



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi



Ministero
della
Sanità
e
Consumi

IRCCS

**Sesta
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 9 Aprile 2016

CRIMM

**Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi**

La terapia attuale

Valerio De Stefano



*Istituto di Ematologia, Università Cattolica
Policlinico A. Gemelli, Roma*



INCIDENZA ANNUALE DI TROMBOSI IN COORTI DI PAZIENTI CON TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

	N	Disegno	Citoriduzione (%)	Antiaggreganti (%)	Trombosi (% pz.-anno)
Cortelazzo et al, 1990	100	Retrosp.	74	1	6.6
Colombi et al, 1991	103	Retrosp.	65	72	2.2
De Stefano et al, 2008	259	Retrosp.	75	75	5.2 (ricorrenze)
Carobbio et al, 2008	1063	Retrosp.	51	66	2.3
Harrison et al, 2008	809	Prospet.	72	100	2.6
Passamonti et al, 2008	605	Retrosp.	67	33	1.3
Carobbio et al, 2011	891	Retrosp.	57	68	1.8
Gisslinger et al, 2013	730	Prospet.	63	28	3.1

Patrono, Rocca & De Stefano, Blood 2013 (modificato)

Fattori di rischio per trombosi

Correlati al paziente

Età (> 60 anni)

Storia di pregressa trombosi

Presenza di fattori di rischio cardiovascolari (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete)

Presenza di trombofilia (congenita o acquisita)

Correlati alla trombocitemia essenziale

Piastrinosi

Anomalie funzionali delle piastrine

Attivazione dell'endotelio e del sistema emostatico

Leucocitosi

Attivazione leucocitaria e piastrinica

Interazione leucociti-piastrine

Mutazione JAK2 V617F

Cervantes, Hematology 2011

Stratificazione «classica» del rischio

Basso rischio

Età \leq 60 anni

Assenza di pregressa trombosi

Conta piastrinica $< 1,500,000 / \text{mmc}$

Rischio intermedio ?

+ fattori di rischio cardiovascolari (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete)

