

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

Sabato 13 Maggio 2017

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

Trombocitemia Essenziale

La terapia attuale

Valerio De Stefano

***Policlinico Gemelli
Roma***



NATURAL HISTORY OF MPN

**CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA
(CML)**

**PRIMARY
MYELOFIBROSIS
(FLORID PHASE)**

**POLYCYTHEMIA
VERA**

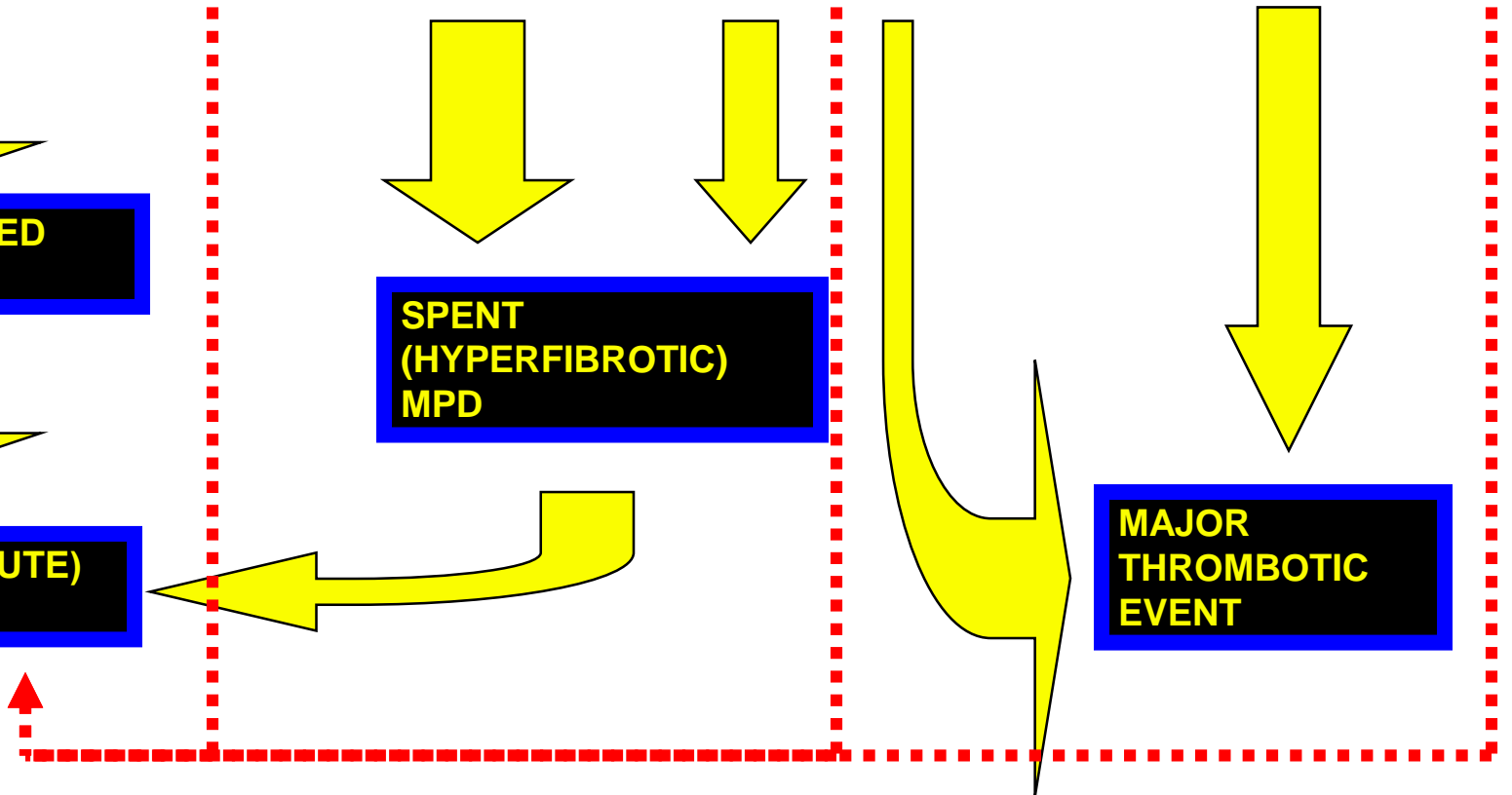
**ESSENTIAL
THROMBOCYTHEMIA**

**ACCELERATED
PHASE**

**SPENT
(HYPERFIBROTIC)
MPD**

**BLASTIC (ACUTE)
PHASE**

**MAJOR
THROMBOTIC
EVENT**



***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	Prospect.	63	28	3.1

Modificato da Patrono, Rocca & De Stefano, Blood 2013

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 $< 1,500,000$ / mmc

Rischio intermedio ?

