

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

Sabato 28 aprile 2018

CRIMM

Centro di Ricerca e Innovazione
per le Malattie Mieloproliferative

Gli studi più recenti

Tiziano Barbui

***Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore
Bergamo***



Quali sono gli studi che hanno modificato la recente pratica clinica nella policitemia vera

- **Studi Osservazionali** che hanno indotto a modificare i criteri di diagnosi di PV
 - **Rassegne sistematiche della letteratura e consenso tra gli esperti (Linee guida 2018)**
 - **Studi clinici randomizzati nelle aree di incertezza terapeutica**
-

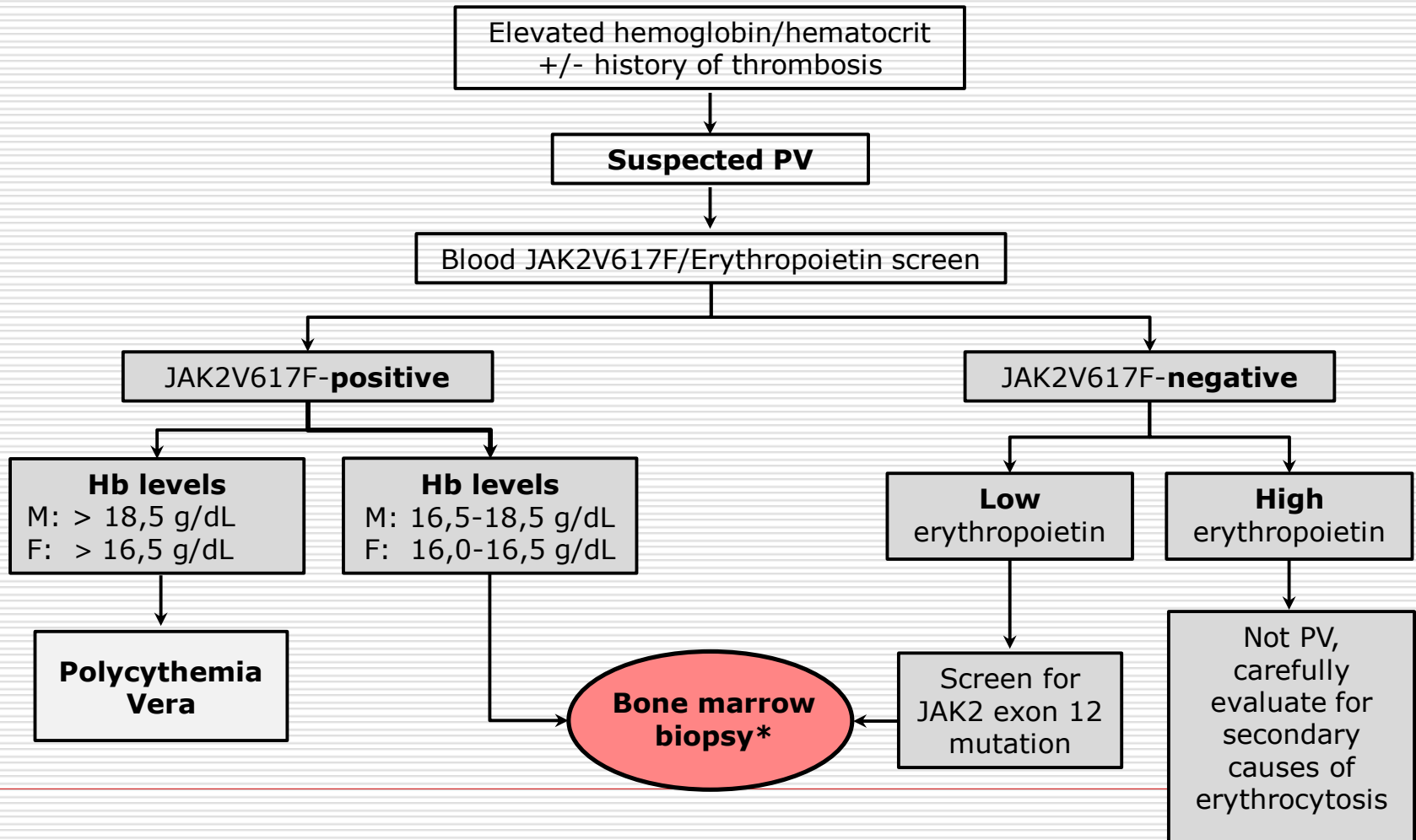
Studio osservazionale che ha dimostrato che I criteri WHO 2008 lasciavano non diagnosticati pazienti con PV in fase precoce di malattia