+ trombofilia congenita

Alto rischio

Età $>$ 60 anni

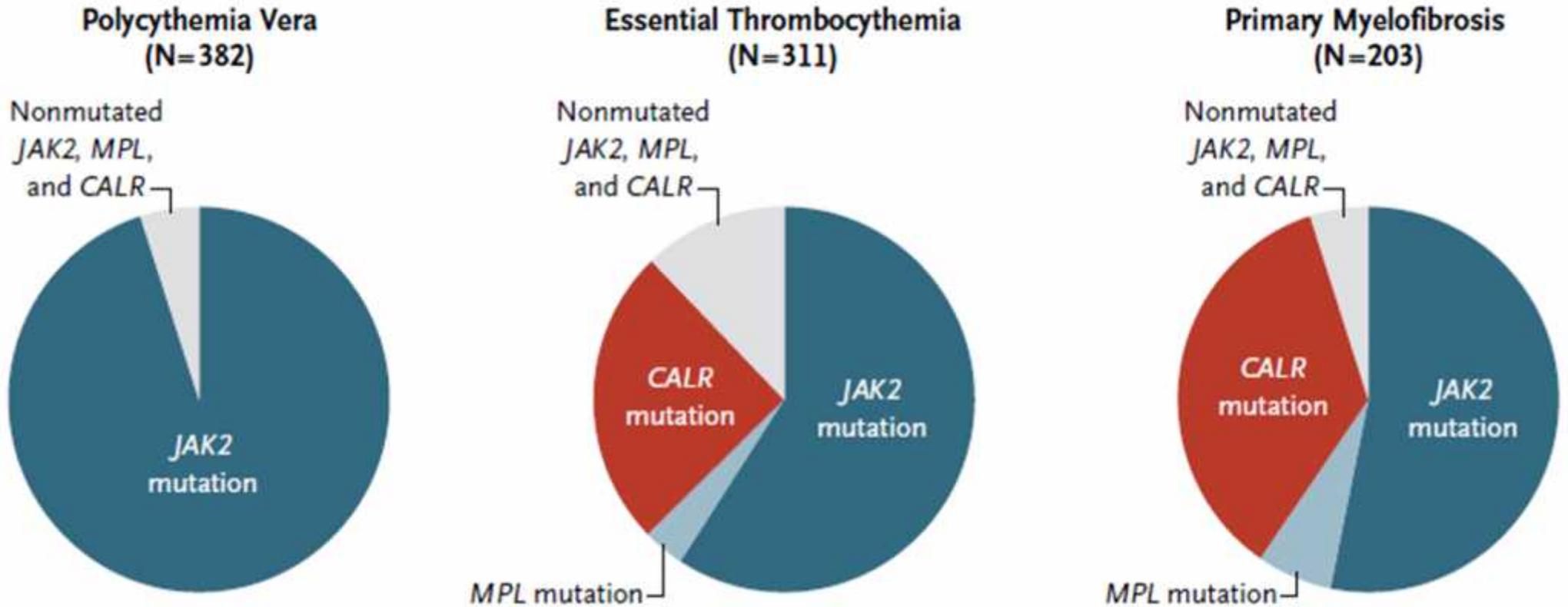
Storia di pregressa trombosi

Conta piastrinica $\geq 1,500,000 / \text{mmc}$

Fattori di rischio aggiuntivi

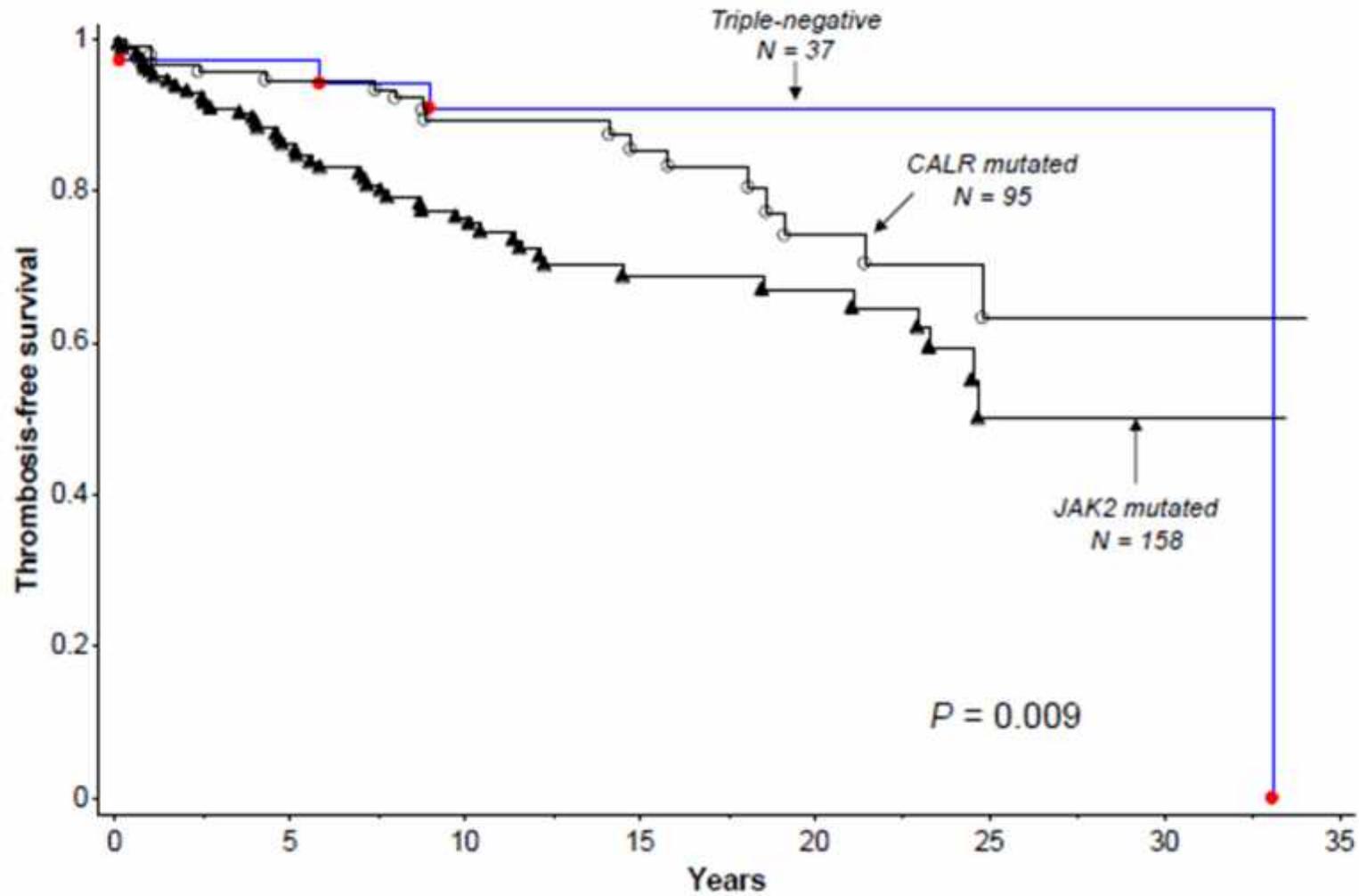
- JAK2 V617F
- Cinetica piastrinica
- Attivazione piastrinica
- Leucocitosi
- Ipercoagulabilità plasmatica
- Trombofilia genetica