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

+ trombofilia congenita

Alto rischio

Età $>$ 60 anni

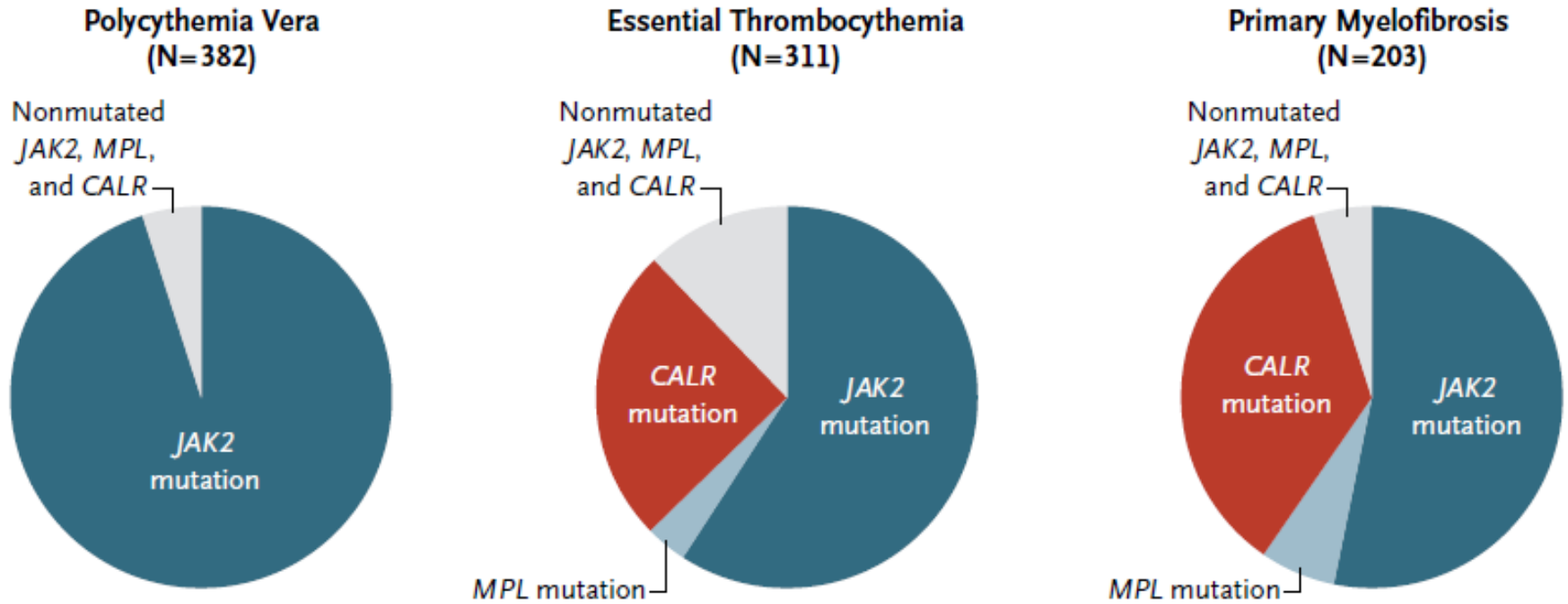
Storia di pregressa trombosi

Conta piastrinica $\geq 1,500,000$ / mmc

Fattori di rischio aggiuntivi

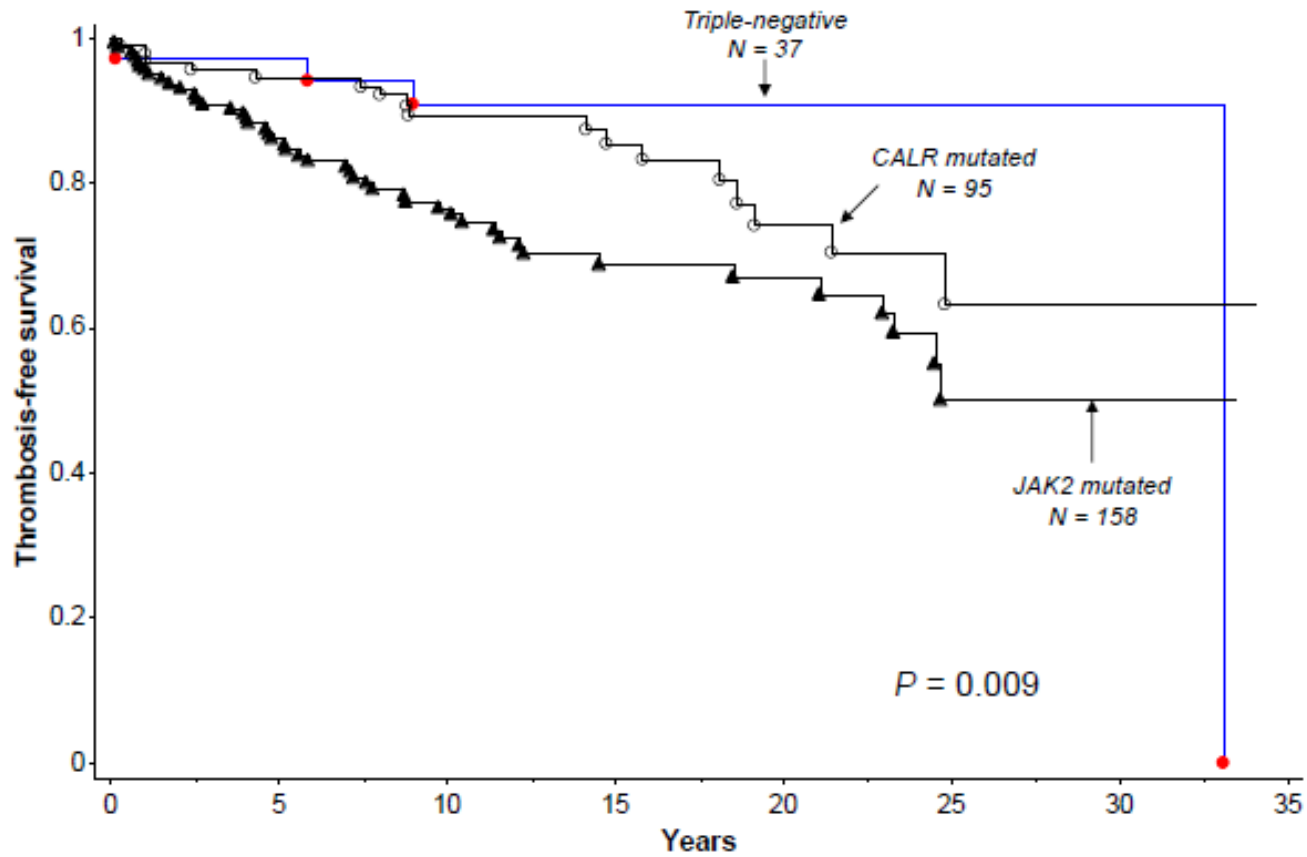
- JAK2 V617F
- Cinetica piastrinica
- Attivazione piastrinica
- Leucocitosi
- Ipercoagulabilità plasmatica
- Trombofilia genetica

