

VIII Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

Sabato 28 aprile 2018

CRIMM

Centro di Ricerca e Innovazione
per le Malattie Mieloproliferative



Trombosi

Silvia Betti

*Policlinico Gemelli
Roma*



NATURAL HISTORY OF MPN

**CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA
(CML)**

**PRIMARY
MYELOFIBROSIS
(FLORID PHASE)**

**POLYCYTHEMIA
VERA**

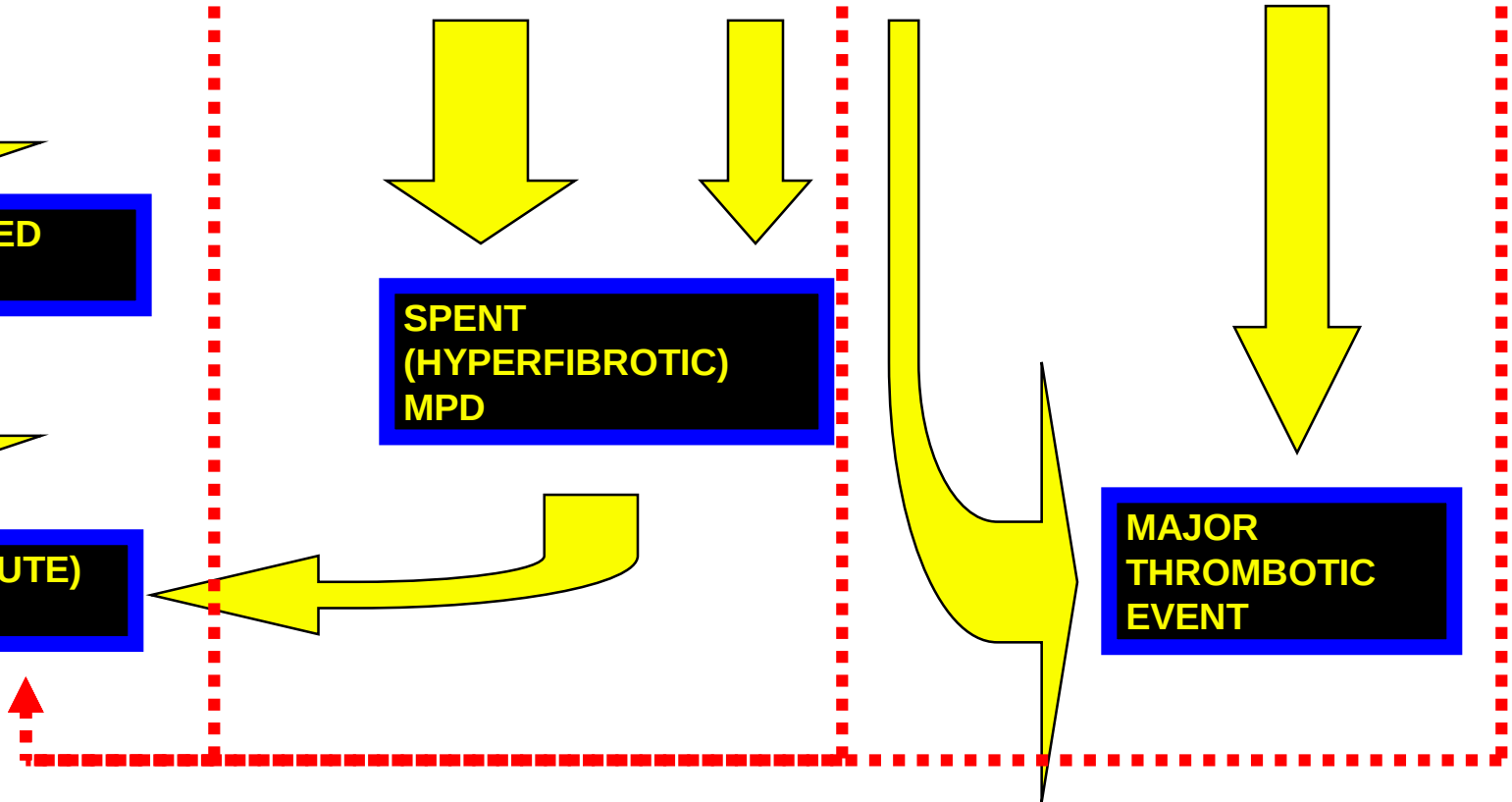
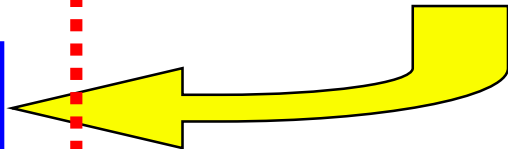
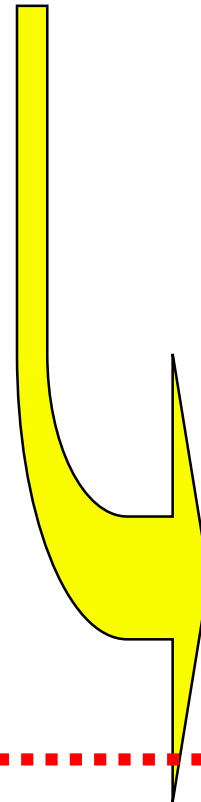
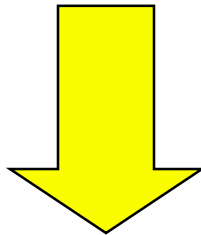
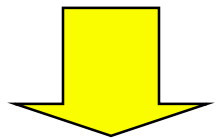
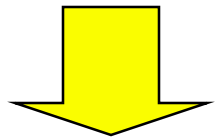
**ESSENTIAL
THROMBOCYTHEMIA**

**ACCELERATED
PHASE**

**SPENT
(HYPERFIBROTIC)
MPD**

**BLASTIC (ACUTE)
PHASE**

**MAJOR
THROMBOTIC
EVENT**



- L'incidenza di **tromboembolismo venoso** nella popolazione generale è di **0.1-0.2** per 100 pazienti/anno
- L'incidenza di **patologie cardiovascolari** (sindrome coronarica acuta o eventi cardiovascolari) nella popolazione generale è di **0.6-0.7** per 100 pazienti/anno