A Distribution of *JAK2*, *MPL*, and *CALR* Mutations in Philadelphia Chromosome–Negative Myeloproliferative Neoplasms



Kampfl et al, NEJM 2013

Mutations and thrombosis in essential thrombocythemia



Gangat et al, Eur J Hematol 2014

blood

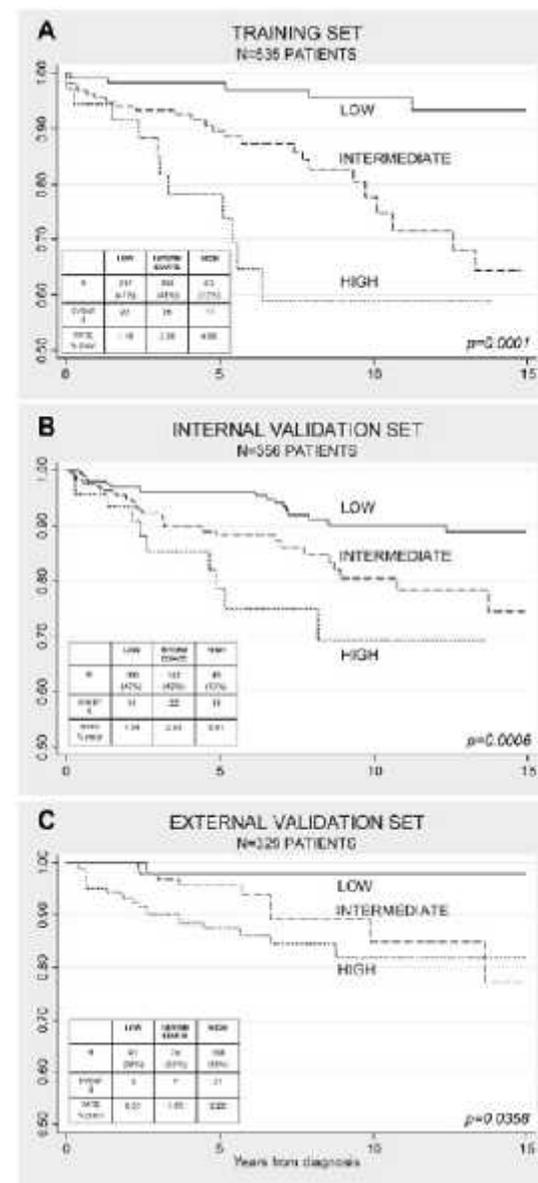
2012 120: 5128-5133
Prepublished online October 1, 2012;
doi:10.1182/blood-2012-07-444067

Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization –essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis)

Tiziano Barbui, Guido Finazzi, Alessandra Carobbio, Juergen Thiele, Francesco Passamonti, Elisa Rumi, Marco Ruggeri, Francesco Rodeghiero, Maria Luigia Randi, Irene Bertozzi, Heinz Gisslinger, Veronika Buxhofer-Ausch, Valerio De Stefano, Silvia Betti, Alessandro Rambaldi, Alessandro M. Vannucchi and Ayalew Tefferi