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

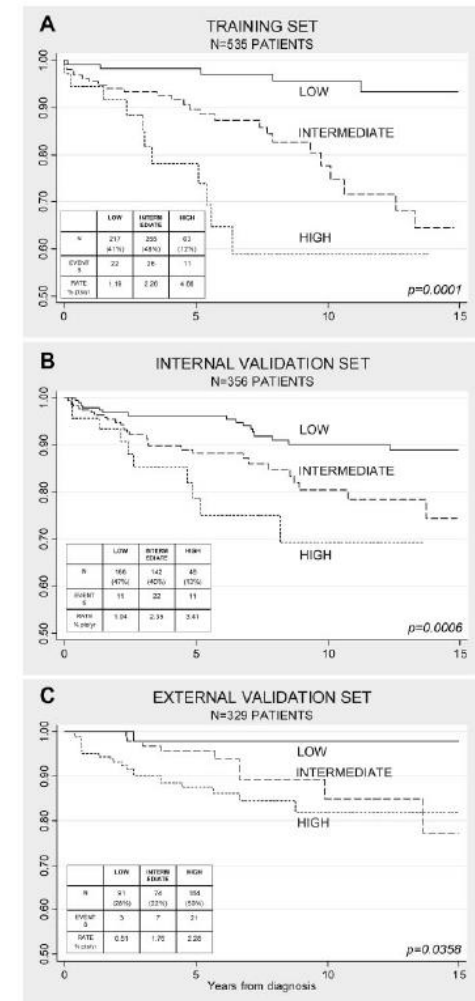
2012 120: 5128-5133
Prepublished online October 1, 2012;
doi:10.1182/blood-2012-07-444067

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



<i>Additional risk factors</i>	<i>N (%)</i>	<i>Event</i>	<i>Rate% patients/year (95% CI)</i>	<i>P-value</i>	<i>P-value</i>	<i>P-value trend</i>
Low risk	506 (50)					
None	200 (40)	7	0.44 (0.21–0.92)	Ref		
Cardiovascular risk factor	36 (7)	3	1.05 (0.34–3.25)	0.220	0.227	
JAK2V617F	213 (43)	21	1.59 (1.04–2.44)	0.001	0.217	
Both	52 (10)	8	2.57 (1.29–5.15)	< 0.001	Ref	< 0.001
High risk	513 (50)					
None	111 (22)	10	1.44 (0.78–2.68)	Ref		
Cardiovascular risk factor	44 (9)	4	1.64 (0.62–4.37)	0.909	0.067	
JAK2V617F	222 (43)	30	2.36 (1.65–3.38)	0.168	0.082	
Both	136 (27)	25	4.17 (2.82–6.17)	0.011	Ref	0.005

four categories: 'very low risk' (no thrombosis history, age ≤ 60 years and *JAK2*-unmutated); 'low risk' (no thrombosis history, age ≤ 60 years and *JAK2*-mutated); intermediate risk' (no thrombosis history, age > 60 years and *JAK2*-unmutated) and high risk (thrombosis history or age > 60 years with *JAK2* mutation).

Barbui et al, Blood Cancer J 2015

TRATTAMENTO DELLA TE

- Profilassi antitrombotica
[primaria –secondaria]
- Citoriduzione



Profilassi antitrombotica primaria

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



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Ferrata Storti
Foundation

Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation

Alberto Alvarez-Larrán,¹ Arturo Pereira,² Paola Guglielmelli,³ Juan Carlos Hernández-Boluda,⁴ Eduardo Arellano-Rodrigo,² Francisca Ferrer-Marín,⁵ Alimam Samah,⁶ Martin Griesshammer,⁷ Ana Kerguelen,⁸ Bjorn Andreasson,⁹ Carmen Burgaleta,¹⁰ Jiri Schwarz,¹¹ Valentín García-Gutiérrez,¹² Rosa Ayala,¹³ Pere Barba,¹⁴ María Teresa Gómez-Casares,¹⁵ Chiara Paoli,³ Beatrice Drexler,¹⁶ Sonja Zweegman,¹⁷ Mary F. McMullin,¹⁸ Jan Samuelsson,¹⁹ Claire Harrison,⁶ Francisco Cervantes,²⁰ Alessandro M. Vannucchi,³ and Carlos Besses¹

Haematologica 2016
Volume 101(8):926-931

433 pazienti (2215 pz-anno)	Osservazione (908 pz-anno) n= 80		Antiaggreganti (1307 pz-anno) n=353		P
	Eventi	Incidenza % pz-anno	Eventi	Incidenza % pz-anno	
Trombosi	11	1.21	14	1.07	0.7
- Arteriose	4	0.44	10	0.76	0.3
- Venose	7	0.77	4	0.31	0.1
Emorragie	4	0.46	13	0.99	0.2