Incidenza annuale di trombosi in pazienti con policitemia vera

	N	Disegno	Citoriduzione (%)	Antiaggreganti (%)	Trombosi (%pz-anno)
GISP, 1995	1213	Retrosp.	69	N/A	3.2
Passamonti et al, 2004	396	Retrosp.	86	57	1.1
Marchioli et al, 2005	1638	Prospett.	62	58	4.9
De Stefano et al, 2008	235	Retrosp.	66	71	6.0 (ricorrenze)
Marchioli et al, 2013	365	Prospett.	60	84	1.9 (Htc <45%) 5.0 (Htc 45-50%)
Barbui et al, 2014	1545	Retrosp.	73	84	1.6 arteriose 1.0 venose

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 policitemia vera
Aumento dell'ematocrito
Piastrinosi
Attivazione dell'endotelio e del sistema emostatico
Leucocitosi
Attivazione leucocitaria e piastrinica
Interazione leucociti-piastrine
Carico allelico mutazione JAK2 V617F

Cervantes, Hematology 2011, modificato

Ipertensione

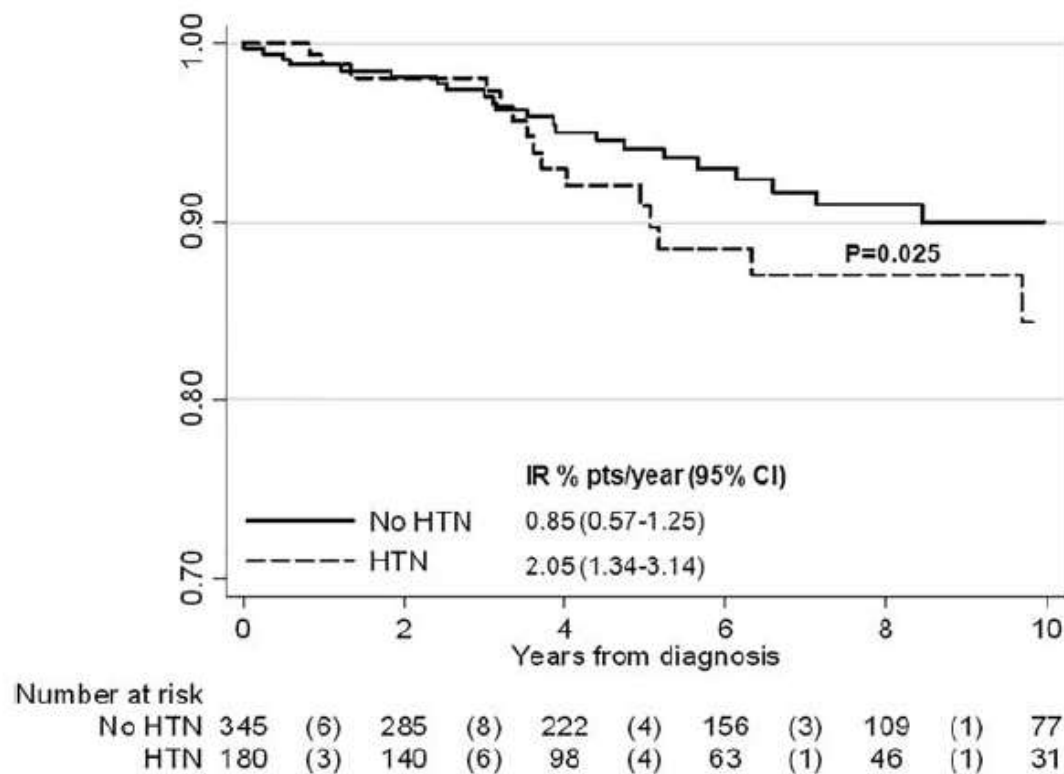
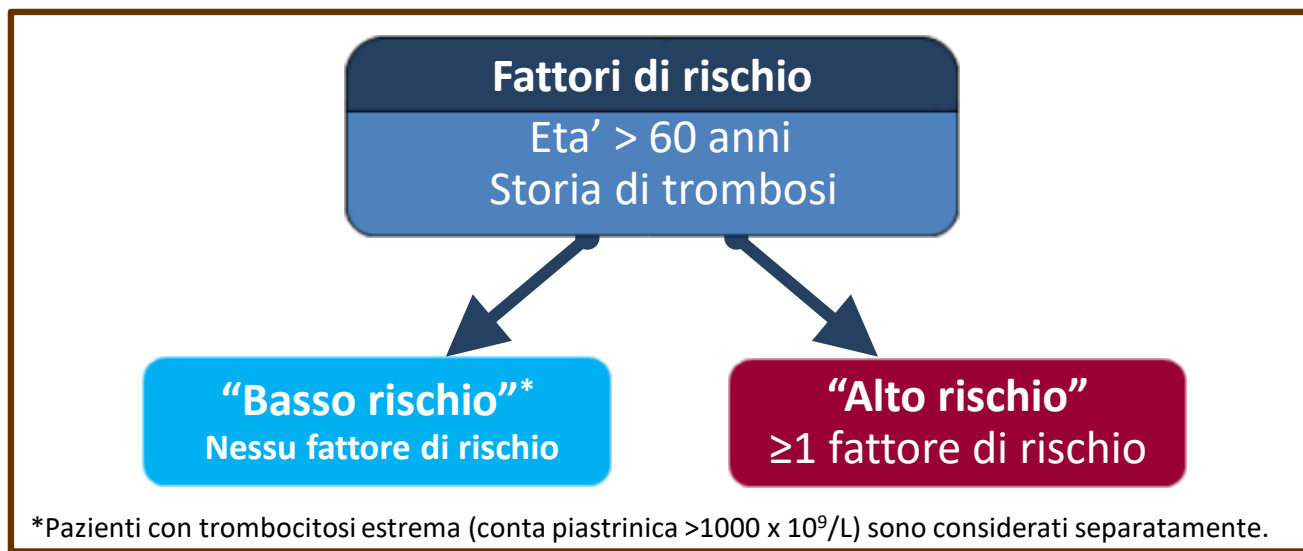