Fattore di rischio in 891 pazienti TE	Rischio relativo	Punteggio
Età > 60 anni	1.50	1
Fattori di rischio cardiovascolare	1.56	1
Pregressa trombosi	1.93	2
JAK2 V617F	2.04	2

Rischio	Punteggio
Basso	0 – 1
Intermedio	2
Alto	≥ 3



TRATTAMENTO DELLA TE

- Profilassi antitrombotica
- Citoriduzione
- Sicurezza del trattamento



Profilassi antitrombotica

- Aspirina
- Ticlopidina
- Clopidogrel

Aspirina: efficacia

- A differenza che nella Policitemia, non sono disponibili studi prospettici che dimostrino in maniera controllata l'efficacia dell'aspirina nei pazienti con TE.
- In piccoli studi retrospettivi non controllati (con definizione di trombosi eterogenea, inclusiva di disturbi del microcircolo) l'ASA è stata associata a una significativa riduzione di trombosi, in particolare impiegando alti dosaggi (500 mg)

Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia

Alberto Alvarez-Larrán, Francisco Cervantes, Arturo Pereira, Eduardo Arellano-Rodrigo, Virginia Pérez-Andreu, Juan-Carlos Hernández-Boluda, Ramón Ayats, Carlos Salvador, Ana Muntañola, Beatriz Bellosillo, Vicente Vicente, Luis Hernández-Nieto, Carmen Burgaleta, Blanca Xicoy and Carlos Besses

	Osservazione (848 pz-anno)		Antiaggreganti (802 pz-anno)		P
	Eventi	Incidenza % pz-anno	Eventi	Incidenza % pz-anno	
Trombosi	15	1.77	17	2.12	0.6
- Arteriose	8	0.94	13	1.62	0.2
- Venose	7	0.82	4	0.49	0.4
Emorragie	5	0.60	10	1.26	0.09

Una significativa incidenza di eventi trombotici (~ 2 % pazienti-anno) avviene nonostante l'assunzione di aspirina.

In soggetti sani ASA 100 mg al giorno inibisce il 99% di trombossano B2 sierico (indice della sintesi di trombossano A2) , mentre in soggetti con TE inibisce solo parzialmente la COX-1 piastrinica.

Nella TE una somministrazione due volte al giorno è più efficace nel ridurre il trombossano B2 sierico.

E' in fase di avanzata progettazione uno studio multicentrico che indagherà nella TE se la somministrazione di aspirina due volte al giorno rispetto alla monosomministrazione giornaliera sia più efficace nella riduzione del trombossano B2 sierico.

Una seconda fase indagherà i possibili benefici clinici

CITORIDUZIONE

- Idrossiurea
- Anagrelide
- Interferone
- Pipobromano (Vercyte)
- Busulfano (Myleran)

IDROSSIUREA

- Inibisce la sintesi di DNA con un meccanismo non alchilante agendo sull'enzima ribonucleotide-riduttasi
- Dose iniziale 15 mg/kg (capsule da 500 mg).
- Effetto rapido, in genere entro 3-5 giorni.
- Teratogeno, controindicato in gravidanza.

IDROSSIUREA

Effetti collaterali:

- Afte cavo orale (10%)
- Iperpigmentazione (26%)
- Secchezza cutanea (55%) – cheratosi attinica – tumori cutanei
- Alterazioni ungueali
- Ulcere arti inferiori (9%)
- Nausea
- Diarrea
- Alopecia (18%)
- Febbre
- Anemia
- Neutropenia

Eseguire un **autocontrollo periodico della cute** in maniera da poter riferire all'ematologo al momento della visita di controllo lesioni sospette.



Prevenzione complicanze dermatologiche

- Mantenere la pelle idratata
- Evitare l'eccessiva esposizione al sole (in caso impiegare creme schermanti)
- Usare calzature comode, evitando microtraumatismi in zona malleolare.