Cytoreduction plus low-dose aspirin *versus* cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study

2013

247 pazienti (193 > 60 anni)	Citoriduzione (685 pz-anno) n= 79		Citoriduzione + aspirina (763 pz-anno) n=168		P
	Eventi	Incidenza % pz-anno	Eventi	Incidenza % pz-anno	
Trombosi	17	2.48	11	1.44	0.2
Emorragie	1	0.14	11	1.44	0.006
Trombosi >60 anni	14	2.92	5	0.86	0.02
Emorragie > 60 anni	1	0.21	8	1.37	0.04

I pazienti JAK2 V617F-positivi in citoriduzione senza aspirina presentano più TEV (IRR 2.3, 95%CI 1.0-5.4)

Primary prophylaxis

Polycythemia vera

Phlebotomy (HCT < 0.45) (all patients)

Hydroxyurea (age > 60 years)

Low-dose aspirin (all patients)

Essential thrombocythemia

Hydroxyurea (age > 60 years)

Consider anagrelide (especially
age < 40 years)

Low-dose aspirin (age > 60 years,
CVRF, JAK2 V617F)

Una significativa incidenza di eventi trombotici (1-2 % 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.



Aspirin Regimens in Essential thrombocythemia

ARES Study

Sinossi in lingua Italiana

Versione 1.0 del 27 giugno 2016

Promotore	Area di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma.
Fornitore del farmaco	Bayer S.p.A Divisione Pharmaceuticals - Viale Certosa, Milano
Finanziamento	AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco bando ricerca indipendente anno 2012 (studio n. FARM12Y8HH)
Nome del farmaco in studio	Cardioaspirin
Nome del principio attivo	Acido acetilsalicilico
Titolo dello studio	Nuove strategie di profilassi antitrombotica in pazienti con Trombocitemia Essenziale (TE): valutazione di differenti regimi posologici di acido acetilsalicilico a basse dosi.
Acronimo dello Studio (data e versione sinossi)	<u>A</u> spirin <u>R</u> egimens in <u>E</u> ssential thrombocythemia ARES Study (Versione 1.0, 27/06/2016)

Schema dello Studio

300 pazienti con ET già in trattamento cronico con aspirina, 100 mg/die



Parte A: 14 (+-2) giorni di trattamento randomizzato a 3 bracci (1:1:1; *stratificazione per Centro e sesso*) con aspirina



100 mg/die
n=100



100 mg x2/die
n=100



100 mg x 3/die
n=100



Selezione della posologia migliore capace di ridurre significativamente i livelli di TXB_2 sierico e riducendo i livelli di prostaciclina urinaria di non più del 30% versus i livelli misurati nel braccio 100 mg/die



Parte B: 20 mesi di trattamento randomizzato a 2 bracci (1:1)



100 mg/die, n=150



posologia migliore identificata in
Parte A, n=150



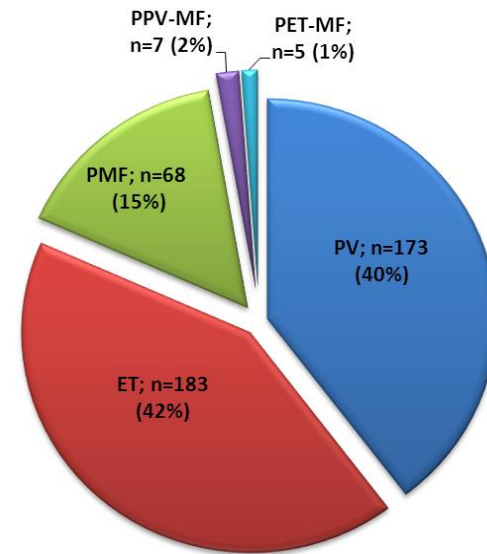
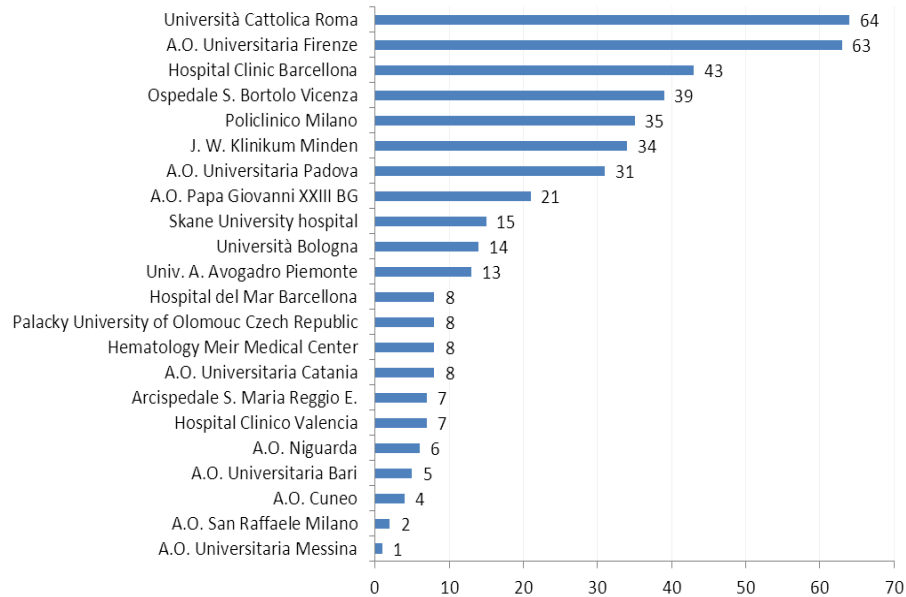
Misurare TXB₂ sierico ogni 3 mesi per verificare la persistenza della superiore
efficacia biochimica del regime posologico sperimentale vs quello standard