Su 397 *JAK2* mutati pazienti con midollo osseo compatibile con PV

- 257 (65%) rispettavano i criteri WHO-2008.**
- 140 (35%) non avevano i criteri**

* International study including patients from Italy, Austria and Mayo Clinic

La diagnosi di PV è stata di recente modificata dalla WHO in seguito a studi osservazionali



Le linee guida 2018 della ELN per la PV

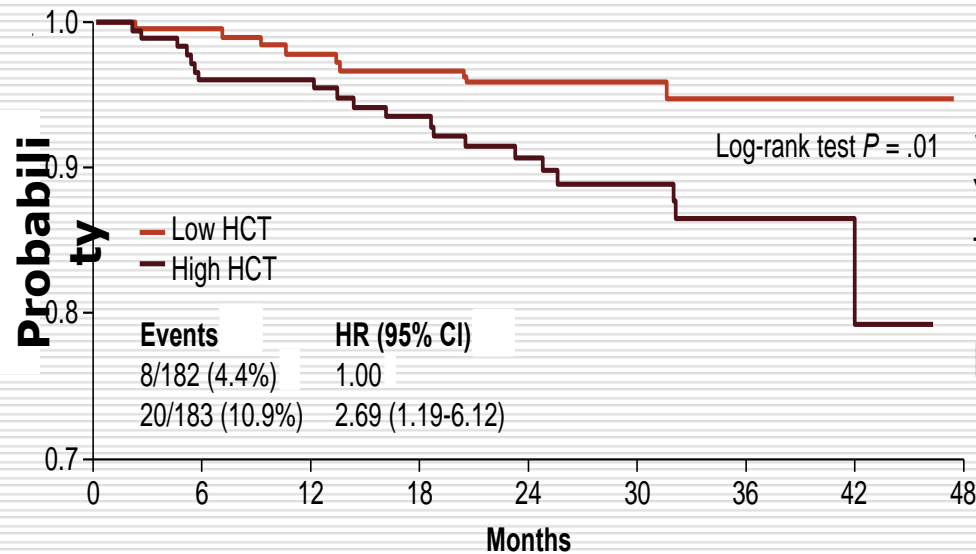
Prima line di terapia nel basso rischio

(età meno di 60 anni e nessun precedente vascolare)

SALASSI

BASSE DOSI DI ASPIRINA.

Quale è il livello ideale di Ematocrito che si deve raggiungere con I salassi?



Se l'ematocrito viene tenuto a valori superiori al 45% il rischio di trombosi è 4 volte superiore rispetto a chi mantiene l'ematocrito a meno di 45%.

Low HCT	182	(1)	176	(3)	165	(2)	151	(1)	127	(0)	94	(1)	60	(0)	18	(0)	0
High HCT	183	(7)	167	(0)	159	(4)	141	(4)	108	(2)	91	(2)	53	(1)	11	(0)	0

Evidence- and consensus-based guidelines for therapeutic phlebotomy in polycythemia vera

Tiziano Barbui, MD¹ Francesco Passamonti, MD² Patrizia Accorsi, MD³ Fabrizio Pane, MD⁴ Alessandro M. Vannucchi, MD⁵ Claudio Velati, MD⁶ Sante Tura, MD⁷ Giovanni Barosi, MD⁸

Come raggiungere il target di ematocrito a meno di 45%?