ANAGRELIDE

- Inibisce la produzione di piastrine interferendo con la proliferazione e maturazione dei megacariociti
- Dose iniziale 0.5 mg x 3 o x 4 al giorno
- Aggiustamento della dose in base alla conta piastrinica e alla sintomatologia (fino a 10 mg al giorno)

ANAGRELIDE

- Effetti collaterali
 - Palpitazioni / tachicardia (25%) (limitare assunzione di caffè e the, eventuale impiego di beta-bloccanti)
 - Ritenzione di liquidi
 - Diarrea
 - Scompenso cardiaco (< 1%)

Possibile teratogenesi, sospensione prima della pianificazione di una gravidanza

INTERFERONE

- Effetti collaterali importanti ma variabili da individuo a individuo (sindrome influenzale, febbre, dolori articolari e muscolari, depressione), in parte controllati dal paracetamolo
- Riportato un effetto favorevole sul prurito
- Non teratogeno, farmaco di scelta in gravidanza

HYDROXYUREA FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND A HIGH RISK OF THROMBOSIS

SERGIO CORTELAZZO, M.D., GUIDO FINAZZI, M.D., MARCO RUGGERI, M.D., OSCAR VESTRI, M.D.,
MONICA GALLI, M.D., FRANCESCO RODEGHIERO, M.D., AND TIZIANO BARBUI, M.D.