Profilassi antitrombotica secondaria

Final Report – version 1.0

Survey of venous thrombosis of patients with Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms

VKA-MPN Survey



Tipo di trombosi – N (%)	436 (100)
Trombosi venosa	212 (49)
TVP arti inferiori	119 (27)
TVP arti inferiori + embolia polmonare	42 (10)
Embolia polmonare	45 (10)
Totale episodi maggiori di trombosi venosa	206 (47)
TVP arti superiori	4 (1)
Trombosi vena giugulare	2 (0.5)
Circolo venoso splancnico	181 (41)
Trombosi vene epatiche	31 (7)
Trombosi venosa portale	109 (25)
Trombosi venosa mesenterica	18 (4)
Trombosi venosa splenica	23 (5)
Altre trombosi venose	43 (10)
Trombosi venosa cerebrale	35 (8)
Trombosi venosa retinica	8 (2)

On
focus

De Stefano et al, Leukemia 2016

	Total (%)	Cytoreduction #	
		Yes	No
VKA	136 (66.5)	125 (69.1)	11 (44.0)
VKA + aspirina	19 (9.2)	17 (9.4)	2 (8.0)
Aspirina	11 (5.3)	9 (5.0)	2 (8.0)
Eparina	19 (9.2)	14 (7.7)	5 (20.0)
DOACs	7 (3.3)	7 (3.9)	0 (0.0)
Nessun trattamento antitrombotico	14 (6.5)	9 (5.0)	5 (20.0)
Total (%)	206 (100)	181	25

De Stefano et al, Leukemia 2016

	Eventi, n (%)	Incidenza % anni-pz. (95% C.I.)
Eventi trombotici	45 (21.8)	6.5 (4.7-8.7)
Trombosi venosa	36 (17.5)	5.2 (3.6-7.2)
TVP +/- embolia polmonare	25 (12.1)	
Trombosi venosa splancnica	3 (1.5)	
Trombosi venosa cerebrale	0 (0.0)	
Trombosi venosa superficiale	3 (1.5)	
Non specificato	5 (2.4)	
Trombosi arteriosa	9 (4.4)	1.3 (0.6-2.4)
Eventi emorragici maggiori	12 (5.8)	1.7 (0.9-3.0)

De Stefano et al, Leukemia 2016

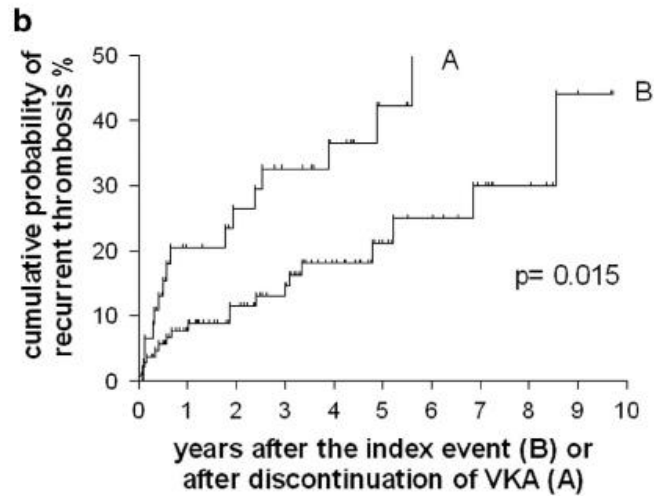
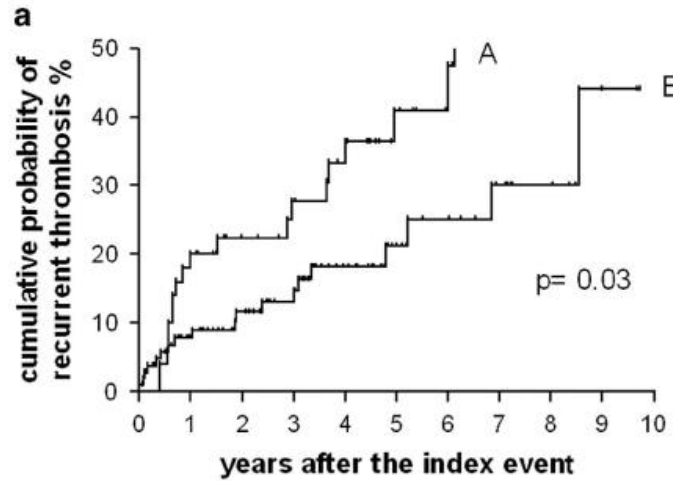


Figure 2. Cumulative probability of recurrent thrombosis in patients who discontinued VKA after index thrombosis (curve A) or did not (curve B). Analysis by intention-to-treat (a) and by treatment (b).

Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments

Valerio De Stefano,¹ Tommaso Za,¹ Elena Rossi,¹ Alessandro M. Vannucchi,² Marco Ruggeri,³ Elena Elli,⁴ Caterina Micò,⁵ Alessia Tieghi,⁶ Rossella R. Cacciola,⁷ Cristina Santoro,⁸ Giancarla Gerli,⁹ Nicola Vianelli,¹⁰ Paola Guglielmelli,² Lisa Pieri,² Francesca Scognamiglio,³ Francesco Rodeghiero,³ Enrico M. Pogliani,⁴ Guido Finazzi,⁵ Luigi Gugliotta,⁹ Roberto Marchioli,¹¹ Giuseppe Leone,¹ and Tiziano Barbui⁵ for the GIMEMA CMD-Working Party

¹Institute of Hematology, Catholic University, Rome; ²Dept. of Hematology, University of Florence, Florence; ³Hematology Department and Hemophilia and Thrombosis Center, San Bortolo Hospital, Vicenza; ⁴Hematology Division and Bone Marrow Transplantation Unit, San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza; ⁵Dept. of Hematology-Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo; ⁶Hematology Unit, Santa Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia; ⁷the Dept. of Biomedical Sciences, Section of Hematology, University of Catania, Catania; ⁸Institute of Hematology, Dept. of Cellular Biotechnology and Hematology, University La Sapienza, Rome; ⁹Hematology and Thrombosis Unit, San Paolo Hospital, University of Milan, Milan; ¹⁰Institute of Hematology and Oncology L. and A. Seràgnoli, University of Bologna, Bologna; ¹¹Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Disease, Dept. of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Italy

Table 2. Recurrences after the index thrombotic event in the overall cohort of patients.

Total observation time - years	2,952
Median observation time - years (range)	5.3 (0.1-26.2)
Overall first recurrences - n. (% of patients)	166 (33.6)
Incidence of first recurrences (% patient-years)	5.6
Recurrent arterial thrombosis - n. (% of recurrences)	101 (60.8)*
Recurrent venous thrombosis - n. (% of recurrences)	66 (39.7)*
Major bleeding after the index thrombosis - n. (% of patients)	27 (5.4)
Incidence of major bleeding after the index thrombosis [(% patient-years)	0.9

*In one patient with polycythemia vera, recurrence involved both arterial and venous vessels.

Efficacia del trattamento sul rischio di ricorrenza trombotica
in pazienti con PV o TE e un primo evento trombotico
arterioso o venoso (analisi multivariata)

	Primo evento arterioso (n= 341)		Primo evento venoso (n= 160)	
	Rischio relativo (95% IC)	P	Rischio relativo (95% CI)	P
Antiaggreganti	0.67 (0.41-1.08)	0.10	0.42 (0.22-0.77)	0.006
Anticoagulanti orali	1.01 (0.93-1.09)	0.73	0.32 (0.15-0.64)	0.001
Salasso	0.76 (0.43-1.31)	0.33	0.72 (0.35-1.47)	0.38
Citoriduzione	0.47 (0.31-0.70)	0.0003	0.66 (0.38-1.13)	0.14

Secondary prophylaxis after VTE

Polycythemia vera

Phlebotomy (HCT < 0.45) (all patients)

Hydroxyurea (all patients)

Indefinite VKA treatment (especially patients with CVT and BCS)

Low-dose aspirin (selected patients after 6 months of treatment with VKA)

Essential thrombocythemia

Hydroxyurea (all patients)

Consider anagrelide (especially age < 40 years)

Indefinite VKA treatment (especially patients with CVT and BCS)

Low-dose aspirin (selected patients after 6 months of treatment with VKA)

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.

