

**PROGETTO DI STUDIO AICE**  
**GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIE EMORRAGICHE**  
**CONGENITE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE**  
**STUDIO MECCA (Malattie Emorragiche Congenite Con Anticoagulazione)**

**Coordinatori dello studio**

**Massimo Franchini**

**Emanuela Marchesini**

Versione 2.0 del 10/05/2018

## Indice

1. Introduzione	pag. 3
2. Obiettivo dello studio	pag. 3
3. Metodologia dello studio	pag. 4
3.1 Disegno dello studio	pag. 4
3.2 Dimensione del campione	pag. 4
3.3 Durata dello studio	pag. 4
3.4 Modalità e tempistica di raccolta dati	pag. 4
3.5 Analisi statistica	pag. 4
3.6 Caratteristiche dei pazienti	pag. 5
3.6.1 Criteri di inclusione	pag. 5
3.6.2 Criteri di esclusione	pag. 5
3.7 Raccolta dati	pag. 5
4. Authorship	pag. 6
5. Bibliografia	pag. 7

## **1. Introduzione**

A partire dagli anni '70, la disponibilità dei concentrati liofilizzati dei fattori della coagulazione ha rivoluzionato il trattamento dei pazienti affetti da malattie emorragiche ereditarie (MEC), in particolare i pazienti affetti da emofilia A e B [1,2]. Prima di tale periodo, infatti, l'aspettativa di vita di questi pazienti era molto ridotta (20-30 anni) e la maggior parte di essi moriva in giovane età per gravi emorragie. L'arrivo dei concentrati dei fattori della coagulazione, dapprima plasma-derivati e successivamente ricombinanti, ha dato inizio al moderno trattamento delle MEC con l'istituzione di centri specializzati per il trattamento multidisciplinare dei pazienti con MEC e l'implementazione dei programmi di profilassi primaria volti a prevenire l'artropatia nei pazienti affetti da emofilia grave [3,4]. Grazie all'elevato standard di cura raggiunto in questi ultimi vent'anni, la qualità ed aspettativa di vita dei pazienti affetti da MEC è sensibilmente migliorata, raggiungendo quella della popolazione generale non-emofilica, almeno nei paesi industrializzati [5]. Come conseguenza positiva, un sempre maggior numero di pazienti con MEC ha raggiunto un'età avanzata, sviluppando co-morbilità caratteristiche delle persone anziane [6-8]. La gestione di queste patologie associate alle MEC rappresenta una nuova sfida per i medici dei Centri Emofilia. In particolare, un numero crescente di pazienti anziani affetti da MEC sviluppa, o è a rischio di sviluppare, patologie tromboemboliche che richiedono un trattamento anticoagulante [9,10].

Purtroppo, i dati disponibili in letteratura riguardo all'utilizzo di questo tipo di trattamento nei pazienti con MEC sono alquanto scarsi ed i position papers, le linee guida e le raccomandazioni da parte di panel di esperti risultano talora discordanti [11-13]. Inoltre, si segnala l'assoluta mancanza di dati sull'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta nei pazienti con MEC e fibrillazione atriale non valvolare. Questo utilizzo è potenzialmente molto interessante dal momento che potrebbe offrire un vantaggio di un minore rischio di emorragia intracranica rispetto ai tradizionali antagonisti della vitamina K.

Con questo background, abbiamo deciso di proporre ai Centri Emofilia italiani membri dell'AICE uno studio retrospettivo/prospettico sui pazienti con MEC in trattamento anticoagulante (eparine a basso peso molecolare, farmaci antagonisti della vitamina K, e anticoagulanti orali ad azione diretta).

## **2. Obiettivo dello studio**

L'obiettivo principale dello studio è quello di valutare:

- a. l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante nei pazienti con MEC;

- b. valutare se e come la terapia anticoagulante abbia interferito con il fenotipo emorragico del paziente con MEC (valutando la frequenza annuale delle emorragie prima e dopo l'introduzione della terapia anticoagulante);
- c. valutare la gestione della terapia anticoagulante in caso di procedure invasive/interventi chirurgici.

Un altro obiettivo dello studio è quello di valutare a livello nazionale italiano il numero di pazienti con MEC in terapia anticoagulante, il tipo di trattamento e la relativa patologia tromboembolica che ha richiesto questo trattamento.

### **3. Metodologia dello studio**

#### **3.1 Disegno dello Studio**

- Studio retrospettivo/prospettico osservazionale multicentrico.
- Parteciperanno centri emofilia italiani affiliati ad AICE.

#### **3.2 Dimensione del campione**

Data la natura dello studio, non si prevede alcun calcolo formale della dimensione campionaria. Tutti i pazienti con MEC di qualsiasi tipo e di qualsiasi livello di gravità in trattamento con anticoagulanti verranno registrati dai Centri Emofilia aderenti allo studio.

#### **3.3 Durata dello studio**

Non è prevista una restrizione temporale per la raccolta dei casi da includere nel presente studio.

