



Le trombosi: ancora progressi da fare

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

Marco Ruggeri

***Div. Ematologia
Vicenza***

Sabato 28 aprile 2018

CRIMM

Centro di Ricerca e Innovazione
per le Malattie Mieloproliferative



Circulation Research

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects Aaron M. Wendelboe and Gary E. Raskob

Circ Res. 2016;118:1340-1347

doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841

Circulation Research is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2016 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7330. Online ISSN: 1524-4571

La trombosi è la più importante causa di morte: 1 decesso ogni 4

Table. Incidence, Mortality, YLD, and DALY Estimates of Thrombotic Conditions per 100 000 Population

Measure	Ischemic Heart Disease*	Ischemic Stroke*	Atrial Fibrillation*	Venous Thromboembolism
Incidence	1518.7 (2013)	114.3 (2013)	77.5 males (2010), 59.5 females (2010)	115–269 (2010) ¹
Mortality	105.5 (2010)	42.3 (2010)	1.7 (2010)	9.4–32.3 (1998–2008) ^{15,16}
YLDs	5.8 (2013)	2.7 (2013)	0.9 (2013)	Not available
DALY	654–2855 (2010) ¹⁷	217–1361 (2010) ¹⁸	45.9–64.5 (2010)	Not available†

DALY indicates disability-adjusted life-year; and YLD, years lived with disability.

*Estimates from the Global Burden of Disease project.^{3,11,12}

†A single study estimated hospital-associated DALYs of pulmonary embolism to be 7.6.¹⁹

RESEARCH

Open Access



Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry

A. Kaiflé^{1†}, M. Kirschner^{1†}, D. Wolf², C. Maintz³, M. Hänel⁴, N. Gattermann⁵, E. Gökkurt⁶, U. Platzbecker⁷, W. Hollburg⁸, J. R. Göthert⁹, S. Parmentier¹⁰, F. Lang¹¹, R. Hansen¹², S. Isfort¹, K. Schmitt¹, E. Jost¹, H. Serve¹¹, G. Ehninger¹, W. E. Berdel¹², T. H. Brümmendorf¹, S. Koschmieder^{1†} and for the Study Alliance Leukemia (SAL)

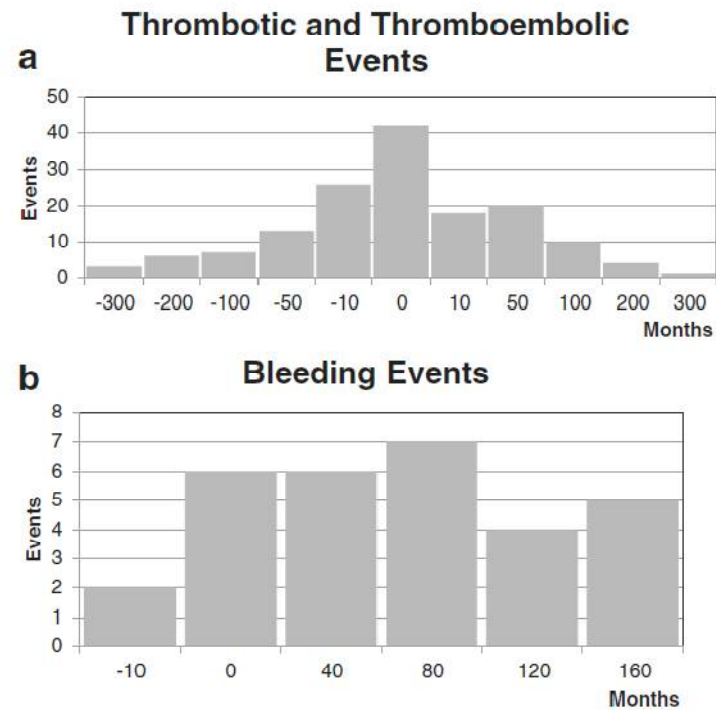


Fig. 2 Number of thrombotic/thromboembolic (a) and major bleeding events (b) in MPN over time in months. The 0 (zero) marks the date of diagnosis. In a (thrombotic and thromboembolic events), there are several events before and after diagnosis which presents almost like a normal distribution. While in b (bleedings events), there were only two cases of major bleedings described before date of diagnosis—all other major bleedings occurred after that date

Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms

A Population-Based Cohort Study

Malin Hultcrantz, MD, PhD; Magnus Björkholm, MD, PhD; Paul W. Dickman, MSc, PhD; Ola Landgren, MD, PhD; Åsa R. Derolf, MD, PhD; Sigurdur Y. Kristinsson, MD, PhD*; and Therese M.L. Andersson, MSc, PhD*

Background: Patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) are reported to be at increased risk for thrombotic events. However, no population-based study has estimated this excess risk compared with matched control participants.

