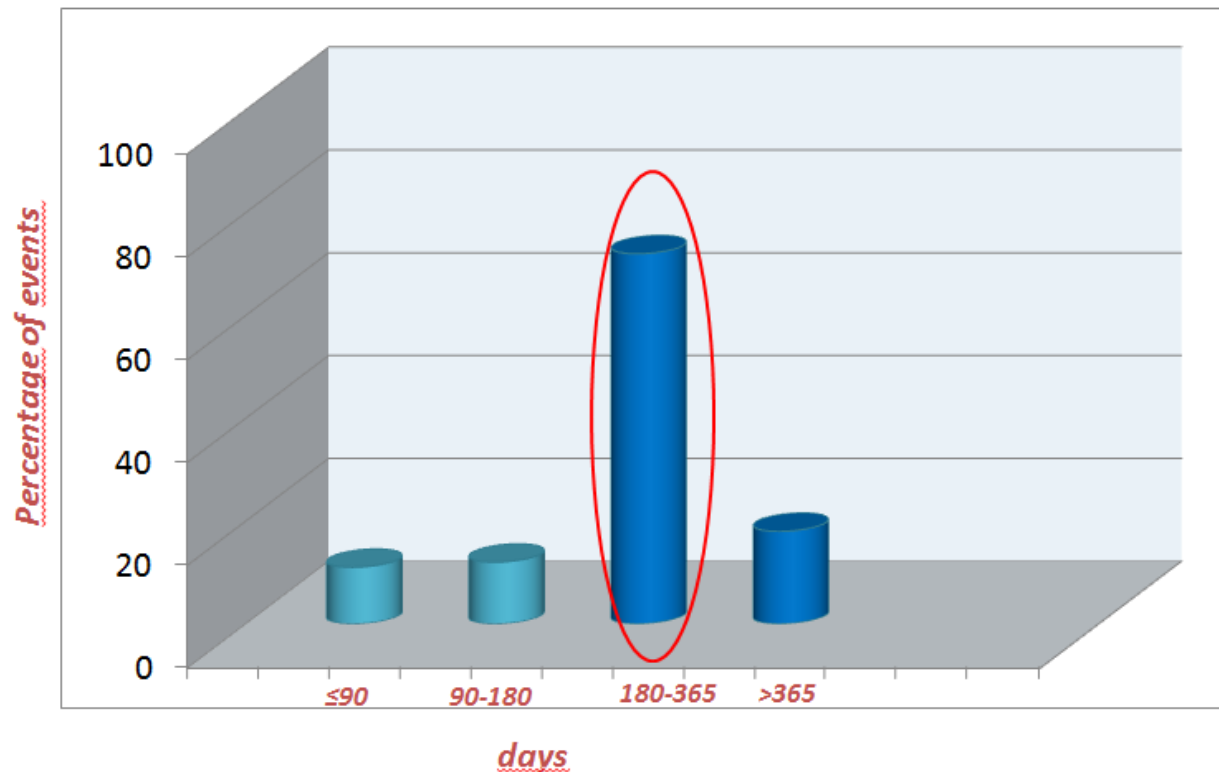
NMCRB **n= 21**

MB **n=28**

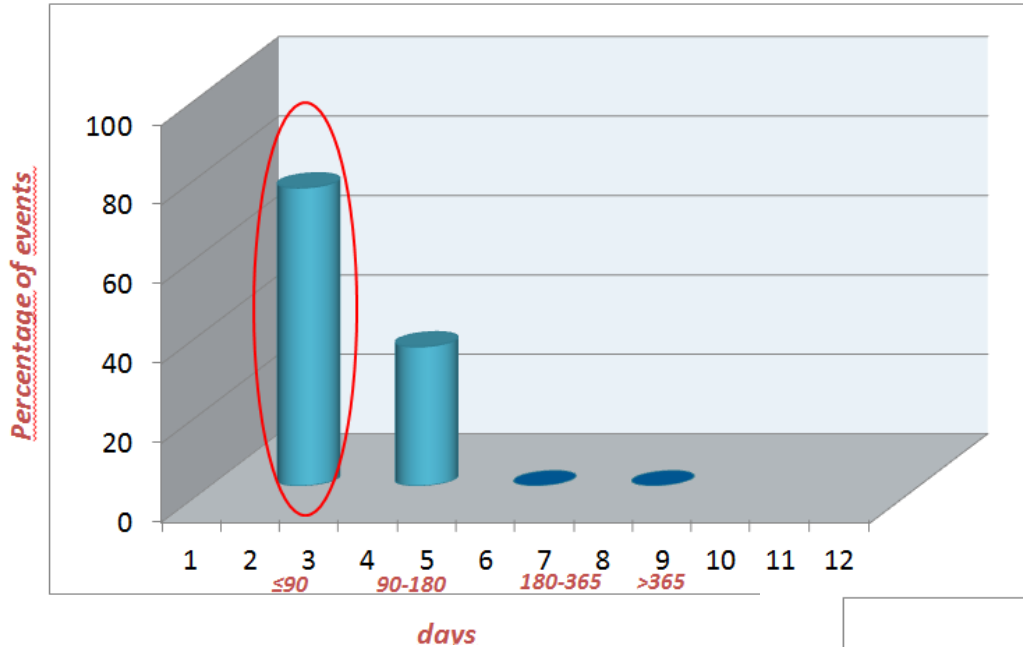
NAVF: THROMBOTIC EVENTS DURING TREATMENT