#### **3.4 Modalità e tempistica di raccolta dati**

Una volta ottenuta l'approvazione dello studio da parte di AICE e da parte dei Comitati Etici Locali dei Centri Emofilia partecipanti, la durata complessiva della raccolta dati è prevista in 3 mesi per la parte retrospettiva dello studio ed in 5 anni per la parte prospettica. I dati verranno raccolti in forma anonima preferibilmente mediante un Case Report Form (CRF) elettronico. I dati verranno poi trasferiti in un database unico dove sarà possibile eseguire l'analisi dei dati.

#### **3.5 Analisi statistica**

I dati verranno descritti mediante una statistica descrittiva (percentuali per le variabili dicotomiche, mediana e range interquartile per le variabili continue). I confronti saranno eseguiti utilizzando il test chi-quadro di Pearson. La correlazione tra le variabili continue sarà valutata utilizzando lo Spearman's Rank correlation. Se necessario, per stimare l'odds ratio (OR), sarà effettuata un'analisi univariata e multivariata con un intervallo di confidenza (CI) al 95%.

### **3.6 Caratteristiche dei pazienti**

#### 3.6.1 Criteri di inclusione

- Tutti i pazienti affetti da MEC, di qualsiasi tipo di gravità, e trattati con terapia anticoagulante. Le indicazioni oramai consolidate alla terapia anticoagulante sono le seguenti:

- Protesi valvolari meccaniche
- Malattie valvolari
- Trombosi endocavitaria
- Fibrillazione atriale
- Cardiomiopatia dilatativa
- Infarto Miocardico Acuto (esteso)
- Tromboembolie arteriose
- Prevenzione e terapia della Trombosi Venosa Profonda
- Profilassi e terapia della Tromboembolia Polmonare
- Ictus tromboembolico
- Ipertensione polmonare primitiva
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

- Consenso informato.

I pazienti con terapia antiaggregante concomitante vengono inclusi nello studio.

#### 3.6.2 Criteri di esclusione

- Rifiuto del consenso alla partecipazione allo studio ed alla raccolta dei dati.

### **3.7 Raccolta dati**

Verranno raccolti i seguenti dati dei pazienti con MEC che verranno acquisiti attraverso apposite CRF:

- Anno di nascita del paziente, sesso, età alla valutazione, Body Mass Index (BMI), terapia farmacologica in atto, familiarità per patologie cardiovascolari e/o tromboemboliche.
- Tipo di MEC, livello del fattore della coagulazione carente, annualized bleed rate (ABR), bleeding assesment tools (BATs), terapia sostitutiva (tipo di prodotto, dosaggio e regime terapeutico)
- Stato (vivente o deceduto).
- Tipo di mutazione.
- Presenza o meno dell'inibitore (titolazione).
- Anticoagulante utilizzato, dosaggio e durata del trattamento, eventuali reazioni avverse.
- Eventuale terapia antiaggregante concomitante.
- Patologia tromboembolica che ha richiesto l'utilizzo della terapia anticoagulante (per i pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare indicare il CHADS-VASC score).
- Eventuale profilassi antiemorragica (tipo di concentrato utilizzato, dosaggio e durata del trattamento) e motivo dell'inizio della profilassi.
- Patologie concomitanti e terapia in atto
- Numero di pazienti con MEC seguiti dal Centro Emofilia con patologie per le quali vi è indicazione alla terapia anticoagulante ma che non hanno iniziato nessun tipo di terapia antitrombotica o sono in terapia con farmaci antiaggreganti.
- Gestione di interventi chirurgici/manovre invasive in pazienti con MEC in terapia anticoagulante.
- Numero di eventi emorragici durante il trattamento anticoagulante.
- Per la parte prospettica dello studio (durata 5 anni): follow-up ogni 6 mesi con registrazione del trattamento sostitutivo effettuato, numero di eventi emorragici e/o trombotici.

#### **4. Authorship**

I risultati di questo studio verranno pubblicati su una rivista internazionale impattata. Verrà riconosciuta l'authorship di tutti i medici partecipanti allo studio, compatibilmente con le norme editoriali della rivista. Nel caso in cui il numero di autori superi quello ammesso dalla rivista, verranno inseriti come autori i medici che avranno segnalato il maggior numero di casi. Tutti gli altri compariranno come collaboratori nel cosiddetto "ad hoc study group".

## Bibliografia

1. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013;27:179-84.
2. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008;14(Suppl. 3):10–8.
3. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:571-6.
4. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-97.
5. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al; Italian Association of Hemophilia Centers. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010;16:437-46.
6. Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *Br J Haematol* 2010;148:522-33.
7. Coppola A, Santoro C, Franchini M, et al. Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying, and monitoring age-related comorbidities. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:794-802.
8. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114:5256–63.
9. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:91-102.
10. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al.; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7:780-6.
11. Franchini M, Mannucci PM. Management of hemophilia in older patients. *Frugs aging* 2017;2017;34:881-9.
12. Angelini D, Sood DL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ* 2015;2015:41-7.
13. Schutgens RE, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, Mannucci PM. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood* 2016; 128:2571-4.