Figure 1. Arterial thrombosis-free survival in low-risk PV patients according to hypertension. Legend: HTN= Hypertension; IR=Incidence Rate; CI=Confidence Interval

Stratificazione del rischio nella PV



- La stratificazione del rischio nella PV fornisce una stima del rischio trombotico e non della sopravvivenza o dell'evoluzione leucemica¹
- I fattori di rischio cardiovascolare “classici” (ipertensione arteriosa, abitudine tabagica, obesità, diabete) dovrebbero essere corretti/prevenuti²

1. Tefferi A, et al. *Am J Hematol.* 2013;88:508-516.

2. Reikvam H, et al. *Leukemia.* 2012;26:563-571.

Profilassi antitrombotica primaria

STUDIO ECLAP

94 Centri ematologici in 12 paesi



1630 pazienti con PV



Valutazione clinica di
indicazione/controindicazione ad ASA



Indicazione



Coorte
di controllo



Rapporto rischio/beneficio
incerto



ASA
100 mg/die



PLACEBO

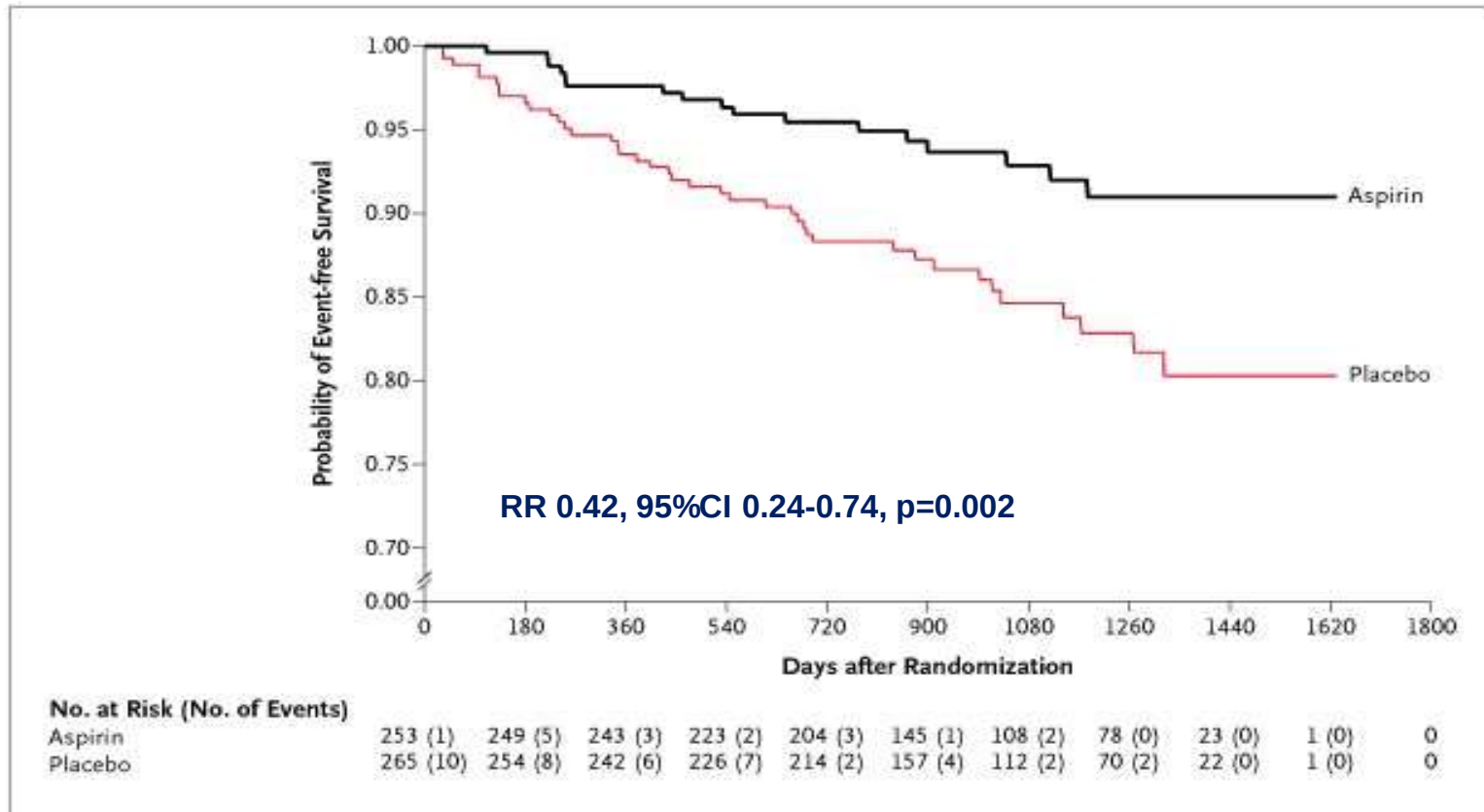


Controindicazione



Coorte
di controllo

STUDIO ECLAP: Probabilità di sopravvivenza libera da trombosi



Landolfi, R. et al. *N Engl J Med* 2004;350:114-124

Incidenza e rischio relativo di Emorragia nei due gruppi (ASA / placebo)

Table 3. Rates and Relative Risks of Bleeding Episodes in the Two Groups.*				
Type of Bleeding Episode	Aspirin Group (N=253)	Placebo Group (N=265)	Relative Risk (95% CI)	P Value
	no. (%)			
Any bleeding	23 (9.1)	14 (5.3)	1.82 (0.94–3.53)	0.08
Major bleeding	3 (1.2)	2 (0.8)	1.62 (0.27–9.71)	0.60
Gastrointestinal	2 (0.8)	0		
Intracranial	1 (0.4)	2 (0.8)		
Minor bleeding	20 (7.9)	12 (4.5)	1.83 (0.90–3.75)	0.10
Hematoma	2 (0.8)	2 (0.8)		
Gastrointestinal	7 (2.8)	3 (1.1)		
Hematuria	1 (0.4)	3 (1.1)		
Epistaxis	9 (3.6)	1 (0.4)		
Other	2 (0.8)	4 (1.5)		

* Major bleeding was defined as any bleeding episode that was fatal or necessitated transfusions or hospitalization. Totals for categories may not equal the sum of the values for subcategories because some patients had more than one type of bleeding episode. CI denotes confidence interval.

