



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA E CARDIOVASCOLARE-STROKE UNIT

S.C DI MEDICINA INTERNA E VASCOLARE-STROKE UNIT – AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
OSPEDALE S.MARIA DELLA MISERICORDIA

LOC. S. ANDREA DELLE FRATTE – 06132 PERUGIA, ITALY

Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli

Sinossi del Protocollo di studio

TITOLO E CODICE DELLO STUDIO: VALIDATION OF THE ISTH/SSC BLEEDING ASSESSMENT TOOL FOR INHERITED PLATELET DISORDERS (codice **BAT-VAL**)

VERSIONE DEL: 23 marzo 2015

NOME DEL PROMOTORE DELLO STUDIO

Azienda Ospedaliera di Perugia – Università degli Studi di Perugia

SPERIMENTATORE RESPONSABILE: Prof Paolo Gresele

Stato dell'Arte

Una valutazione accurata della presenza e della gravità dei sintomi emorragici è un elemento critico nella valutazione clinica dei pazienti con malattie emorragiche (1). In particolar modo risulta fondamentale registrare e caratterizzare la storia di sanguinamento prima di prendere la decisione di imbarcarsi in studi di laboratorio complessi e costosi per la diagnosi di disordini ereditari della funzione piastrinica (IPFDs) o disordini ereditari del numero di piastrine (IPNDs) (2). Alcuni strumenti per la valutazione della gravità del sanguinamento (BAT) sono stati sviluppati al fine di standardizzare il metodo di raccolta della storia di sanguinamento, nel tentativo di migliorarne l'accuratezza e la sensibilità diagnostica, e quindi di evitare esami di laboratorio ingiustificati e di predire il futuro rischio di sanguinamento, e quindi di definire meglio le modalità di trattamento (3).

In particolare, sono stati sviluppati diversi BAT per valutare la storia emorragica nella malattia di Von Willebrand (VWD) (4-8). Più di recente il BAT sviluppato dalla Società Internazionale sulla Trombosi e l'Emostasi (ISTH-BAT) è stato messo a punto per valutare il rischio emorragico di pazienti con una sospetto disturbo dell'emostasi in generale, e non solo per la VWD. In particolare, questo BAT a differenza di altri strumenti simili considera



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA E CARDIOVASCOLARE-STROKE UNIT

S.C DI MEDICINA INTERNA E VASCOLARE-STROKE UNIT – AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
OSPEDALE S.MARIA DELLA MISERICORDIA

LOC. S. ANDREA DELLE FRATTE – 06132 PERUGIA, ITALY

Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli

anche sanguinamenti minori ricorrenti (10,11), e quindi è potenzialmente rilevante per valutare anche IPFDs e IPNDs tipicamente caratterizzate da sintomi minimi, che normalmente non vengono considerati in altri Bleeding Assessment Tools. L' ISTH-BAT è un questionario standardizzato sull'entità del sanguinamento corredato di una tabella di interpretazione ben definita che permette il calcolo di un punteggio finale chiamato Bleeding Score (BS) (10). Una versione on-line dell' ISTH-BAT è disponibile gratuitamente attraverso il sito della Rockefeller University (<https://bh.rockefeller.edu/ISTH-BATR/>).

Tuttavia, pochissime informazioni sono disponibili sull'utilità del ISTH-BAT per i pazienti con IPFDs e IPNDs e sulla sua potenziale capacità di discriminarli da pazienti con VWD. Di recente l'utilità dell' ISTH-BAT è stata testata su 100 soggetti con sospetto IPFD e si è rivelato essere un potente strumento per discriminare il sanguinamento eccessivo, ma non predittivo della presenza di un IPFD, tuttavia gli sperimentatori sono riusciti ad arruolare solo relativamente pochi soggetti e hanno deliberatamente escluso dalla sperimentazione alcuni dei disordini ereditari piastrinici più diffusi, come la Trombastenia di Glanzmann, la Sindrome di Bernard Soulier (12) o la malattia correlata a difetto della miosina 9.