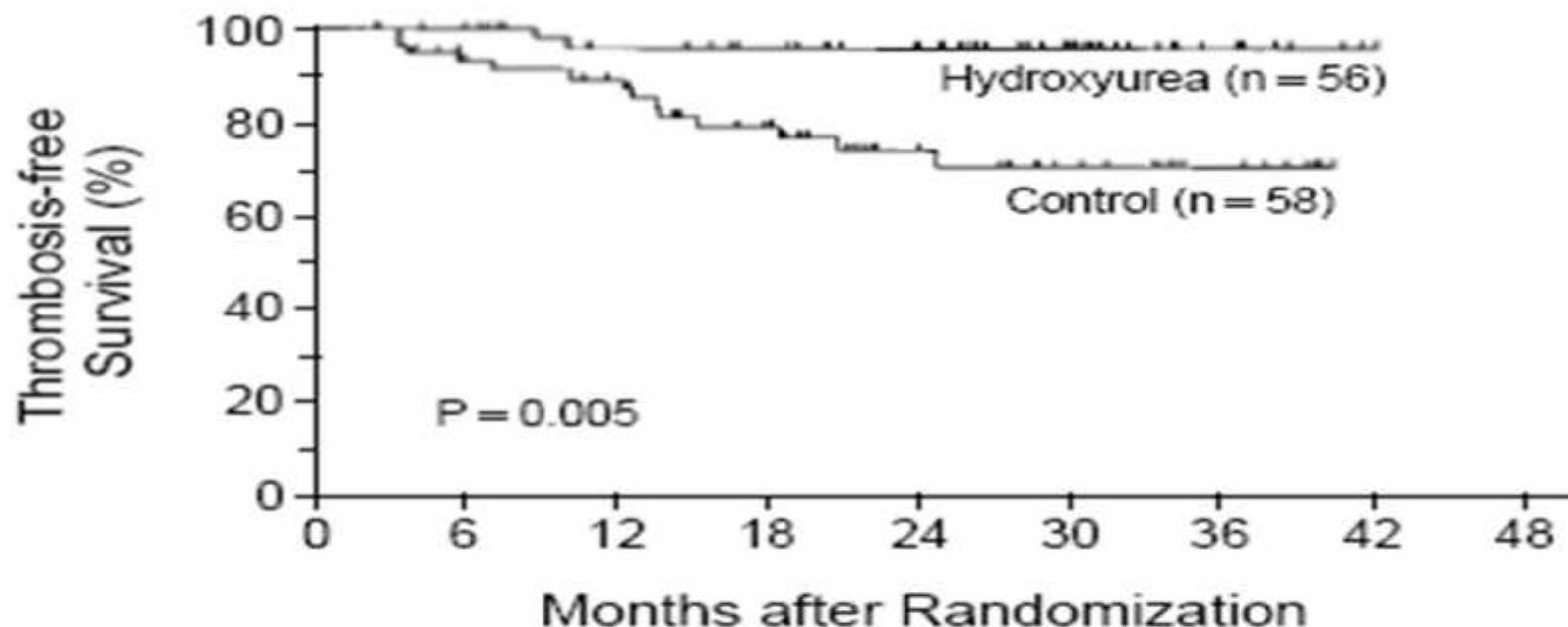
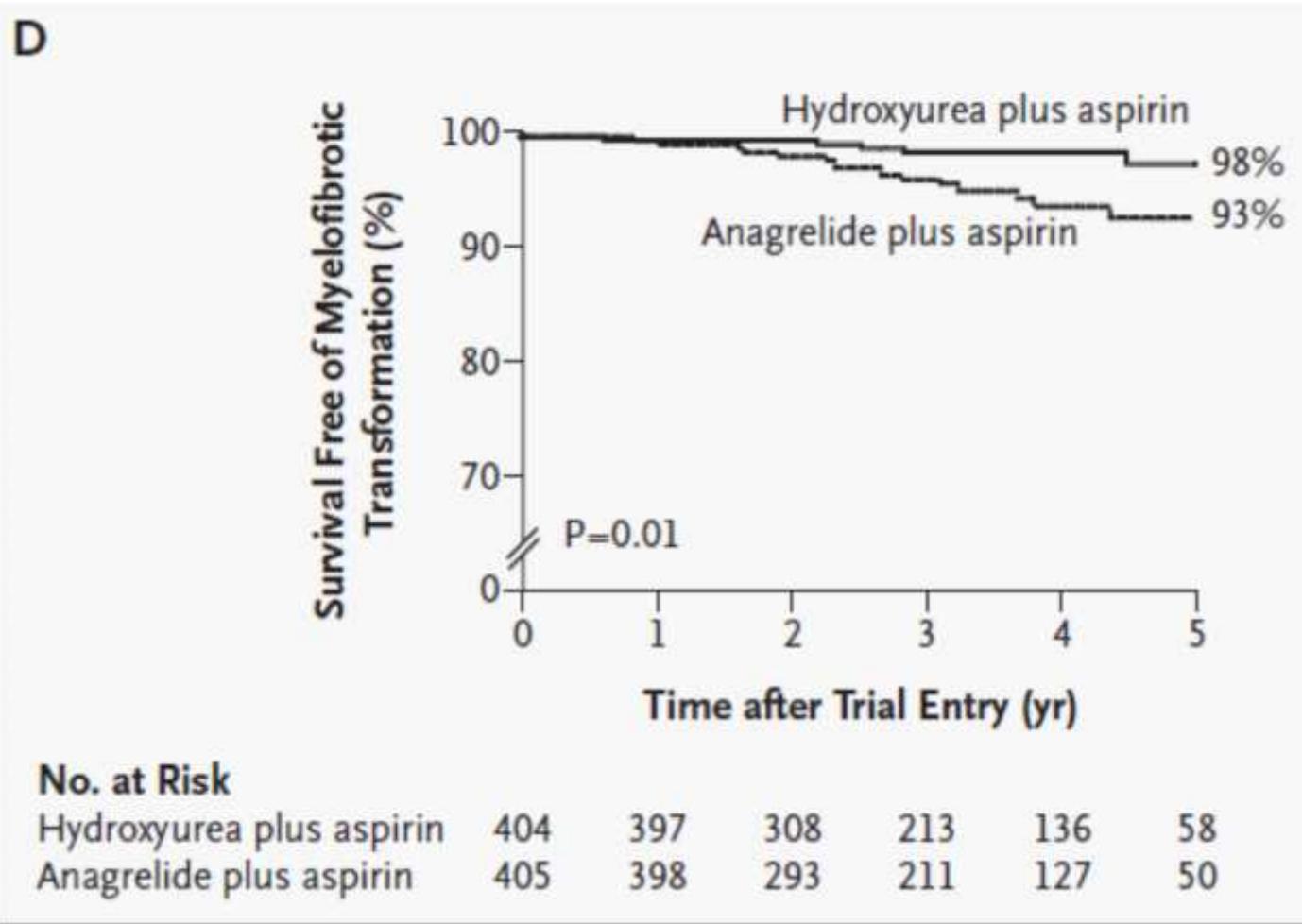