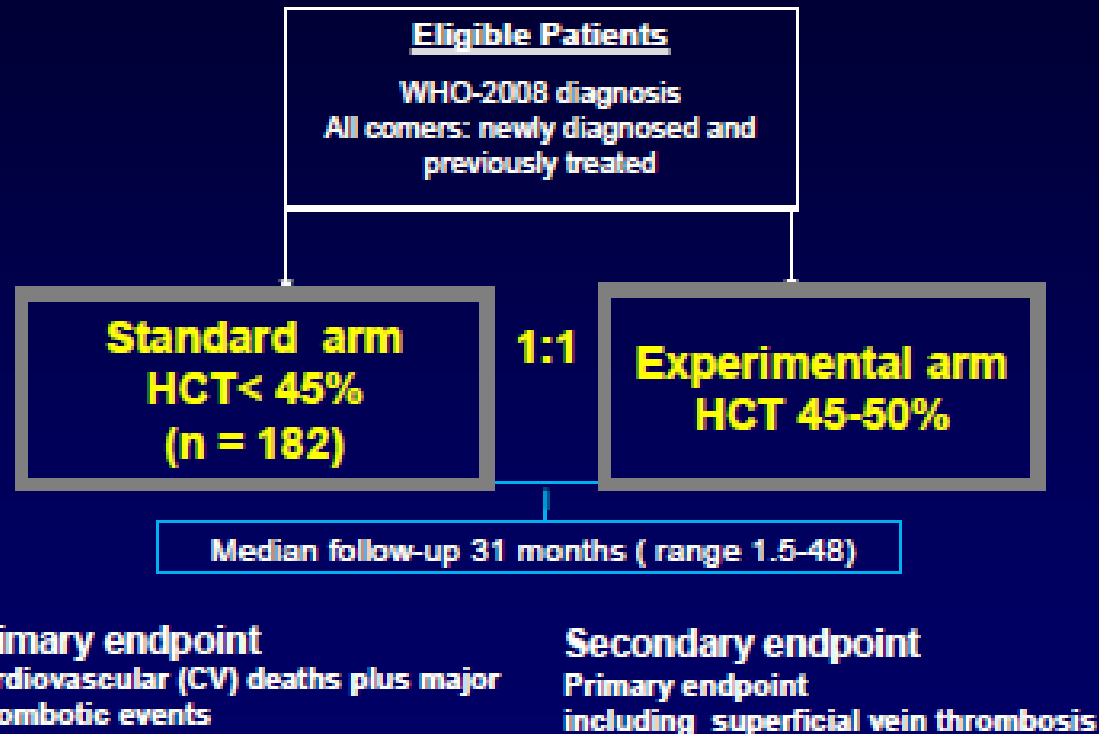
Landolfi, R. et al. *N Engl J Med* 2004;350:114-124