Motivazioni della Ricerca

Scopo del presente studio è quello di verificare l'utilità diagnostica dell' ISTH-BAT per IPFDs e IPNDs in un'ampia coorte di pazienti con una diagnosi ben definita e di confrontare questi pazienti con una coorte di soggetti con diagnosi di VWD. In particolare, ci proponiamo di valutare se l' ISTH-BAT può essere utile per discriminare tra:

- IPFDs / IPNDs e soggetti sani
- Diversi IPFDs / IPNDs
- IPFDs / IPNDs e VWD

A causa della rarità di queste patologie, effettueremo una valutazione solo su pazienti con una diagnosi ben stabilita chiedendo a tutti i centri coinvolti nella gestione di IPFDs/IPNDs di contribuire a questo studio arruolando tutti i casi che soddisfano dei criteri di inclusione ben definiti. Un altro scopo di questo studio è quello di verificare il valore prognostico del



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA E CARDIOVASCOLARE-STROKE UNIT

S.C DI MEDICINA INTERNA E VASCOLARE-STROKE UNIT – AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
OSPEDALE S.MARIA DELLA MISERICORDIA

LOC. S. ANDREA DELLE FRATTE – 06132 PERUGIA, ITALY

Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli

bleeding score derivante dall' ISTH-BAT per il sanguinamento e l'eventuale richiesta di trattamenti pro-emostatici.

Per perseguire i nostri obiettivi il questionario dell' ISTH-BAT verrà sottoposto da un medico a tutti i pazienti arruolati nello studio, verrà calcolato il bleeding score di ogni paziente che verrà rivalutato dopo uno e due anni per calcolare i nuovi bleeding score e per registrare possibili eventi di sanguinamento e relativi trattamenti applicati.

Disegno dello studio

Questo studio osservazionale trasversale/prospettico vedrà il reclutamento a livello mondiale di pazienti, adulti e in età pediatrica, con una diagnosi ben definita di difetto piastrinico. I dati dei pazienti verranno trattati in forma anonima e solamente dopo firma di un consenso informato. L'arruolamento dei pazienti avverrà nel momento in cui risponderanno al questionario per la prima volta e verrà calcolato il bleeding score, successivamente verranno seguiti in maniera prospettica per due anni. Ogni anno i pazienti risponderanno allo stesso questionario ISTH-BAT e verrà calcolato un nuovo bleeding-score per valutare variazioni rispetto al precedente. I dati dei pazienti per cui non sarà possibile effettuare un follow-up completo non verranno inclusi nell'analisi finale.

Risultati Attesi

Ci attendiamo di poter raccogliere in un unico database internazionale il maggior numero possibile di ISTH-BAT compilati e relativi bleeding score eseguiti su soggetti affetti da disordini piastrinici ereditari (piastrinopenie e piastrinopatie ereditarie), con particolare attenzione al tipo e all'entità del sanguinamento e alla patologia ad essi collegata. La stessa operazione verrà ripetuta dopo uno e due anni in modo da poter verificare l'andamento dei sintomi di sanguinamento.

In questo modo ci auguriamo di poter verificare se l' ISTH-BAT possa essere usato come strumento predittivo della presenza di un disordine ereditario piastrinico e se possa discriminare fra un disordine e l'altro.



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA E CARDIOVASCOLARE-STROKE UNIT

S.C DI MEDICINA INTERNA E VASCOLARE-STROKE UNIT – AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
OSPEDALE S.MARIA DELLA MISERICORDIA

LOC. S. ANDREA DELLE FRATTE – 06132 PERUGIA, ITALY

Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli

Tali dati verranno condivisi con la comunità scientifica internazionale che li potrà utilizzare come supporto, basato sull'esperienza, nella propria esperienza clinica.

Qualsiasi informazione relativa ai pazienti studiati sarà rigorosamente anonimizzata; nessun dato permetterà di risalire all'identità dei pazienti i cui dati verranno inseriti nel database.

