

Registro inerente l'utilizzo di regimi terapeutici antitrombotici aumentati in pazienti con diagnosi di Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi trombotica arteriosa

Sinossi Italiana

Versione 1.0 dell'1.9.22.

Razionale

Nonostante il tromboembolismo venoso rappresenti la manifestazione clinica più comune della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), la proporzione di eventi arteriosi gravi come ictus (35%) e trombosi arteriosa periferica appare sempre più allarmante. La presenza di anticorpi antifosfolipidi e/o positività per lupus anticoagulante aumenta il rischio di eventi trombotici ricorrenti. Tale rischio appare particolarmente elevato in seguito ad eventi protrombotici arteriosi rispetto ai venosi, (14-20% contro 5-10%).

Una recente revisione sistematica della letteratura ed una meta-analisi che ha preso in considerazione 17 studi hanno rilevato che la proporzione di ricorrenza di trombosi a 2 anni era, per i pazienti con un evento arterioso iniziale in terapia anticoagulante, pari allo 0.22 (95% intervallo di confidenza [CI], 0,15-0,31); qualora in terapia antiaggregante piastrinica, pari allo 0.22 (IC 95%, 0,18-0,26). Nei pazienti che sviluppavano un evento venoso iniziale la medesima proporzione era, per coloro che assumevano terapia anticoagulante, pari allo 0.054 (IC 95%, 0,037-0,079) mentre risultava pari a 0.18 (IC 95%, 0,15-0,21) nei pazienti non in terapia anticoagulante. Gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC) sembrano essere meno efficaci rispetto al warfarin nell'APS, in particolare per quanto riguarda la riduzione di eventi ischemici acuti, come dimostrato in una revisione Cochrane. Per i pazienti con eventi arteriosi appare utile utilizzare la terapia antiplastrinica ed una revisione sistematica e la meta-analisi hanno concluso che la terapia antiplastrinica risultava più efficace rispetto ai NOAC o al warfarin per ridurre il rischio di trombosi arteriosa ricorrente.

Linee guida EULAR 2020

Pazienti con APS definite e primo evento trombotico arterioso	Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
Il trattamento con antagonisti della vitamina K appare preferibile rispetto ad ASA a basso titolo	2b	C
Si raccomanda il trattamento con antagonisti della vitamina K mantenendo INR 2–3 o INR 3–4, in considerazione del rischio individuale di sanguinamento e della recidiva di trombosi	1b	B
Può essere preso in considerazione anche il trattamento con antagonisti della vitamina K mantenendo l'INR 2–3 più aspirina a basso dosaggio.	4	C
Rivaroxaban non deve essere utilizzato in pazienti con tripla positività aPL ed eventi arteriosi	1b	B
Sulla base delle evidenze scientifiche attuali, non è raccomandato l'uso di DOAC in	5	D

pazienti con APS definita ed eventi arteriosi dovuti all'alto rischio di trombosi ricorrente		
--	--	--

Sebbene la raccomandazione EULAR sia di utilizzare il solo antagonista della vitamina K come prima scelta per l'APS arteriosa, due recenti meta-analisi indicano che almeno l'assunzione regolare di questi ultimi (INR 2.0-3.0) potrebbe non essere del tutto efficace. Le conseguenze della trombosi arteriosa possono essere molto gravi (ictus, infarto del miocardio o trombosi arteriosa periferica con rischio di perdita dell'arto). Gli agenti antiplastrinici hanno dimostrato efficacia nella riduzione dell'ictus (ricorrente), infarto del miocardio e per arteriopatia periferica, nella popolazione generale. La duplice terapia antiaggregante+ anticoagulante ha dimostrato una evidente superiorità rispetto alla singola terapia antiaggregante o anticoagulante in pazienti con malattia coronarica o malattia arteriosa periferica stabili nella riduzione di eventi ischemici cerebrovascolari acuti, così come per la perdita dell'arto così come nel contesto acuto della malattia arteriosa periferica dopo rivascolarizzazione. È stato tuttavia osservato in entrambi gli studi che il rischio aumentato di sanguinamento maggiore appariva più evidente in pazienti con duplice terapia anticoagulante più antiaggregante rispetto al trattamento con un singolo farmaco. Appare quindi fondamentale valutare se qualsiasi regime di combinazione sia sicuro ed efficace nei pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi. In quest'ultimo caso infatti, lo stato di ipercoagulabilità appare maggiormente pronunciato rispetto alla popolazione non APS e questo potrebbe bilanciare l'aumentato rischio di sanguinamento osservato a seguito di assunzione di terapia antiaggregante + anticoagulante.

Scopo del registro:

Lo scopo principale è confrontare Una molecola antagonista della vitamina K, quale warfarin, acenocumarolo, fenprocumone ecc., assunto mantenendo un range terapeutico di INR fra 2,0 3 3,0 più aspirina a basso dosaggio (75-100 mg) con duplice terapia antiaggregante. Quest'ultima sarà in genere composta da aspirina a basso dosaggio più clopidogrel (75 mg al giorno) ma saranno accettabili altre combinazioni. Il confronto riguarderà l'efficacia e la sicurezza. Il registro includerà anche i pazienti trattati con antagonisti della vitamina k in monoterapia a dosaggio standard od elevato, poiché è raccomandato dall'EULAR e servirà come riferimento per gli altri due bracci (antagonisti della vitamina k + cardioaspirina o duplice terapia antiaggregante).

Obiettivo secondario è analizzare come i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, obesità, fumo, diabete e insufficienza cardiaca), fattori di rischio trombotico venoso (precedenti tromboembolismi venosi, cancro, immobilità prolungata, malattia infiammatoria cronica) ed il profilo antifosfolipidico. Contribuiscono al verificarsi di trombosi arteriose ricorrenti.