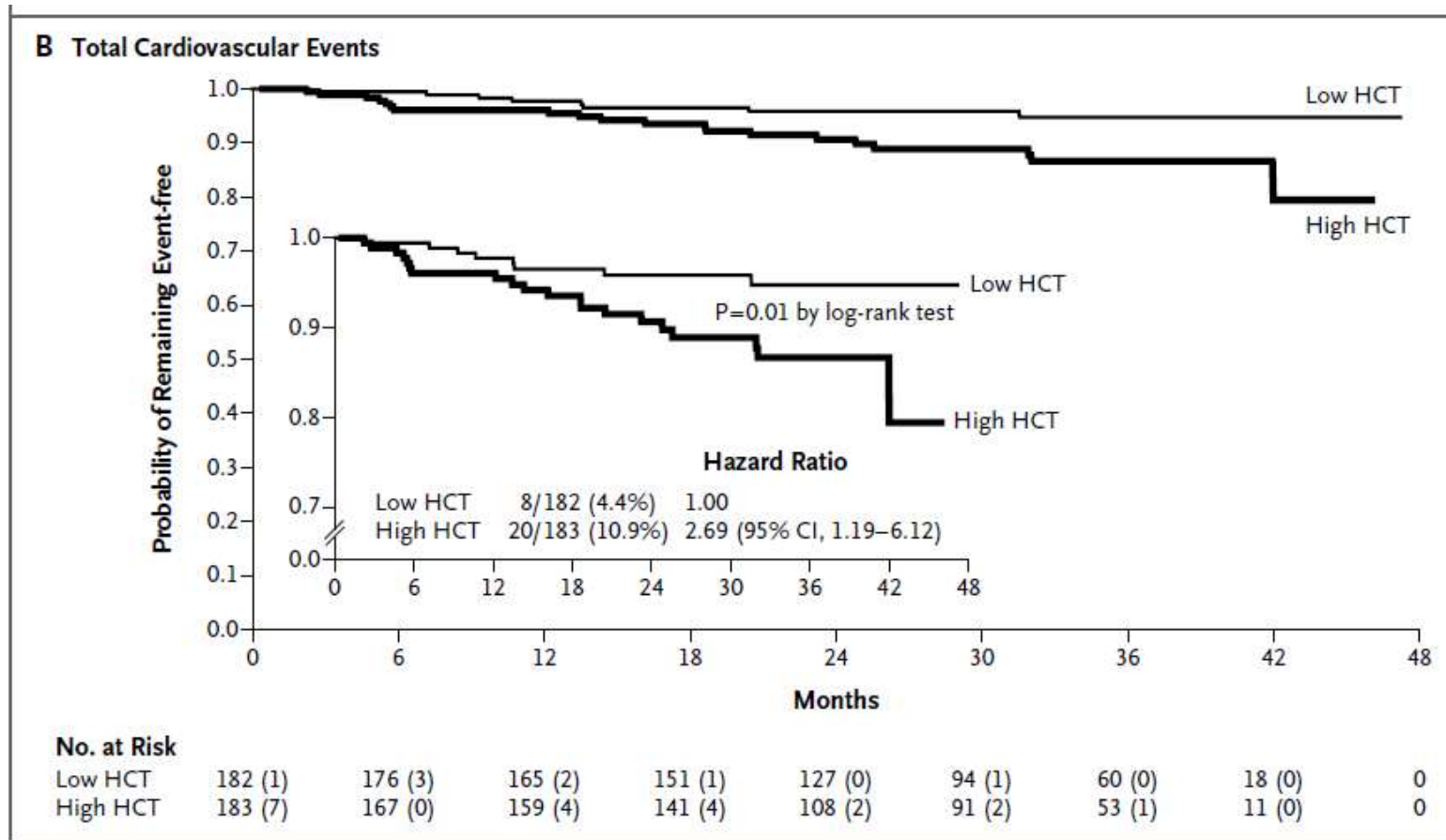


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

STUDIO CYTO-PV

Study Design





Marchioli et al, NEJM 2013

Utilizzo dell'idrossiurea nella PV

Nella coorte ECLAP sono stati selezionati 1042 pazienti che durante il follow-up avevano effettuato solo salassi (S) o avevano assunto solo idrossiurea (HU) per mantenere un Hct < 45%.

L'analisi è stata effettuata mediante propensity score matching analysis.

Nei due gruppi (S= 342 e HU n = 681) durante un periodo di follow-up simile (S = 29.9 mesi vs. HU = 34.7 mesi), risultava un vantaggio di HU rispetto a S nell'incidenza di eventi CV fatali/non fatali (5.8 vs. 3.0 per 100 pazienti-anno in S vs. HU P = 0.002)

Barbui T et al, Am J Hematol. 2017 Jul 11.

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, JAK2V617F)

Profilassi antitrombotica secondaria

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,⁶ 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

ELN-WP9 project

Ricorrenze trombotiche in MPN. Analisi di 1032 eventi indice

Index event	No. Centers	Design	No. Pats
Trombosi venosa cerebrale <i>Martinelli et al, Am J Hematol 2014</i>	11	Studio caso-controllo • Casi: MPN con TVC • Controlli: MPN con TV degli arti	135 48 87
Trombosi venosa profonda <i>De Stefano et al, Leukemia 2016</i>	23	Studio retrospettivo di coorte	206
Trombosi venosa splancnica <i>De Stefano et al, Blood Cancer J 2016</i>		Studio retrospettivo di coorte	181
Trombosi arteriosa cerebrale <i>De Stefano et al, Blood Cancer J 2018</i>	22	Studio retrospettivo di coorte • TIA • Stroke ischemico	597 270 327

Tipo di trombosi – N (%)	436 (100)	On focus
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)	

De Stefano et al, Leukemia 2016

	Total (%)	Cyto reduction #	
		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

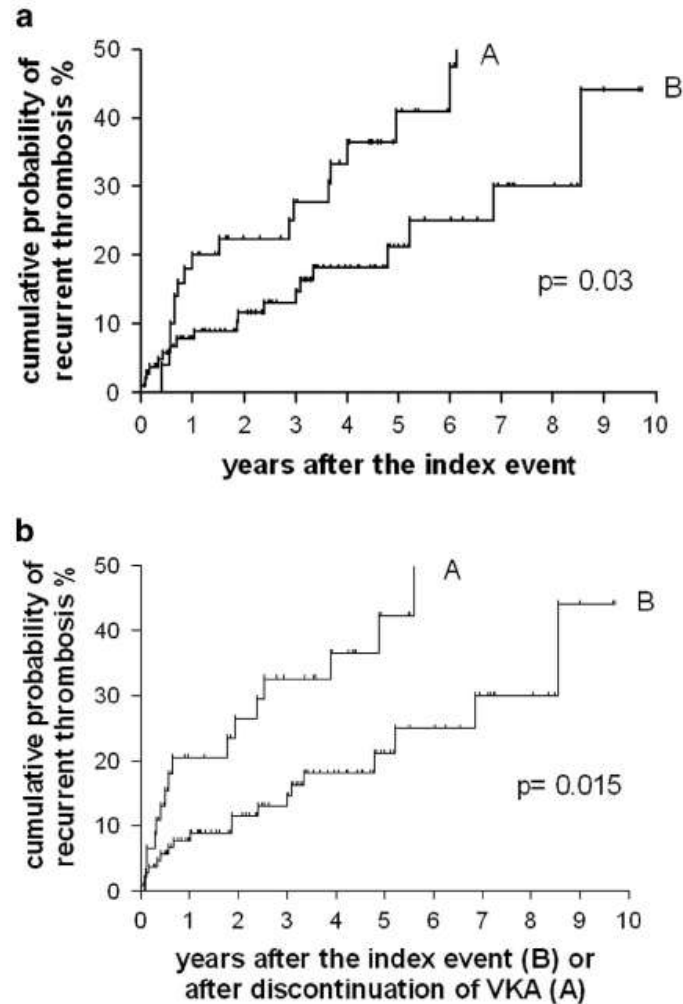
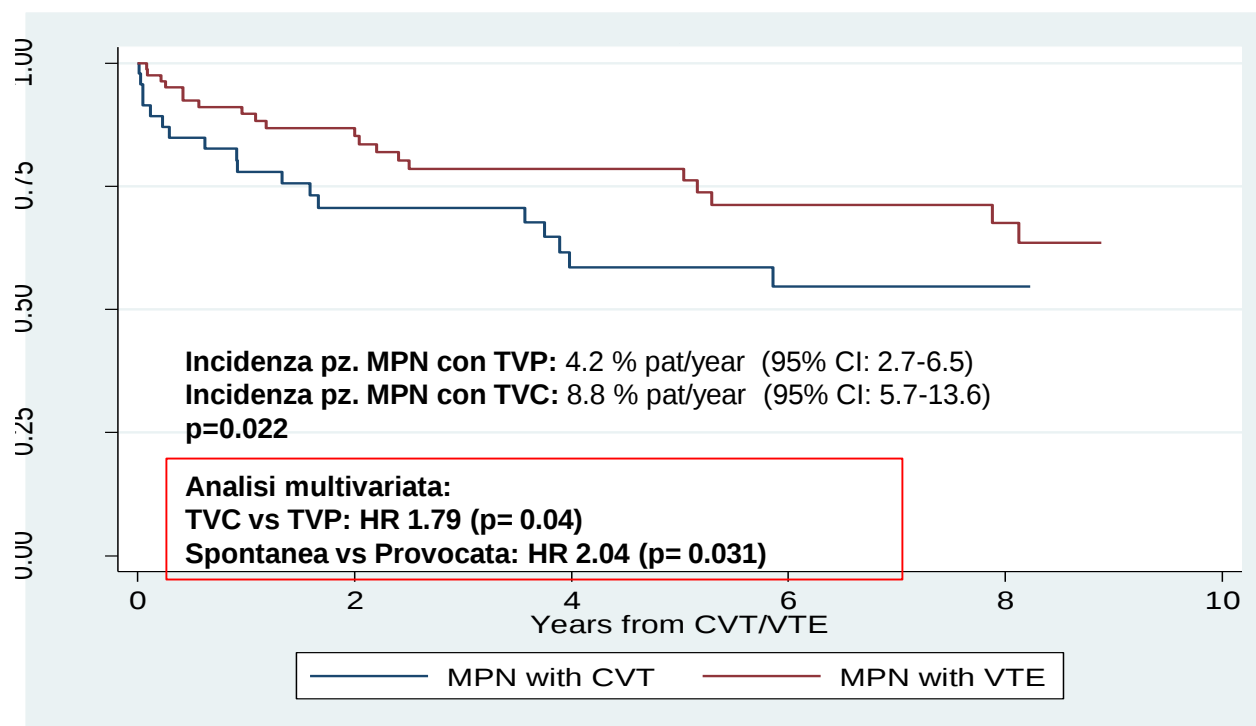