In un futuro studio prospettico si valuterà l'utilità diagnostica dell' ISTH-BAT in nuovi pazienti che si presentano per la valutazione di emorragie muco-cutanea di sospetta origine piastrinica ereditaria, ma senza una diagnosi definitiva.

Durata della sperimentazione: 2 anni

Numero pazienti da arruolare: tot. circa 600, per singolo centro da 10 a 40

Personale che attende alla esecuzione degli esperimenti

Nome e Cognome	Qualifica	Dipartimenti / Istituto di afferenza
Paolo Gresele	Professore Ordinario	Dip. di Medicina
Tiziana Fierro	Dottoranda di Ricerca	Dip. di Medicina
Loredana Bury	Ricercatore a tempo determinato	Dip. di Medicina
Emanuela Falcinelli	Dottore di Ricerca	Dip. di Medicina
Annamaria Mezzasoma	Tecnico di Laboratorio	Dip. di Medicina
Sara Orsini	Dottoranda di Ricerca	Dip. di Medicina



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA E CARDIOVASCOLARE-STROKE UNIT

S. C DI MEDICINA INTERNA E VASCOLARE-STROKE UNIT – AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
OSPEDALE S.MARIA DELLA MISERICORDIA

LOC. S. ANDREA DELLE FRATTE – 06132 PERUGIA, ITALY

Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli

Metodologia e tecniche impiegate nella ricerca

Studio clinico trasversale/prospettico, multicentrico, esclusivamente basato sulla raccolta di dati tramite somministrazione di un questionario ai pazienti.

La raccolta dei dati previsti dallo studio verrà effettuata previo consenso scritto alla partecipazione allo studio che verrà inviato tramite posta ordinaria al domicilio dei singoli pazienti. In caso di minori verrà richiesta la firma di un genitore o tutore legale. Una volta ottenuto il consenso, saranno raccolti i dati di tutti i pazienti disponibili e saranno eseguite opportune analisi statistiche descrittive.

Tutti i centri partecipanti ci forniranno i dati conformemente alle normative del paese per gli aspetti etici dello studio. Il database non conterrà i nomi dei pazienti ma solo identificativi forniti dal centro che ha arruolato il caso e tutte le informazioni riguardanti i pazienti rimarranno anonime.

Bibliografia generale sull'argomento di ricerca

1. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl. 1): 157–66.
2. Gresele P, Harrison P, Gachet C, Hayward C, Kenny D, Mezzano D, Mumford AD, Nugent D, Nurden AT, Cattaneo M. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Epub.
3. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2223-9.
4. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JCJ, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2619–26.
5. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 766–73.
6. Bowman M, Riddell J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1418–21.
7. McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S, Arnold E, Adam F, Heddle NM, Rivard GE,

Cod. Fisc. e Part. IVA: 00448820548

Segreteria: tel. (39) 075.578.6424, fax (39) 075.578.2436, E-mail: medvasc@unipg.it; telex 662078 UNIPG I, Direzione: tel. 075.578.2266, E-mail: agnelli@unipg.it; Reparti di Degenza, Ambulatori, Centro Emostasi e Trombosi, Angiologia: tel. 075.5781 (centralino).



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
SEZIONE DI MEDICINA INTERNA E CARDIOVASCOLARE-STROKE UNIT

S.C DI MEDICINA INTERNA E VASCOLARE-STROKE UNIT – AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA
OSPEDALE S.MARIA DELLA MISERICORDIA

LOC. S. ANDREA DELLE FRATTE – 06132 PERUGIA, ITALY

Direttore: Prof. Giancarlo Agnelli

- Hayward CPM. Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. *Blood* 2004; 104: 159–65.
8. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Wakefield CD, James PD, Rand ML. Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1416-9.
 9. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Mazzucconi MG, Morfini M, Rocino A, Schiavoni M, Peyvandi F, Rodeghiero F, Mannucci PM. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood.* 2014;123:4037-44.
 10. Rodeghiero F1, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):2063-5.
 11. Lowe GC, Lordkipanidz_e M, Watson SP, on behalf of the UK GAPP study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1663–8.