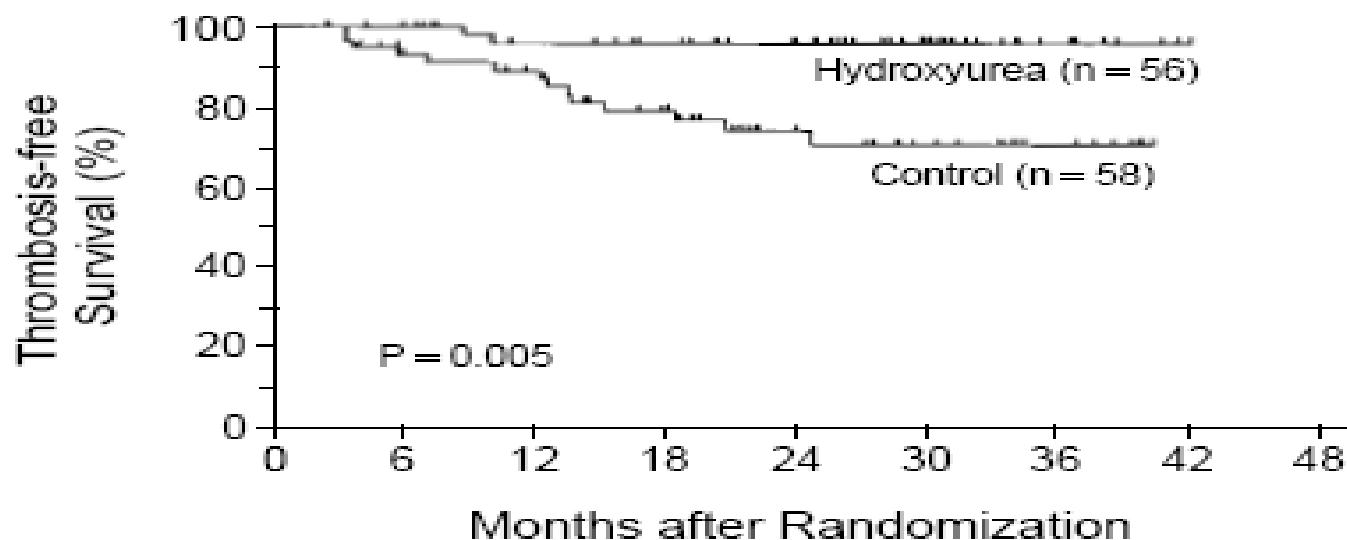
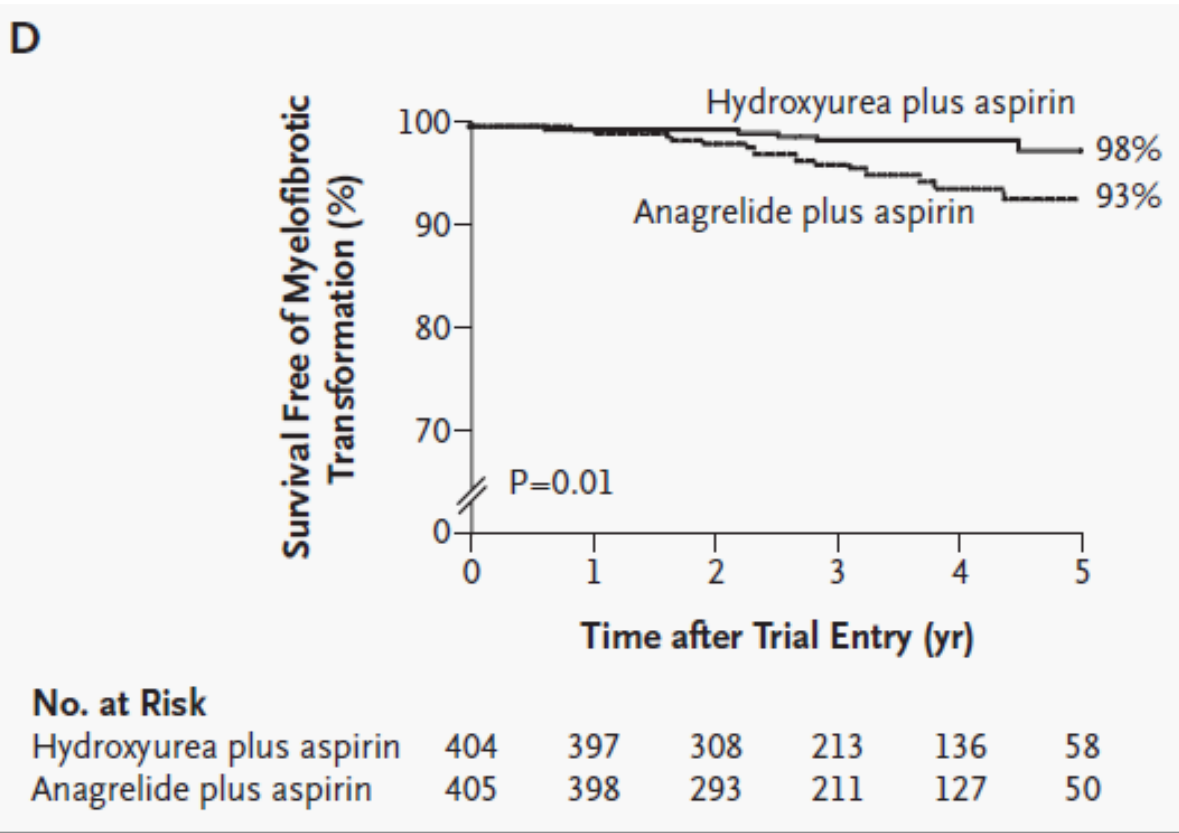
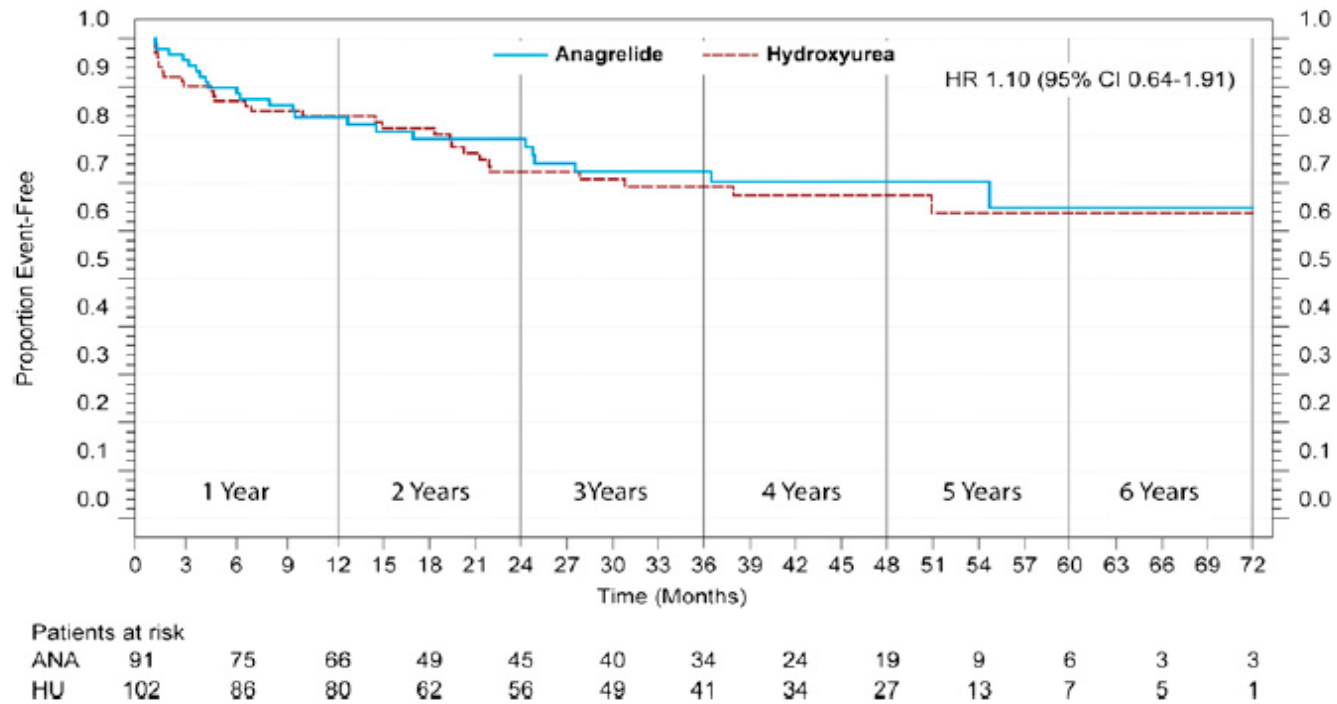