Figure 2. Cumulative probability of recurrent thrombosis in patients who discontinued VKA after index thrombosis (curve A) or did not (curve B). Analysis by intention-to-treat (**a**) and by treatment (**b**).

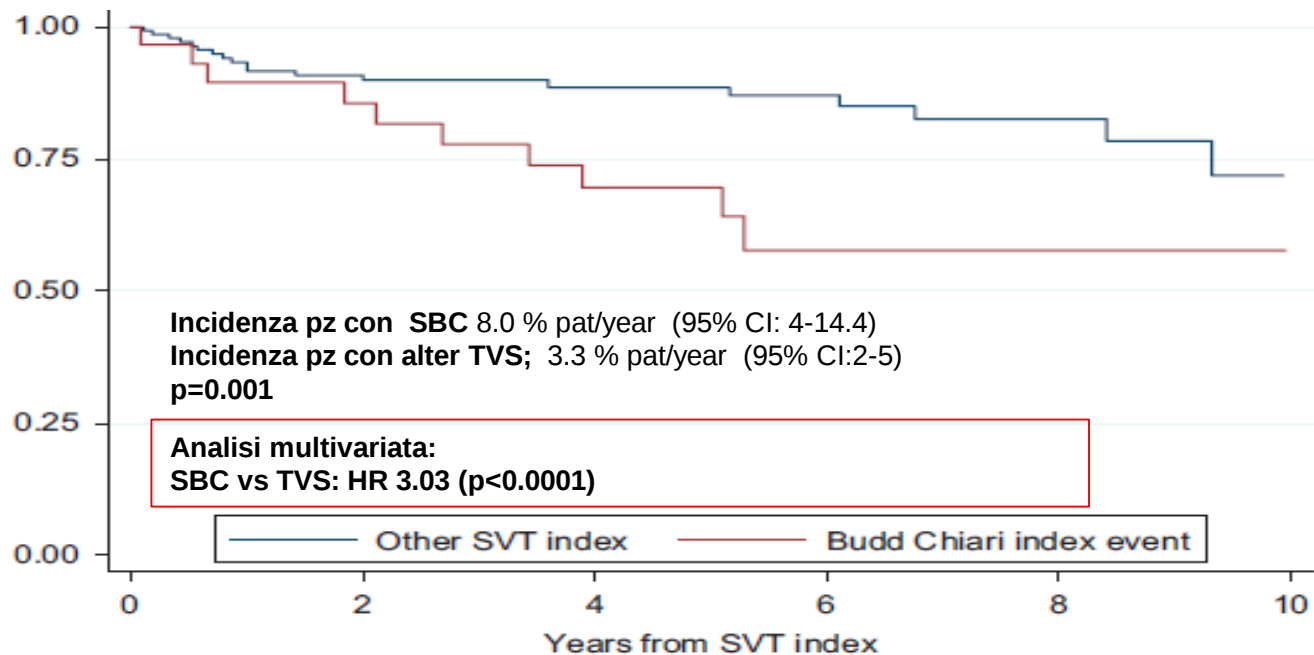
Il sito della prima trombosi può influenzare il tasso di ricorrenza.

Maggiore incidenza nelle trombosi venose cerebrali versus trombosi venose degli arti.



Il sito della prima trombosi può influenzare il tasso di ricorrenza.

Maggiore incidenza nelle S. Budd-Chiari versus altre trombosi venose splancniche.