I salassi devono essere iniziati nel più breve tempo possibile dopo la diagnosi of PV or even before a diagnosis can be firmly established in patients with recent/active vascular complications and high suspicion of PV.

Lo schema della salasso terapia deve prevedere due fasi

FASE DI INDUZIONE per raggiungere rapidamente il target

FASE DI MANTENIMENTO (emocromo ogni mese e quindi ogni 2-6 mesi)

The phlebotomy intervals should be determined by the levels of haematocrit as resulting from blood tests being performed every month in the early phase of maintenance (6 months) and at least every 2 months afterwards.

(4) I salassi possono procacciare carenza di ferro

Routine monitoring iron status during TP in PV is not recommended, except in those very rare patients who develop symptoms that are potentially due to severe tissue iron deficiency

Come comportarsi in caso di carenza di ferro nel sangue?

- *Durante la terapia con salassi **non è necessario controllare il ferro** nella gran parte dei pazienti.*
 - *Una piccolissima parte di **pazienti che presentano gravi disturbi legati alla mancanza di ferro nei tessuti** si raccomanda di controllare la ferritina, sideremia, transferrina e saturazione della transferrina.*
 - Può essere indicato quando si sospetta che i sintomi possano essere attribuiti alla mancanza di ferro. In questo caso è indicato qualche settimana di terapia con ferro. Se non si ottiene un vantaggio, allora è indicata l'aggiunta di citoriduzione in modo da diminuire il numero di salassi.
-

Evidence- and consensus-based guidelines for therapeutic phlebotomy in polycythemia vera

Tiziano Barbui, MD¹ Francesco Passamonti, MD² Patrizia Accorsi, MD³ Fabrizio Pane, MD⁴ Alessandro M. Vannucchi, MD⁵ Claudio Velati, MD⁶ Sante Tura, MD⁷ Giovanni Barosi, MD⁸

Dopo salassi è possibile che il numero delle piastrine aumenti. Quali sono i pericoli?

The evidence that post-TP thrombocytosis is associated with an increased risk of vascular event was judged by the panel to be poor. Thus, in patients diagnosed with post-TP thrombocytosis, a platelet-lowering agent should not be introduced and in the case the patient is under a platelet-lowering drug, the dose of the drug should not be increased (strong recommendation).

In alcuni casi il paziente non tollera la terapia con salassi

The definition of intolerance to TP in PV should imply the occurrence of conditions that restrain the donor and/or the doctor to continue the program of TP. Defining a patient as intolerant because of avoidance behaviours should be reached after a thorough tentative of motivating the patient to be compliant with the therapy, eventually with the help of behaviour therapy.