Number		9
rate: % pt ; x100 pt yrs		1.0; 0.78

Time of thrombotic events

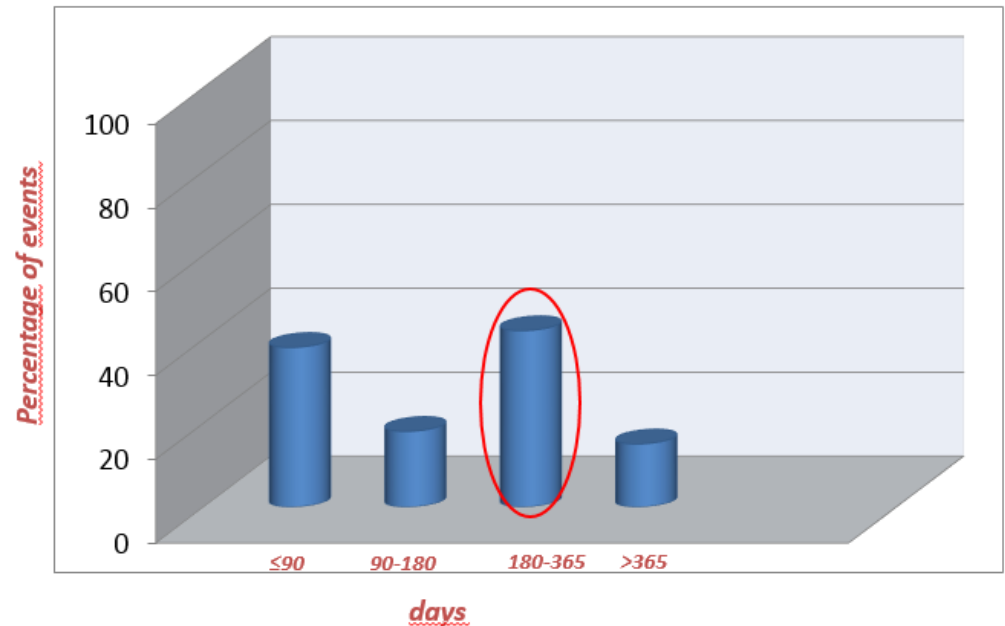


VTE: TIME TO EVENTS

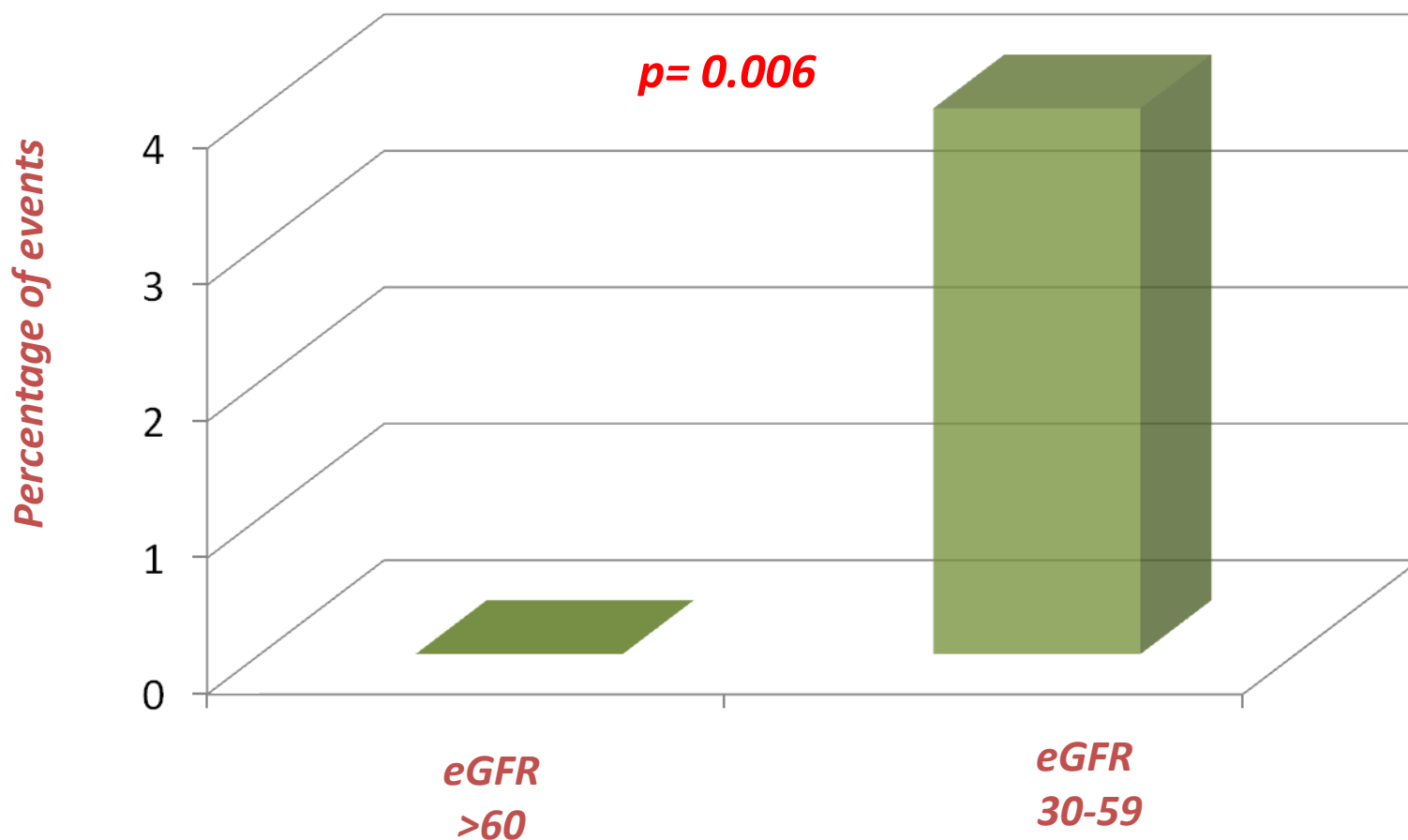


Thrombotic events

Major bleeding events



VTE: MAJOR BLEEDING IN RELATION TO RENAL IMPAIRMENT



**START-Register**

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti

Clinical trials and real life data



	RELY	START	ROCKET	START	ARISTOTLE	START
Age yrs	71.5±8.8	74±8.3	73 (65,78)	75 (69,80)	70 (63,76)	77 (72,83)
Male Sex (%)	64.3	64	60.3	64	64.5	51
CHADS ₂ m ±SD	2.2±1.1	2.0±1.18	3.48±0.94	2.4±1.3	2.1±1.1	2.29±1.6
M Bleed	3.11	1.78	3.6	3.8	2.13	3.3
Cerebral	0.32	0.35	0.5	0.7	0.33	1.1
CRNMB	NA	1.77	11.8	1.4	4.07	1.1

**Comparison with
clinical trials**

**Comparison with
clinical trials
and real life data**

	START	XANTUS	Tamayo Medi Care	Dresda Registry
Age yrs	75 (69,80)	71.5±10	71.5±10	74±14
Male Sex (%)	64	59	55	51
CHADS ₂ m±SD	2.4±1.3	2.1±1.2	2.6±1.2	NA
M Bleed	3.8	2.1	2.86	3.4
Cerebral	0.7	0.4	NA	NA
CRNMB	1.4	12.9	NA	19.7

ORGANIZZAZIONE FOLLOW-UP

- Prescrizione del farmaco
- Controllo entro un mese dalla prescrizione
- Controllo a 3-6 mesi dalla prescrizione
- Controllo a 12 mesi dalla prescrizione

- Controllo a 24 mesi dalla prescrizione

**Lost at follow-up
3.0%**

VKA= 3.5%

DOACs= 2.3%

NVAF: COMMENTI-1

- **Selezione dei pazienti con maggiore criticità al trattamento con Apixaban (previous MB, CAD, renal impairment)**
- **Simile rate per emorragia maggiore nelle tre classi di farmaci**
- **Eventi emorragici prevalentemente precoci**
- **Eventi trombotici più distribuiti nel tempo (aderenza?)**