Polycythemia Vera

Secondary prophylaxis after VTE

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)

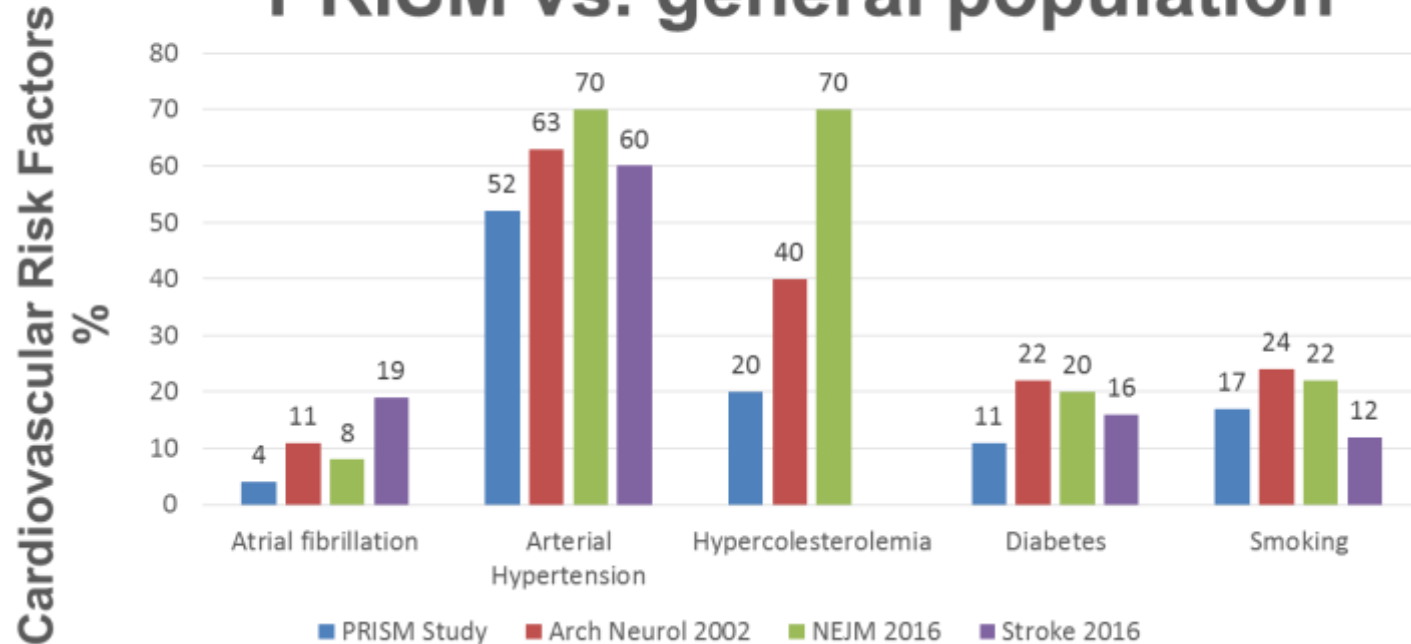
Indefinite VKA treatment (especially patients with CVT and BCS)

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

Barbui & De Stefano, Curr Opin Hematol 2016

Index TIA

PRISM vs. general population

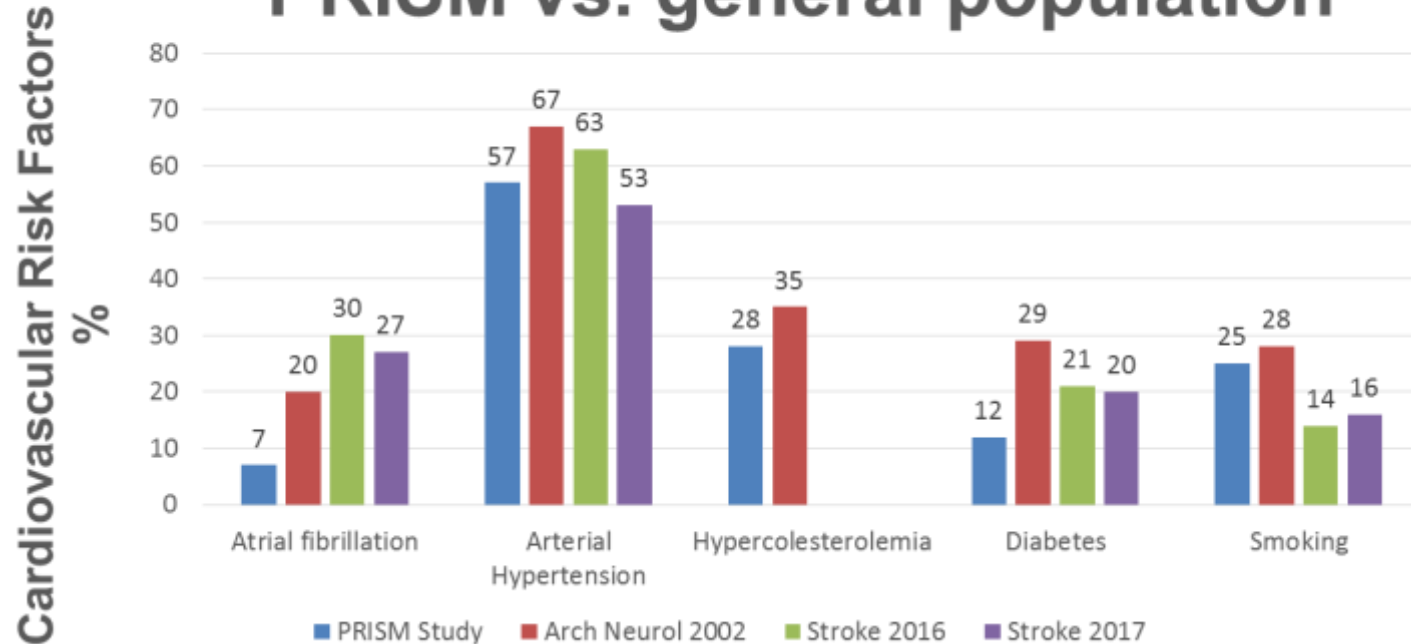


Weimar C, et al. Etiology, duration, and prognosis of transient ischemic attacks: an analysis from the German Stroke Data Bank. **Arch Neurol** 2002; 59: 1584-8.

Amarenco P, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. **N Engl J Med** 2016; 374: 1533-42

Buchwald F, et al. Atrial fibrillation in transient ischemic attack versus ischemic stroke: a Swedish Stroke Register (riksstroke) study. **Stroke** 2016; 47: 2456-61.