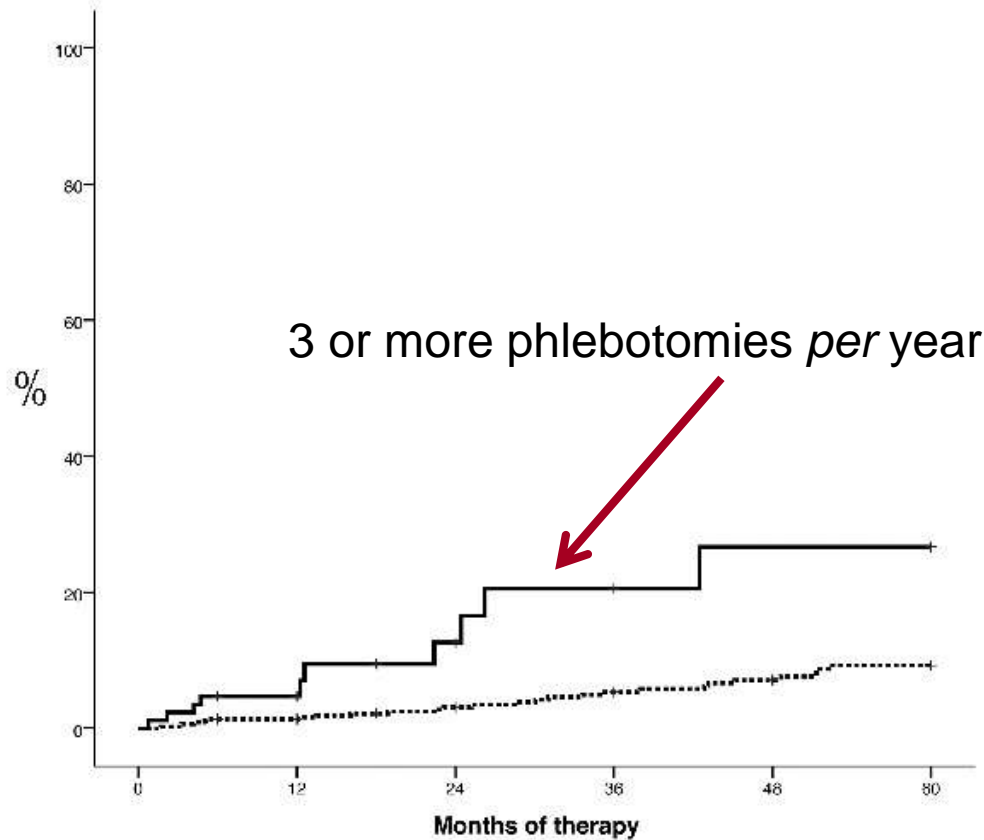
Evidence- and consensus-based guidelines for therapeutic phlebotomy in polycythemia vera

Tiziano Barbui, MD¹ Francesco Passamonti, MD² Patrizia Accorsi, MD³ Fabrizio Pane, MD⁴ Alessandro M. Vannucchi, MD⁵ Claudio Velati, MD⁶ Sante Tura, MD⁷ Giovanni Barosi, MD⁸

Quando è indicata la eritrocitoaferesi?

Erythrocytoapheresis is recommended as an alternative to phlebotomies in patients with severe vascular complications when rapid attainment of the target haematocrit is needed, or prior to emergency surgery in patients with extremely high haematocrit values to reduce the risk of perioperative vascular complications.

Può il numero elevato (più di 4-5 all'anno) di salassi aumentare il rischio di trombosi?