Objective: To assess risk for arterial and venous thrombosis in patients with MPNs compared with matched control participants.

Design: Matched cohort study.

Setting: Population-based setting in Sweden from 1987 to 2009, with follow-up to 2010.

Patients: 9429 patients with MPNs and 35 820 matched control participants.

Measurements: The primary outcomes were rates of arterial and venous thrombosis. Flexible parametric models were used to calculate hazard ratios (HRs) and cumulative incidence with 95% CIs.

Results: The HRs for arterial thrombosis among patients with MPNs compared with control participants at 3 months, 1 year, and 5 years were 3.0 (95% CI, 2.7 to 3.4), 2.0 (CI, 1.8 to 2.2), and 1.5 (CI, 1.4 to 1.6), respectively. The corresponding HRs for venous thrombosis were 9.7 (CI, 7.8 to 12.0), 4.7 (CI, 4.0 to 5.4), and 3.2 (CI, 2.9 to 3.6). The rate was significantly elevated across

all age groups and was similar among MPN subtypes. The 5-year cumulative incidence of thrombosis in patients with MPNs showed an initial rapid increase followed by gentler increases during follow-up. The HR for venous thrombosis decreased during more recent calendar periods.

Limitation: No information on individual laboratory results or treatment.

Conclusion: Patients with MPNs across all age groups have a significantly increased rate of arterial and venous thrombosis compared with matched control participants, with the highest rates at and shortly after diagnosis. Decreases in the rate of venous thrombosis over time likely reflect advances in clinical management.

Primary Funding Source: The Cancer Research Foundations of Radiumhemmet, Blodcancerfonden, the Swedish Research Council, the regional agreement on medical training and clinical research between Stockholm County Council and Karolinska Institutet, the Adolf H. Lundin Charitable Foundation, and Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Ann Intern Med. 2018;168:317-325. doi:10.7326/M17-0028

Annals.org

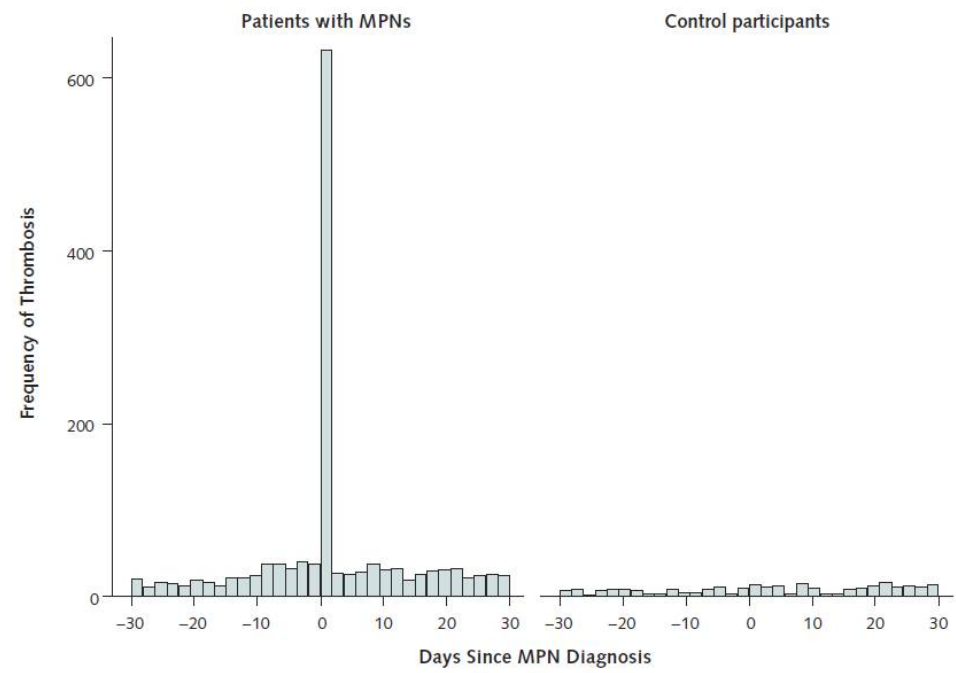
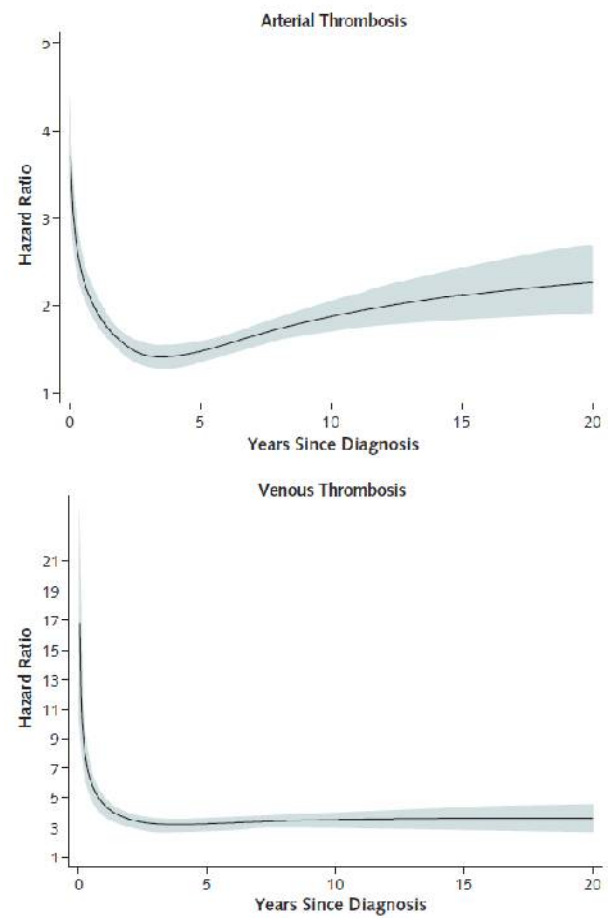
For author affiliations, see end of text.

