

Lo studio RIETE (Regístro Informatizado de la Enfermidad TromboEmbólica): un commento editoriale sugli obiettivi e i risultati già disponibili

Focus on data available from the RIETE Registry (Regístro Informatizado de la Enfermidad TromboEmbólica): an editorial comment

A. Fontanella¹, P. Di Micco¹, V. Russo² *

¹ UOC Medicina, Ospedale "Buon Consiglio Fatebenefratelli", Napoli

² Dipartimento d'Emergenza, AORN "A. Cardarelli", Napoli

I registri sono uno strumento di sorveglianza epidemiologica tra i più antichi. La loro nascita coincide storicamente con quella dell'epidemiologia. Inizialmente lo scopo dei registri era quello di tenere traccia della diffusione delle malattie infettive. Lo sviluppo dell'epidemiologia, come disciplina autonoma, ne ha esteso l'uso ad altre malattie, quali il cancro e le patologie cardiovascolari.

Nella medicina sperimentale (nei trial clinici controllati) la ricerca è condotta su campioni random della popolazione (gli individui che compongono il campione sono scelti casualmente). Nella ricerca epidemiologica raramente la selezione dei campioni è casuale: essi vengono sempre rigorosamente vagliati in base all'età, alle patologie associate, alla gravità della patologia, alle terapie già in corso e così via; pertanto, spesso, non offrono un vero "spaccato" della popolazione dei pazienti che affollano gli ospedali o gli ambulatori medici. Il registro è invece una collezione di dati che riguardano un particolare gruppo di individui accomunati dal fatto di essere affetti da una stessa condizione patologica; per il resto, sono rappresentativi di tutta l'eterogeneità della popolazione "reale".

I dati epidemiologici dei registri consentono di ottenere stime e di produrre inferenze (in altre parole, di formulare e testare ipotesi) sulla base delle informazioni relative agli individui che compongono il registro stesso, utilizzando varie strategie analitiche e descrittive. Le principali strategie per "interrogare" i dati di registro sono gli studi trasversali (*cross-sectional surveys*), gli studi ecologici (che permettono di formulare valutazioni sui fattori di rischio ambien-

ti), gli studi longitudinali o di coorte (*cohort studies*) e gli studi caso-controllo.

Esistono registri di vario tipo, per esempio registri oncologici, di malattie rare (tutti i pazienti con malattia di Bartter ecc.), di dialisi e trapianto e, di recente, sono comparsi anche i registri sul tromboembolismo venoso nel paziente medico. Esempi di tali registri sono ARISTOS [1], MASTER [2] – quest'ultimo frutto del lavoro di 25 Centri italiani, coordinato dal professore G. Agnelli – e numerosi altri registri ospedalieri.

La tromboembolia venosa (TEV) è una patologia multifattoriale e multidisciplinare che include le trombosi venose profonde (TVP), di qualsiasi distretto o organo, e l'embolia polmonare, sia di origine periferica venosa sia di sede primitiva (distretto cardiopolmonare). L'approccio alla TEV, anche nella sua fase ospedaliera, di solito richiede l'interazione di diversi specialisti impegnati nella diagnosi, nel trattamento in acuto e nel follow-up dei pazienti.

Normalmente siamo soliti suddividere i fattori di rischio per la TEV in:

- modificabili e non modificabili;
- clinici (inclusi quelli iatrogeni) e molecolari;
- congeniti, acquisiti o combinati [3].

Numerosi report presenti in letteratura, sia come studi programmatici sia come studi prospettici o multicentrici, hanno permesso l'identificazione dei fattori di rischio per TEV [3,4]. Allo stesso modo le metodologie diagnostiche oggettive per la diagnosi di TEV sono state oggetto di numerosi studi presenti in letteratura, così come gli approcci relativi al trattamento farmacologico, che sono, comunque, anche oggetto delle linee guida internazionali dell'American College of Chest Physicians del 2004 [5,6].

Tuttavia, ancora molti settori restano da investigare dal punto di vista clinico, soprattutto per i pazienti ospedal-

* Corrispondenza:

Andrea Fontanella, via G. Gigante 43, 80128 Napoli,
e-mail: docfonzy@fastwebnet.it

zati in reparti di area internistica e/o di Medicina d'Urgenza, come evidenziato da studi autoptici [7-9] e da studi prospettici [10,11].