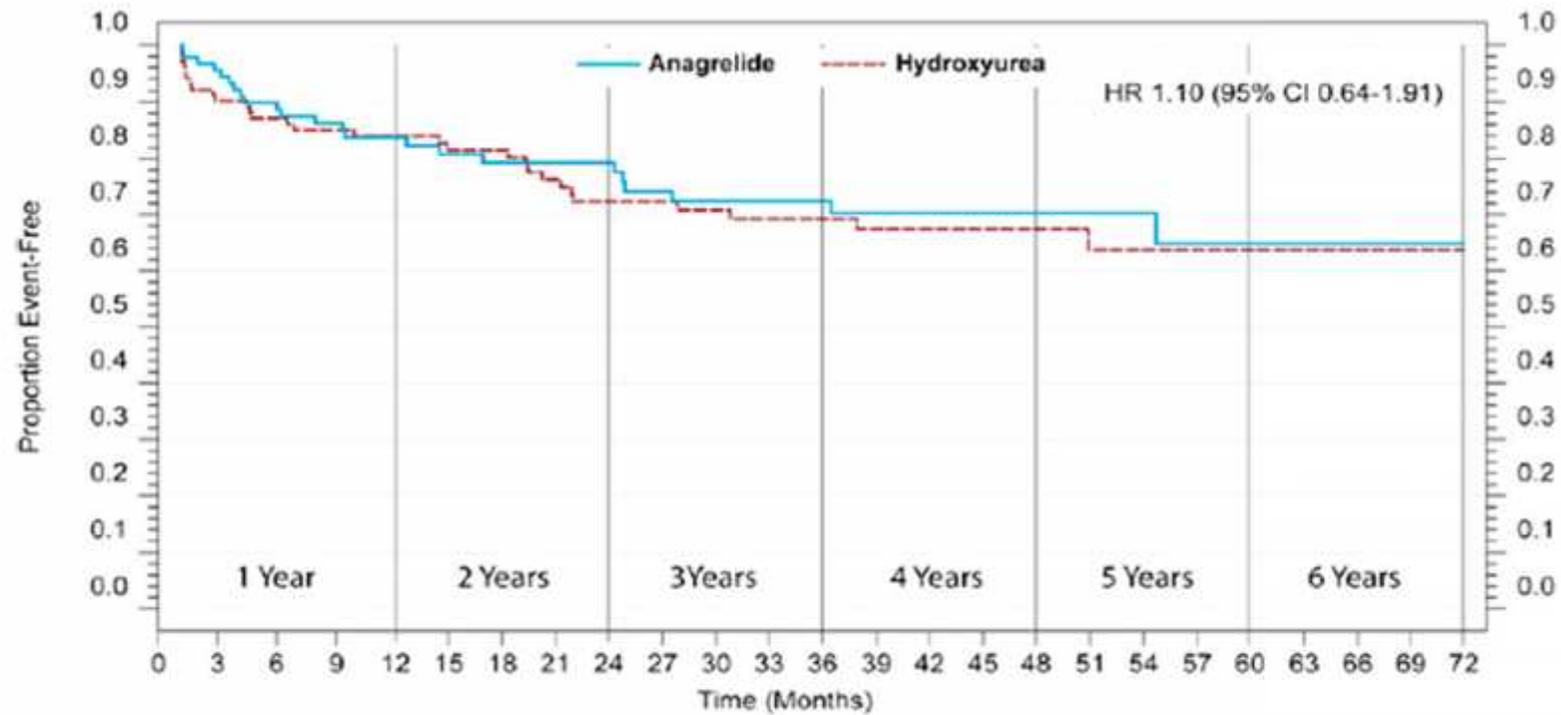