VTE: COMMENTI-2

- **Prevalenza di trattamento con rivaroxaban**
- **Basso rate di emorragia maggiore**
- **Molto rilevante la funzione renale per emorragie**
- **Eventi emorragici prevalentemente precoci**
- **Eventi trombotici più distribuiti nel tempo (aderenza?)**



DOAC: COMMENTI-3

- **Follow-up e numerosità pazienti da implementare**
- **Concordanza con i risultati di RCT**
- **Importante la funzionalità renale nei pazienti trattati per TEV**
- **Basso rate di persi al follow-up**
- **Eventi emorragici prevalentemente precoci**
- **Eventi trombotici più distribuiti nel tempo (aderenza?)**





START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti



START-EVENTI

START EVENTI: SCOPO

- Raccogliere prospetticamente dati clinici utili ad evidenziare le modalità di trattamento delle complicanze in DOAC ed analizzare e identificare criticità
- Analizzare gli esiti clinici a breve termine e a distanza di 6 mesi dall'evento acuto.



START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti



Patients = 134

(56% M - 44%F)

Median Age 79 yrs IQ range 70-84 yrs

Indication to Anticoagulant treatment

NVAF	100 (73%)
VTE	34 (25%)

Drugs

Apixaban	20%
Dabigatran	32%
Rivaroxaban	48%
Low dose	42%

Antiplatelet therapy 13%

ASA	16 pts
ASA+Clopl	1 pt
Ticagrelor	1 pt

Shift from AVK 36%

Warfarin	27%
Acenocumarol	3%

ADVERSE EVENTS

Adverse Events	137
Bleedings	106
<i>Major Bleeding</i>	91
NMCRB	8
Minor	7
Thrombotic events	31
NAO Low dose	42%
<u>Major bleeding+NMCRB</u>	99
Cerebral*	39 (12 fatal)
Gastrointestinal	36 (1 fatal)
Other	24 (1 fatal)
Thrombotic event	31
Deep Vein Thrombosis(DVT)	9
DVT+ Pulmonary embolism (PE)	2
PE	4
Stroke	9
Peripheral Embolism	4
Retinal vein Occlusion	1
AMI	2 (1 Fatal)

START EVENTI: SINTESI

- Disomogeneità del trattamento delle complicanze emorragiche in DOAC
- Emorragia cerebrale associata ad elevata mortalità
- PCC utilizzati nel 50% dei casi di emorragia cerebrale
- 1 caso trattato con antidoto
- Nel 50% dei casi di emorragia GI sono stati utilizzati solo supporti trasfusionali (EC, EC +PFC)
- Nessun caso trattato con agenti bypassanti o dialisi
- Dati relativi al laboratorio carenti



START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATAIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti



START-Laboratorio

PERCHE' START-LABORATORIO?

- La gestione dei pazienti in terapia antitrombotica ed anticoagulante in particolare (orale e parenterale) ha trovato nel laboratorio, attraverso l'individuazione del test più adeguato, (monitoraggio/controllo) uno dei mezzi per garantire sicurezza ed efficacia dei trattamenti
- Per il “buon uso clinico” del dato di laboratorio è indispensabile conoscere la metodologia, la qualità, il vantaggio/svantaggi dei mezzi diagnostici disponibili

DOAC: PREMESSA

Studi farmacodinamici e farmacocinetici hanno mostrato che la risposta anticoagulante e' prevedibile in condizioni cliniche "standard".

Da ciò è derivato:

- 1) Somministrazione a dosaggio fisso giornaliero
- 2) *La non indicazione al monitoraggio di laboratorio routinario*
- 3) *La non necessità di antidoti per la breve emivita*

MA...

- Dall'introduzione dei DOAC nella pratica clinica è emersa l'importanza della misurazione dell'attività anticoagulante
- Inoltre da pochi mesi è disponibile il primo antidoto

START-LABORATORIO: SCOPO

- Raccogliere informazioni relative agli aspetti di laboratorio dei pazienti trattati con DOAC (misura dell'attività anticoagulante, scelta e utilizzo dei test, qualità dei metodi, appropriatezza diagnostica)
- Favorire la ricerca attraverso la proposta di studi nell'ambito della diagnostica di laboratorio relativamente agli aspetti di: metodologia (test, reagenti, strumenti, valutazione della sensibilità e della specificità), analisi delle variabili biologiche, preanalitiche ed analitiche, validazione clinica del test di laboratorio.



Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics



Sophie Testa ^{a,*}, Armando Tripodi ^b, Cristina Legnani ^c, Vittorio Pengo ^d, Rosanna Abbate ^e, Claudia Dellanoce ^a, Paolo Carraro ^f, Luisa Salomone ^c, Rita Paniccia ^e, Oriana Paoletti ^a, Daniela Poli ^f, Gualtiero Palareti ^g, for the START-Laboratory Register

Objective: To evaluate inter- and intra-individual variability in real-world atrial fibrillation patients on dabigatran, rivaroxaban or apixaban in four Italian anticoagulation clinics and to assess the correlation between DOAC plasma concentration and creatinine-clearance (CrCl).



Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics



Sophie Testa ^{a,*}, Armando Tripodi ^b, Cristina Legnani ^c, Vittorio Pengo ^d, Rosanna Abbate ^e, Claudia Dellanoce ^a, Paolo Carraro ^f, Luisa Salomone ^c, Rita Paniccia ^e, Oriana Paoletti ^a, Daniela Poli ^f, Gualtiero Palareti ^g, for the START-Laboratory Register

FARMACO	Basale (ng/ml) media (min-max)	Picco (ng/ml) media (min-max)
Dabigatran 110 mgx2/die	93 (14-386)	190 (31-651)
Dabigatran 150mgx2/die	91 (16-494)	210 (43-538)
Rivaroxaban 15mg/die	27 (0-88)	208 (77-393)
Rivaroxaban 20mg/die	41 (5-119)	235 (61-449)
Apixaban 2,5mgx2/die	79 (26-248)	192 (55-300)
Apixaban 5 mgx2/die	113 (42-283)	200 (102-416)

DOAC: INTRA-INDIVIDUAL VARIABILITY

	Intra-individual variability (ng/mL) mean (min-max)	CV% mean (min-max)
DABIGATRAN		
C _{trough}	80.3 (20-341)	36.0 (8.3-64.4)
C _{peak}	205.0 (37.0-465.1)	38.8 (23.8-49.8)
RIVAROXABAN		
C _{trough}	31.0 (20-75.5)	25.2 (1.5-52.6)
C _{peak}	197 (24.6-426.8)	30.7 (5.4-75.7)
APIXABAN		
C _{trough}	122.1 (40.8-249.5)	26 (13.6-54.4)
C _{peak}	224.6 (116-419.2)	25.7 (6.6-40.5)

Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics



Sophie Testa ^{a,*}, Armando Tripodi ^b, Cristina Legnani ^c, Vittorio Pengo ^d, Rosanna Abbate ^e, Claudia Dellanoce ^a, Paolo Carraro ^f, Luisa Salomone ^c, Rita Paniccia ^e, Oriana Paoletti ^a, Daniela Poli ^f, Gualtiero Palareti ^g, for the START-Laboratory Register

Table 6. Correlation (*r* value), coefficient of determination (*r*²) and statistical significance (*p*) of DOAC plasma concentrations (at peak or trough) vs. creatinine clearance.

Drug and Dose (mg)	C Trough (<i>r/r</i> ²)	<i>p</i>	Cpeak (<i>r/r</i> ²)	<i>p</i>
Dabigatran 110	-0.25/0.0625	0.04	-0.12/0.014	ns
Dabigatran 150	-0.32/0.1024	0.03	-0.18/0.0324	ns
Rivaroxaban 20	-0.18/0.0324	ns	-0.15/0.0225	ns
Rivaroxaban 15	-0.09/0.0081	ns	0.07/0.0049	ns
Apixaban 5	-0.03/0.0009	ns	-0.17/0.0289	ns
Apixaban 2.5	-0.02/0.0004	ns	-0.01/0.0001	ns

Poor reliability of coagulation screening test in patients treated with direct oral anticoagulants: results from a multicenter multiplatform observational study

Normal aPTT and dabigatran > 50 ng/ml	6/87 (6.9%)	6/107 (5.6%)	19/158 (12.0%)	3/42 (7.1%)
Prolonged aPTT and dabigatran ≤ 50 ng/ml	1/7 (14.3%)	22/51 (43.1%)	9/20 (45.0%)	5/8 (62.5%)
Normal PT and rivaroxaban > 50 ng/ml	7/75 (9.3%)	3/119 (2.5%)	34/109 (31.2%)	2/26 (7.7%)
Prolonged PT and rivaroxaban ≤ 50 ng/ml	7/69 (10.1%)	11/97 (11.3%)	3/13 (23.1%)	5/20 (25.0%)
Normal PT and apixaban > 50 ng/ml	25/58 (43.1%)	73/172 (42.4%)	NA	6/18 (33.3%)
Normal PT and apixaban ≤ 50 ng/ml	0/2 (0%)	0/10 (0%)	NA	1/2 (50.0%)

PT/PTT nella norma non escludono presenza di concentrazioni significative di DOAC
così come PT/PTT allungati si osservano in assenza di farmaco.