Una possibile spiegazione delle vistose discrepanze procedurali tra le evidenze provenienti dalla letteratura e il comportamento nella pratica clinica risiede nel fatto che una cospicua messe di dati deriva da trial clinici controllati in cui i pazienti arruolati, a rischio di TEV o affetti da TEV, sono selezionati secondo rigidi e specifici criteri clinici, tali da escludere, di solito, la presenza o la concomitanza di altre patologie comunque a rischio per TEV, ma di meno comune e facile gestione sia ospedaliera sia ambulatoriale. In tale area si collocano i registri come quelli sopra citati [1,2], destinati a valutazioni sulla TEV nel paziente "medico", e con le stesse finalità nasce il registro RIETE, che al presente è un registro internazionale per pazienti affetti da TEV con Centri di osservazione sia in Europa sia in Paesi extraeuropei (Spagna, Italia, Francia, Israele, Argentina, Messico). Esso si prefigge di migliorare le conoscenze attuali sulla patologia tromboembolica venosa e di rilevare i fattori di rischio, i trattamenti e gli outcome di pazienti affetti da TEV.

Il registro include ogni tipologia di paziente con TEV, compresi quelli affetti contemporaneamente da patologie di gestione multidisciplinare (per esempio, pazienti neuropatici, cardiopatici, cerebrovascolari e/o con disturbi del comportamento o con recente sanguinamento) che normalmente vengono esclusi dai trial clinici controllati in quanto portatori di patologie a evoluzione imprevedibile. Trovano collocazione e identificazione nel registro anche soggetti i cui rischi di TEV sono già noti – come i pazienti anziani con età media > 80 anni, le gravide, quelli con esordio di patologie neurologiche, i malati oncologici – ma per i quali l'outcome clinico è particolarmente difficoltoso a causa della compresenza di un elevato rischio emorragico e della parallela gestione da parte di diversi specialisti.

Tale è, quindi, il valore metodologico dei registri e, pertanto, del RIETE, in quanto si prefigge soprattutto lo scopo di arruolare pazienti "reali", non selezionati, così come si presentano nei nostri ospedali, specialmente nell'area internistica, e consente una maggiore comprensione della presentazione clinica della TEV, una migliore valutazione del peso dei fattori di rischio noti e, eventualmente, l'individuazione di nuovi. Dà modo, inoltre, di valutare gli algoritmi diagnostici delle differenti realtà ospedaliere, intra e internazionali, e, ancora, offre l'opportunità di realizzare una reale "fotografia" delle decisioni profilattiche e terapeutiche dei diversi Centri arruolati.

Il registro è accessibile in Internet 24 ore su 24 ore, prevede una registrazione online con una password sensibile e permette l'inserimento dei dati relativi a nuovi pazienti arruolati, nonché la consultazione dei dati già disponibili.

Il registro RIETE si propone quindi come uno studio prospettico, multicentrico, internazionale, senza alcun tipo di finanziamento sul territorio italiano e francese (un grant da sponsor esterni supporta il territorio spagnolo), finalizzato a migliorare le attuali conoscenze sulla TEV e, se possibi-

le, ad ampliarle verso nuove frontiere di gestione, tramite due tipi di indicazioni:

- un sistema di informazione online disponibile per la consultazione in qualsiasi momento di particolari casistiche;
- una seconda forma basata sulla pubblicazione di dati scientifici relativi ai risultati conseguiti con l'osservazione clinica, sempre con l'obiettivo di migliorare l'approccio alla gestione ambulatoriale e ospedaliera della TEV.

Uno degli scopi principali è sicuramente quello di fornire dati, anche su vasta scala, su pazienti che hanno patologie a rischio di TEV, ma per i quali non esistono né linee guida né consensi o certezze sul tipo di trattamento antitrombotico da adottare, sia in acuzie di patologia sia in fase di follow-up. A ottobre 2006 il registro aveva già arruolato oltre 16.000 pazienti nei Paesi citati. Alla stessa data l'Italia era rappresentata da circa 25 Centri non ancora completamente attivi, tutti entrati nel registro nel 2006, e nuovi Centri erano attesi per incrementare sia i dati relativi all'arruolamento dei pazienti (500 in totale, solo 150 circa dei quali con follow-up concluso) sia i dati potenzialmente oggetto di nuove pubblicazioni internazionali.

Una parte dei dati del registro è già stata oggetto di pubblicazioni scientifiche, disponibili anche in PubMed e/o in Medline (Tab. 1) e ha già fornito importanti informazioni su quelli che sono i fattori di rischio di *exitus* nei pazienti oncologici affetti da TEV, sui rischi di TEV in corso di insufficienza renale e sull'incidenza e gli outcome della TEV negli anziani e in gravidanza [12-14].