This article was published at Annals.org on 16 January 2018.

* Drs. Kristinsson and Andersson contributed equally to this work.

**Trombosi durante il follow-up
(esclusi i primi 30 giorni dalla diagnosi)**

Tempo dalla diagnosi e tipo di trombosi	Policitemia Vera Rischio relativo (95%CI)	Trombocitemia Essenziale Rischio relativo (95%CI)	Mielofibrosi Primaria Rischio relativo (95%CI)
3 mesi, trombosi arteriosa	2.7 (2.2-3.3)	2.7 (2.2-3.3)	4.4 (3.4-5.9)
5 anni, trombosi arteriosa	1.5 (1.3-1.7)	1.4 (1.3-1.6)	1.6 (1.3-1.9)
3 mesi, trombosi venosa	13.1 (8.7-19.6)	8.5 (5.6-12.8)	6.8 (4-11.4)
5 anni, trombosi venosa	3.6 (3.0-4.4)	2.9 (2.4-3.6)	4.0 (2.9-5.5)



Tasso annuo di eventi trombotici ogni 100 pazienti (rischio assoluto)

Autore	Patologia	N pazienti	Tasso
Barbui T, 2014	Policitemia Vera	1545	2.09-3.14
Barbui T, 2018	Trombocitemia Essenziale	1019	1.11-2.46
Barbui T, 2010	Mielofibrosi Primaria	707	2.23

Incidenze cumulate di trombosi (arteriose + venose) in NMP (PV + TE + MFP)

Classe di età: 60-69 anni, periodo di osservazione: 2005-2009		
	Dopo 1 anno dalla diagnosi % (95 CI)	Dopo 5 anni dalla diagnosi % (95 CI)
Maschi		
NMP	6.7 (6.1-7.3)	19.0 (18.0-20.0)
Popolazione generale	2.1 (1.9-2.3)	10.0 (9.4-11.09)
Femmine		
NMP	5.4 (4.9-5.9)	16.0 (15.0-17.0)
Popolazione	1.7 (1.5-1.8)	8.1 (7.5-8.7)

PV: Classificazione prognostica in termini di rischio trombotico e terapia appropriata

Categoria di rischio	Caratteristiche del paziente	Terapia
Basso	Età inferiore a 60 anni E Assenza di trombosi	• Aspirina • Salassi • Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*
Alto	Età uguale o superiore a 60 anni (RR 2.4) O Precedente episodio di trombosi (RR 2.7) RR 7.0 se presenti entrambi	• Aspirina • Salassi ± citoriduzione • Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*

*

-fumo
-ipertensione arteriosa
-diabete mellito
-ipercolesterolemia

Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. 2018

Profilassi anti-aggregante in pazienti con Policitemia Vera

- Aspirina, 100 mg al giorno a stomaco pieno, in assenza di **contro-indicazioni**
 - Eventi emorragici
 - Allergia
 - Piastrinosi estrema
 - Intolleranza gastrica

Perchè aspirina nei pazienti con Policitemia Vera ?