Endpoint primario di efficacia:

Composito di trombosi arteriosa (ictus, infarto del miocardio, trombosi arteriosa periferica od embolia), tromboembolismo venoso (trombosi in qualsiasi vena profonda od embolia polmonare che maggiore della sottosegmentale) e morte vascolare. La diagnosi deve essere verificata mediante tecniche di imaging specifico, autopsia o certificato di morte.

Endpoint primario di sicurezza:

Sanguinamento maggiore secondo la definizione ISTH.

Risultati secondari di efficacia

Qualsiasi componente degli outcomes compositi; mortalità da tutte le cause.

Criteri di inclusione

1. Pazienti che abbiano compiuto almeno i 18 anni di età con diagnosi di con APS confermata secondo i criteri di Sydney e con prima o ricorrente manifestazione trombotica arteriosa, compresi quelli con infarti cerebrali asintomatici obiettivati a metodiche di imaging

2. Trattamento con

A) un antagonista della vitamina K con range terapeutico di INR compreso tra 2,0 e 3,0 più aspirina a basso dosaggio (75- 100 mg al giorno), oppure

B) un solo antagonista della vitamina K con range terapeutico di INR compreso tra 2,0 e 3,0 o

C) antagonista della vitamina K con range terapeutico di INR compreso tra 3,0 e 4,0 o

D) una doppia terapia antiaggregante, se ritenuta appropriata dal medico curante.

3. Ottenimento del consenso informato debitamente firmato

Criteri di esclusione

1. Impossibilità di seguire il paziente per motivi geografici o di altro tipo.

2. Pazienti con scarsa compliance documentata.

3. Rischio emorragico tale per cui, secondo il medico curante, la combinazione della terapia antitrombotica
Possa risultare

4. Gravidanza in atto o pianificata.

5. Evento trombotico venoso diagnosticato dopo l'ultimo evento arterioso.

I pazienti possono essere inclusi entro 12 mesi dall'evento tromboembolico arterioso, purché non si siano verificati successivi eventi tromboembolici venosi. Precedenti eventi tromboembolici venosi sono includibili, solo se verificatisi prima dell'evento arterioso più recente.

Il registro non è prescrittivo, cioè non costituisce una linea guida per il medico curante ad utilizzare l'uno o l'altro dei regimi studiati.

Reclutamento e follow-up

Il registro non rappresenta uno studio interventistico. Pertanto, la decisione sul regime di trattamento dovrebbe avere stato formulato dal medico curante sulla base del giudizio clinico prima dell'ammissione al registro, ovvero prima di informare i pazienti in merito al registro. Le informazioni dovrebbero includere la precisazione che la terapia a base di antagonisti della vitamina K, da sola od in combinazione, rappresenta lo standard consigliato. Nel caso in cui si scelga di somministrare la duplice terapia antiaggregante il paziente andrebbe informato sulla motivazione della scelta terapeutica. Pazienti che hanno iniziato ad assumere uno dei due regimi dopo l'evento tromboembolico arterioso più recente negli ultimi 12 mesi possono essere informati in merito all'esistenza dello studio. Qualora il paziente soddisfi i criteri di inclusione e non presenti alcuno dei criteri di esclusione, lo sperimentatore od il rappresentante designato può richiedere di ottenere il consenso alla raccolta dei dati. Lo sperimentatore desumerà i dati sia dalle cartelle cliniche che dal paziente al momento dell'inclusione ed il paziente andrebbe seguito per 24 mesi. Ogni 6 mesi (ovvero rispettivamente a 6, 12, 18 e 24 mesi dopo inclusione) il team dello sperimentatore richiederà informazioni in merito alla eventuale comparsa di nuovi eventi trombotici, sanguinamenti od interruzioni o modifica del trattamento antitrombotico. Il follow-up può essere in presenza, a mezzo video o telefonico. Qualora ciò non si rivelasse possibile, il motivo del mancato follow-up dovrebbe essere documentato e la cartella clinica dovrebbe essere

riesaminato per eventuali. Nel caso in cui un paziente non si renda disponibile per due follow-up a distanza di 6 mesi egli sarà considerato “perso al follow-up”.

Inserimento dei dati.

I dati vengono inseriti nella piattaforma RedCap utilizzando il sistema di raccolta dati ISTH REDCap, in modo retrospettivo per i dati di base e prospettico per i dati di follow-up. REDCap è disponibile senza interruzioni online tramite e-CRF. L'accesso sicuro sarà concesso al Centro solo dopo aver ottenuto le informazioni richieste: capacità di reclutamento, continuità del personale di studio, approvazione del comitato etico qualora richiesta.

Investigatori

Qualsiasi medico interessato all'argomento può partecipare come local Principal Investigator: Ematologi, Reumatologi, Neurologi, cardiologi ecc. sono invitati a contribuire inserendo dati dei propri Pazienti.

Numerosità campionaria:

Sarebbe auspicabile un reclutamento di 150 pazienti in 3 anni con l'ultimo follow-up previsto a 5 anni

Bibliografia

- Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1545-1552.
- Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ, et al. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in Korea: a nationwide population-based study. *J Korean Med Sci* 2020;35:e35.
- Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2018;131:2151-2160.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-1371.
- Ortel TL, Meleth S, Catellier D, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: A systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2274-2286.
- Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012169.
- Chai-Adisaksopha C, et al. Management of arterial thrombotic antiphospholipid syndrome. In: Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies, editor. ISTH 2020 SSC Sessions, Milan; 2020.
- Schulman S, Aibar J. Management of arterial thrombotic antiphospholipid syndrome. In: Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies, editor. ISTH 2020 SSC Sessions, Milan; 2020.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
- Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994-2004.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet

therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;39:213-260.

- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017;39:763-816.
- Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.