Il coordinamento nazionale italiano è affidato al dottor Pierpaolo Di Micco (Unità Operativa Complessa di Medicina, Ospedale "Buon Consiglio Fatebenefratelli", Napoli), al quale è possibile rivolgersi in caso di interesse a partecipare allo studio, e al professore Paolo Prandoni (Divisione di Medicina, Università degli Studi di Padova), autore di importanti pubblicazioni sull'argomento negli ultimi 15 anni. Il coordinamento internazionale è affidato al professore Manuel Monreal (Medicina Interna, Università di Barcellona, Spagna), fondatore del registro e suo referente a livello internazionale.

L'interesse che il registro sta suscitando anche nei meeting internazionali è fonte di numerose attese riguardo alle risposte e agli orientamenti che potrà offrire in futuro, in particolare per i pazienti di area critica o per quelli con pluripatologia e plurifarmacoterapia, che tuttora rappresentano nel mondo motivo di controversie di gestione per i molteplici rischi cui vanno incontro, non solo nei follow-up a medio e lungo termine ma anche e soprattutto in quelli a breve termine, poiché le complicanze dei trattamenti anticoagulanti e/o gli effetti indesiderati comportano molto spesso cambi di gestione terapeutica, frequenti e numerose consulenze integrative, allungamento dei tempi di degenza e outcome sfavorevoli.

Per ulteriori informazioni sul registro:

- dottor Pierpaolo Di Micco, coordinatore italiano (pdmicco@libero.it);
- signora Mayra Carranza Hawkins, S and H Medical Science Service (riete@shmedical.es);

Tabella 1 Pubblicazioni relative al registro RIETE disponibili fino a settembre 2007

- Arcelus JI, Caprini JA, Monreal M, Suárez C, González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg* 2003;38(5):916-22.
- Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, et al; RIETE Investigators. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):856-62.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97(2):186-90.
- Bruscas MJ, Nieto JA, Perez-Pinar M, et al; RIETE Investigators. Suboptimal doses of low molecular weight heparin and acute venous thromboembolism. Data from the RIETE Registry. *Ann Hematol* 2007;86(7):519-26.
- Falgá C, Capdevila JA, Soler S, et al; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;98(4):771-6.
- Grau E, Tenías JM, Soto MJ, et al; RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE Registry. *Crit Care Med* 2007;35(8):1937-41.
- Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE Registry. *Chest* 2006;130(6):1817-22.
- Lobo JL, Jiménez D, Teresa Orue M, et al; RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism during coumarin therapy. Data from the computerised registry of patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2007;138(3):400-3.
- López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006;91(8):1046-51.
- Monreal M, Suárez C, Fajardo JA, et al; RIETE Investigators. Management of patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003-2004;33(5-6):330-4.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2004;2(11):1892-8.
- Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Todolí J, Samperiz AL; RIETE Investigators. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the same disease? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1-2):133-5.
- Monreal M, Falgá C, Valdés M, et al; RIETE Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1950-6.
- Monreal M, Falgá C, Valle R, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006;119(12):1073-9.
- Monreal M, Muñoz-Torrero JF, Naraine VS, et al; RIETE Investigators. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med* 2006;119(10):851-8.
- Monreal M, Munoz FJ, Rosa V, et al. Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE Registry. *Exp Oncol* 2006;28(3):245-7.
- Nieto JA, Monreal M; RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;351(19):2015-8.
- Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, et al; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3(4):703-9.
- Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, et al; RIETE Investigators. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost* 2006;4(11):2367-72.
- Otero R, Trujillo-Santos J, Cayuela A, et al; Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE) Investigators. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry: systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J* 2007;30(6):1111-6.
- Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, et al; RIETE Investigators. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE Registry. *Chest* 2005;127(5):1631-6.
- Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, et al; RIETE Investigators. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE Registry. *J Vasc Surg* 2006;44(4):789-93.

- professore Manuel Monreal, coordinatore internazionale del Registro (mmonreal.germanstrias@gencat.net).

Bibliografia

- [1] Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the ARISTOS project. *Ann Surg* 2006;243(1):89-95.
- [2] Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al; for the MASTER Investigators. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thromb Res* 2007;9 [Epub ahead of print].
- [3] Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86(1):395-403.
- [4] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164(9):963-8.
- [5] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338-400S.
- [6] Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob

- GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401-28S.
- [7] Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1254-7.
- [8] Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982;73(6):822-6.
- [9] Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302(6778):709-11.
- [10] Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med* 2005;257(4):352-7.
- [11] Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000;118(6):1680-4.
- [12] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006;91(8):1046-51.
- [13] Monreal M, Falgá C, Valle R, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006;119(12):1073-9.
- [14] Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97(2):186-90.