Figure 2. Probability of Thrombosis-free Survival in 114 Patients with Essential Thrombocythemia Treated with Hydroxyurea or Left Untreated.



Harrison et al, PT-1 trial, NEJM 2005



Gisslinger et al, ANAHYDRET Study, Blood 2013

Raccomandazioni European LeukemiaNet (JCO 2011)

- TE (prima linea)

ASA in presenza di disturbi del microcircolo

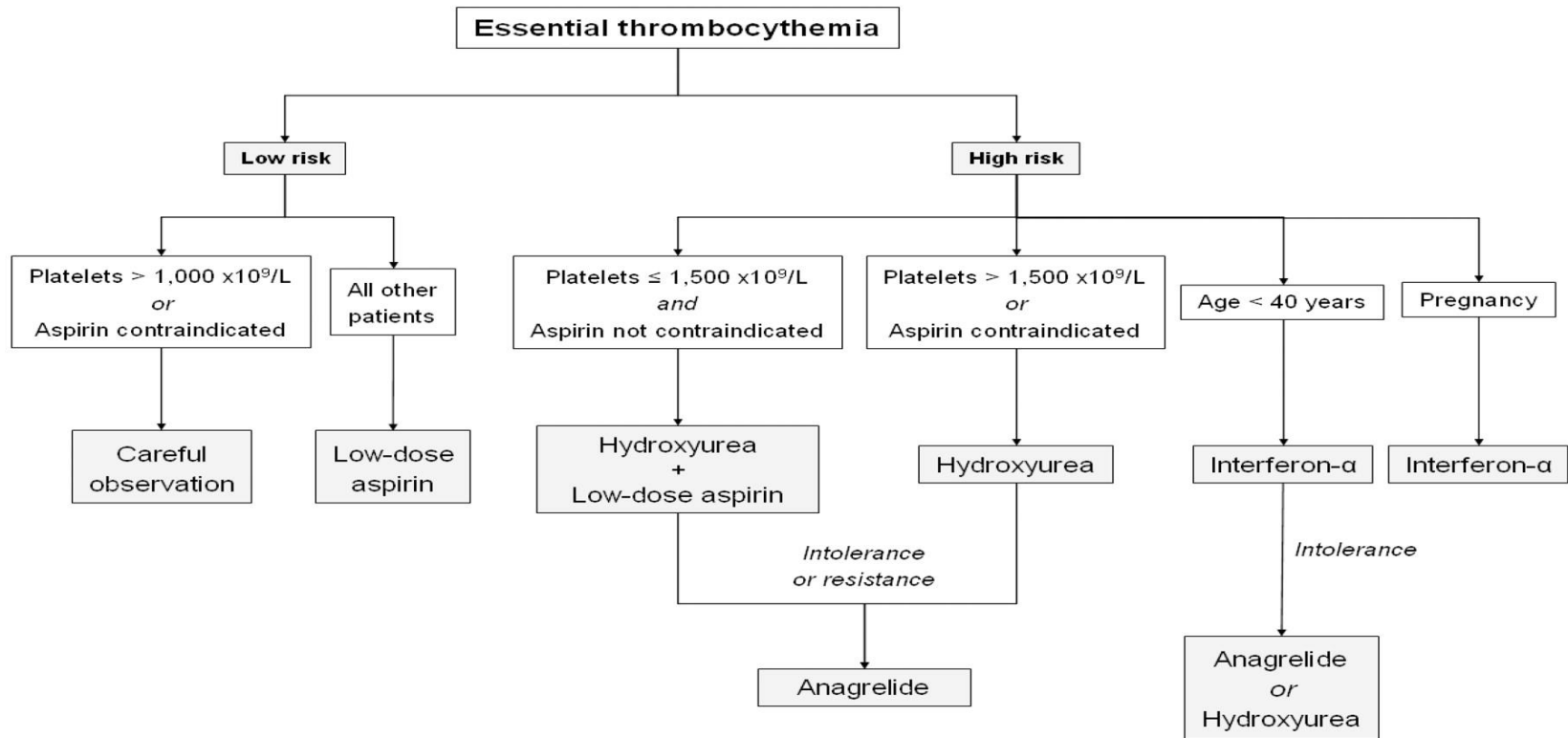
Citoriduzione (HU) in pazienti ad alto rischio

Cautela nella prescrizione di HU in pazienti < 40 anni

- TE (seconda linea)

Anagrelide [ora autorizzata anche per la prima linea] o interferone

Proposed algorithm for the management of ET.



Cervantes F Hematology 2011;2011:215-221