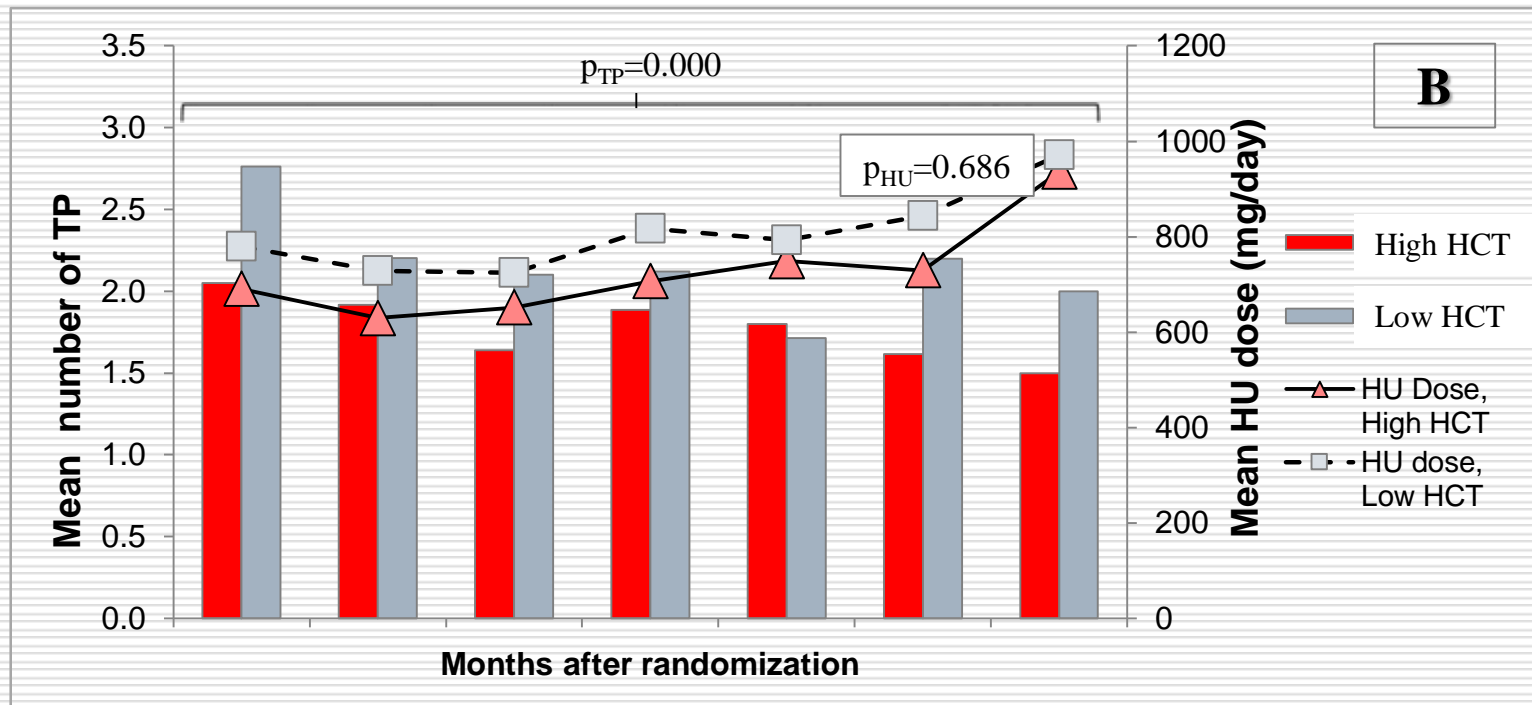


Time to thrombosis in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea (HU) and 3 or more phlebotomies *per year* (solid line) or with HU and 0–2 phlebotomies *per year* (dotted line). $P < 0.0001$.

[Alberto Alvarez-Larrán et al](#)
Haematologica 2017

Non è questione di numero di salassi. Il problema è che se il paziente ha bisogno di tanti salassi significa che la malattia è aggressiva e pertanto non si riesce a tenere l'ematocrito a valori <45%.

Analysis of Cyto-PV trial



Inoltre nella PV più aggressiva I globuli bianchi tendono ad aumentare con maggior rischio di trombosi

- Subanalysis of CYTO-PV study (N = 365)
- WBC categorized into approximate quartiles and recorded in last clinical visit before the thrombotic event

^a Adjusted for age, gender, CV risk factors, previous thrombosis, and hematocrit levels.

WBC Class (x 10 ⁹ /L)	Events/ Patients (%)	HR (95% CI) P
<7.0	4/100 (4.0)	1.00
7.0-8.4	4/84 (4.8)	1.58 (0.39-6.43) .52
8.5-11.0	8/88 (9.1)	2.69 (0.80-9.05) .11
≥11.0	12/93 (12.9)	3.90 (1.24-12.3) .02

-
- ❑ In questi casi di malattia più aggressiva nei giovani senza precedenti vascolari le linee guida indicano di considerare INTERFERONE.
 - ❑ Però non vi sono studi che abbiano dimostrato che questo farmaco ha un rapporto di rischio/beneficio favorevole.
 - ❑ Se vi è incertezza dobbiamo fare studi randomizzati
-

Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera

Key Points

- The novel IFN α -2b, ropeginterferon alfa-2b, administered once every 2 weeks has low toxicity and induces high and sustained response rates in polycythemia vera patients.
- Ropeginterferon alfa-2b induces significant partial and complete molecular response rates, as reflected by reduction of *JAK2* allelic burden.

Low-PV

Low-PV phase II randomized trial

RCT testing the benefit/risk profile of pegylated-proline-Interferon-alpha-2b (AOP2014) added to phlebotomy + low-dose aspirin in low-risk patients with WHO-Polycythemia Vera (PV)