Eventi	Pazienti in ASA	Pazienti in Placebo	Differenza
Infarto miocardico, Ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, morte da causa vascolare	8/253 (3.2%)	21/265 (7.9%)	Significativa in favore di ASA
Emorragie (maggiori + minori)	23/253 (9.1%)	14/265 (5.3%)	Non significativa

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera

Raffaele Landolfi, M.D., Roberto Marchioli, M.D., Jack Kutti, M.D., Heinz Gisslinger, M.D., Gianni Tognoni, M.D., Carlo Patrono, M.D., and Tiziano Barbui, M.D., for the European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators*

Normalizzazione dei valori di ematocrito in pazienti con Policitemia Vera

▪ **Come?**

- 1) salasso-terapia nei pazienti a basso rischio di trombosi
- 2) Con farmaci (terapia citoriduttiva*) nei pazienti ad alto rischio di trombosi

▪ **Quanto?**

- 1) Portare ematocrito a valori inferiori al 45%

* idrossiurea, interferone, busulfano

Perchè portare valori di ematocrito sotto il 45% (cioè a valori normali)

Eventi	Ematocrito < 45%	Ematocrito > 45%	Differenza
Infarto miocardico, Ictus, TIA, trombosi arteriosa periferica, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, morte da causa vascolare	5/182 (2.7%)	18/183 (9.8%)	Significativa a favore di valori di ematocrito sotto il 45%

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera

Roberto Marchioli, M.D., Guido Finazzi, M.D., Giordina Specchia, M.D., Rossella Cacciola, M.D., Ph.D., Riccardo Cavazzina, Sc.D., Daniela Cillonì, M.D., Ph.D., Valerio De Stefano, M.D., Elena Elli, M.D., Alessandra Iurlo, M.D., Ph.D., Roberto Latagliata, M.D., Francesca Lunghi, M.D., Monia Lunghi, M.D., Rosa Maria Marfisi, M.S., Pellegrino Musto, M.D., Arianna Masciulli, M.D., Ph.D., Caterina Musolino, M.D., Ph.D., Nicola Cascavilla, M.D., Giovanni Quarta, M.D., Maria Luigia Randi, M.D., Davide Rapezzi, M.D., Marco Ruggeri, M.D., Elisa Rumi, M.D., Anna Rita Scortechini, M.D., Simone Santini, M.D., Marco Scarano, Sc.D., Sergio Siragusa, M.D., Antonio Spadea, M.D., Ph.D., Alessia Tieghi, M.D., Emanuele Angelucci, M.D., Giuseppe Visani, M.D., Alessandro Maria Vannucchi, M.D., and Tiziano Barbui, M.D., for the CYTO-PV Collaborative Group*

TE :Classificazione prognostica in termini di rischio trombotico

IPSET trombosi^{1,2}

Età > 60 anni	:1 punto
Trombosi precedenti	:2 punti
Fattori di rischio cardiovascolari	:1 punto
JAK V617F	:2 punti

< 2 punti: rischio basso	(1.03% pazienti/anno)
2 punti : rischio intermedio	(2.35% pazienti/anno)
> 2 punti: rischio elevato	(3.56% pazienti/anno)

¹: Barbui et al, 2012; ²: Finazzi et al, 2014

TE: Classificazione prognostica in termini di rischio trombotico e terapia appropriata

Categoria di rischio	Caratteristiche del paziente	Terapia
Molto basso	No trombosi; età < 60 anni, JAK 2 non mutato	Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*
Basso	No trombosi, età < 60 anni, JAK2 mutato	Aspirina
Intermedio	No trombosi, età ≥ anni JAK2 non mutato	Aspirina + citoriduzione
Alto	Si trombosi o età ≥ anni e JAK2 mutato	Aspirina + citiduzione