Index Stroke PRISM vs. general population



Weimar C, et al. Etiology, duration, and prognosis of transient ischemic attacks: an analysis from the German Stroke Data Bank. **Arch Neurol** 2002; 59: 1584-8.

Buchwald F, et al. Atrial fibrillation in transient ischemic attack versus ischemic stroke: a Swedish Stroke Register (riksstroke) study. **Stroke** 2016; 47: 2456-61.

Bergström L, et al. One-year incidence, time trends, and predictors of recurrent ischemic stroke in Sweden from 1998 to 2010: an observational study. **Stroke** 2017; 48: 2046-51.

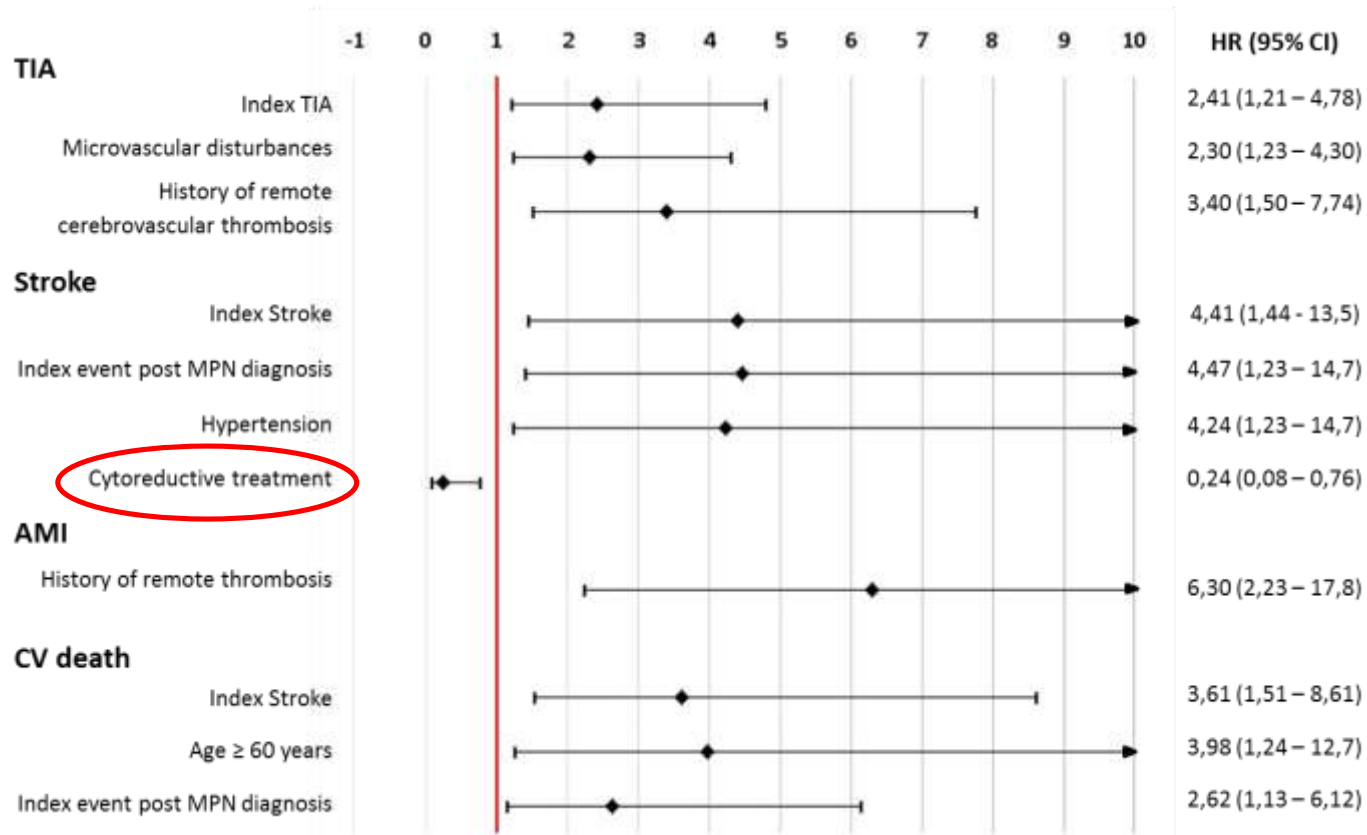
	Strokes dopo 1 anno	Strokes dopo 5 anni
Dopo TIA		
-studio PRISM	0	1.2 %
-popolazione generale *	4.4 – 5.1 %	12 – 13.2 %
Dopo Stroke ischemico		
-studio PRISM	2.0 %	6.5 %
-popolazione generale *	11.1 – 12 %	26.4 %

** References:*

Van Wijk I et al, Lancet 2005;365:2098
 Weimar C et al, J Neurol 2009;256:639
 Mohan KM et al, Stroke 2011;42:1489

Amarenco P et al, N Engl J Med 2016;374:1533
 Bergstrom L et al, Stroke 2017;48:2046

STUDIO PRISM – trattamento citoreduattivo



Conclusioni

- Il **tasso di trombosi** nella PV è 1-5 per 100 pazienti-anno; dopo un primo evento il **tasso di ricorrenza** è 5-6 per 100 pazienti-anno.
- La prevenzione primaria con aspirina è indicata in tutti i soggetti, indipendentemente dall'età (studio ECLAP). I fattori di rischio CV «classici» devono essere corretti
- Il valore target di **ematocrito** deve essere **inferiore al 45%**
- Dopo un **evento trombotico venoso spontaneo** (in particolare in sede cerebrale o addominale) è indicato un trattamento con anticoagulanti orali a tempo indeterminato. In linea di massima il trattamento va effettuato con anti-vitamina K (Coumadin o Sintrom); i dati su efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti diretti nei pazienti con MPN sono ancora molto limitati.
- Dopo un **evento trombotico arterioso** è indicato un trattamento con antiaggreganti secondo pratica corrente (mono o duplice antiaggregazione o anticoagulazione orale in caso di FA); è molto importante l'aggiunta di citoriduzione.