START: PUBLISHED ARTICLES



The Italian START-Register on Anticoagulation with Focus on Atrial Fibrillation .
Antonucci E, et al PLoS One. 2015



The SAME-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. *Palareti G, et al Thromb Haemost. 2016*



Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Testa S, et al. Thromb Res. 2016*



Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients on direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *Testa S et al J Thromb Haemost. 2016*



START: SUBMITTED ARTICLES

- Similar performance of stroke and bleeding scores in bleeding risk prediction: the refined HAS-BED score (*D Poli et al.*)
- Good clinical results in warfarin-treated patients managed in Italian anticoagulation clinics: the ISCOAT 2016 study compared to those recorded 20 years ago with the ISCOAT 1996 study (*G Palareti et al.*)
- One non-gender related risk factor in non-valvular atrial fibrillation (CHA₂DS₂VASc 1 or 2): time to shelve warfarin? (*V Pengo et al.*)



START-Register

SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTER

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di pazienti trattati cronicamente con anticoagulanti

COME PARTECIPARE?

- Collegarsi al sito <http://www.start-register.org>
- Cliccare su: Richiesta partecipazione
- Compilare con i propri dati e inviare la richiesta
- Il supervisore di START-Register provvederà ad attivare la richiesta permettendo l'inserimento dei pazienti nel registro.
- Il partecipante riceverà una mail di conferma dell'attivazione.

Indirizzo mail: info@start-register.org

anticoagulazione.it

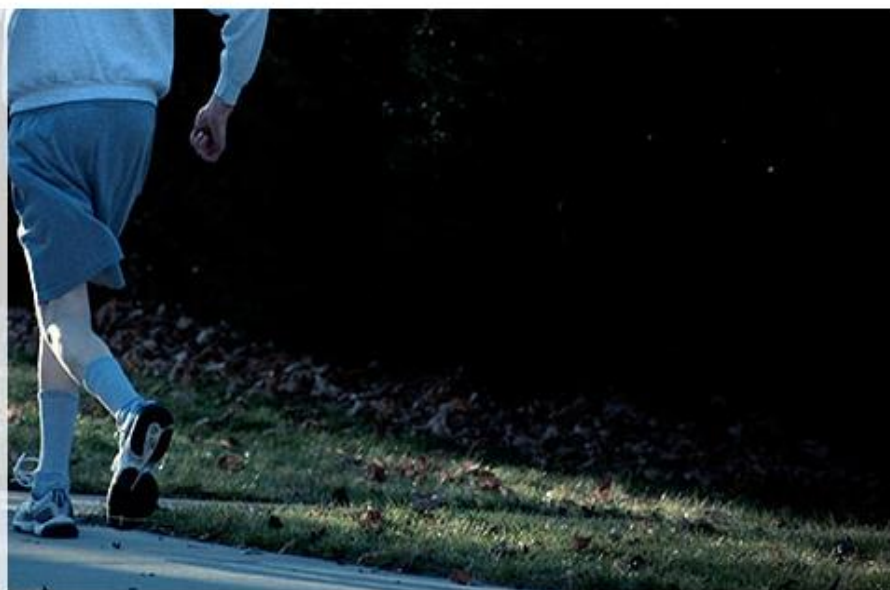
il portale dei trattamenti **anticoagulanti** e **antitrombotici**

HOME CHI SIAMO LE TERAPIE LE PATOLOGIE PROFESSIONISTI SALUTE PAZIENTI MEDIA ARCHIVIO EVENTI

L'attività fisica fa bene... a tutte le età!

È noto che un'attività fisica regolare produce importanti benefici per la salute.

Leggi tutto... >



PROFESSIONISTI SALUTE

PAZIENTI

LABORATORIO



cerca nel sito...

Cerca >

SEGUICI SU  facebook

► ISCRIVITI AL CANALE  YouTube

INFORMAZIONE SCIENTIFICA



**START
REGISTER**

NUOVI STUDI!