Figure 2. Probability of Thrombosis-free Survival in 114 Patients with Essential Thrombocythemia Treated with Hydroxyurea or Left Untreated.



Harrison et al, PT-1 trial, NEJM 2005



Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
ANA	91	75	66	49	45	40	34	24	19	9	6	3	3													
HU	102	86	80	62	56	49	41	34	27	13	7	5	1													

Gisslinger et al, ANAHYDRET Study, Blood 2013

Raccomandazioni European LeukemiaNet (JCO 2011)

- TE (prima linea)

ASA in presenza di disturbi del microcircolo

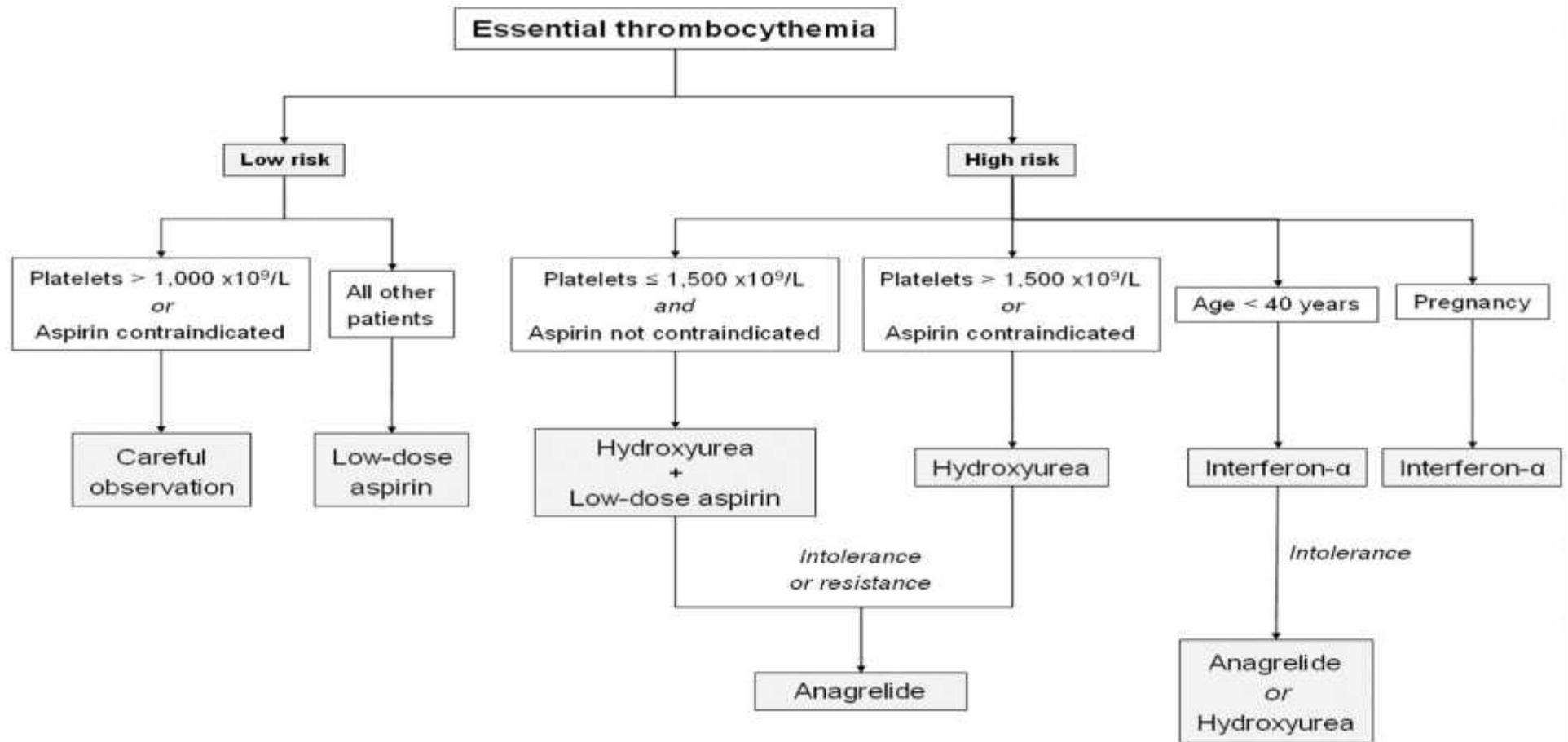
Citoriduzione (HU) in pazienti ad alto rischio

Cautela nella prescrizione di HU in pazienti < 40 anni

- TE (seconda linea)

Anagrelide o interferone

Proposed algorithm for the management of ET.



Cervantes F Hematology 2011;2011:215-221