*

-fumo
-ipertensione arteriosa
-diabete mellito
-ipercolesterolemia

Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. 2018

Citoriduzione in TE: dati da studi clinici randomizzati

Studio	Cortelazzo NEJM 1995		Harrison NEJM 2005	
Terapia	Non citoriduzione (ASA 69%)	HU ASA 300 mg nel 70%	HU + ASA 75-100 nel 100%	ANA + ASA 75-100 mg nel 100%
Incidenza di trombosi a 2 anni	24%	4%	4%	8%

Uso di aspirina in TE

CONS

- non “evidence-based
- paura di effetti collaterali nel lungo termine
- compliance del paziente non misurabile, specie se asintomatico
- rischio di emorragie
- difficoltà pratiche (estrazioni dentarie; chirurgia, cicli mestruali abbondanti...)

PRO

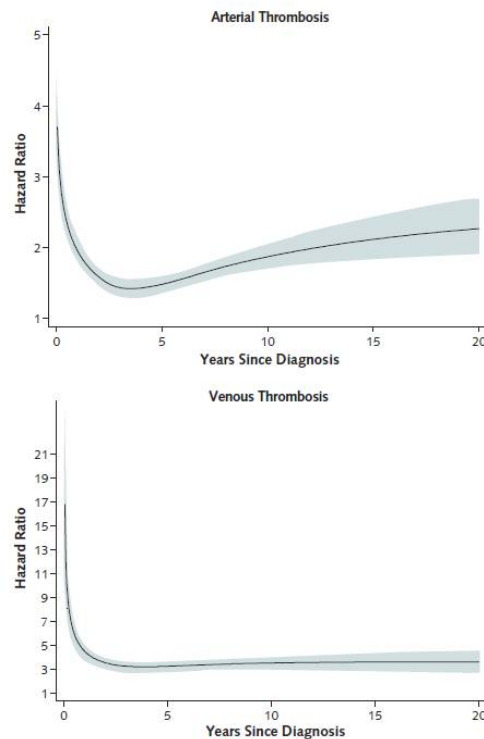
- o Dati di efficacia anche nel lungo termine
- o Probabile effetto anti-tumorale
- o Se tollerata nei primi anni buon profilo di sicurezza
- o Gestione peri-interventistica praticabile
- o Stimolo a progettare studio clinici prospettici di intervento

Ridurre la frequenza delle trombosi nella NMP: «mission impossible!» ???

- Prevenire gli episodi alla diagnosi?
- Prevenire gli episodi durante il follow-up?
 - Ripensare le raccomandazioni terapeutiche per pazienti più giovani?
 - Migliore controllo dei fattori di rischio?
 - Nuovi farmaci?
 - Migliore uso di farmaci già utilizzati?
 - Migliore aderenza dei pazienti ai programmi dei medici?

Prevenire gli episodi di trombosi che si verificano alla diagnosi?

Figure 1. Arterial (top) and venous (bottom) thrombosis during follow-up in patients with MPNs versus matched control participants.



Prevenire gli episodi di trombosi che si verificano alla diagnosi: possibile lo screening in soggetti sani?

ARTICLE

The Rate of Progression to Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia in Patients with Erythrocytosis or Thrombocytosis

Marco Ruggeri, MD; Alberto Tosetto, MD; Maurizio Frezzato, MD; and Francesco Rodeghiero, MD

Background: The clinical relevance of mild erythrocytosis (hematocrit > 0.48 in women or > 0.51 in men) or thrombocytosis (platelet count > 400×10^9 cells/L) in asymptomatic persons is uncertain.

Objective: To estimate the frequency of polycythemia vera or essential thrombocythemia in persons with erythrocytosis or thrombocytosis in a general population.

Design: Cohort study.

Setting: Vicenza, Italy.

Participants: 10 000 community dwellers age 18 to 65 years and enrolled in the Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis project.

Measurements: Platelet count and hematocrit at baseline in all participants and at second follow-up if baseline results were abnormal. Measurement of erythrocyte sedimentation rate, peripheral arterial saturation, serum erythropoietin level, and leukocyte alkaline phosphatase level; chest radiography; abdominal ultrasonography; and occult fecal blood testing were done in persons with confirmed high hematocrit or platelet counts. Polycythemia

vera and essential thrombocythemia were diagnosed according to the Polycythemia Study Group criteria.

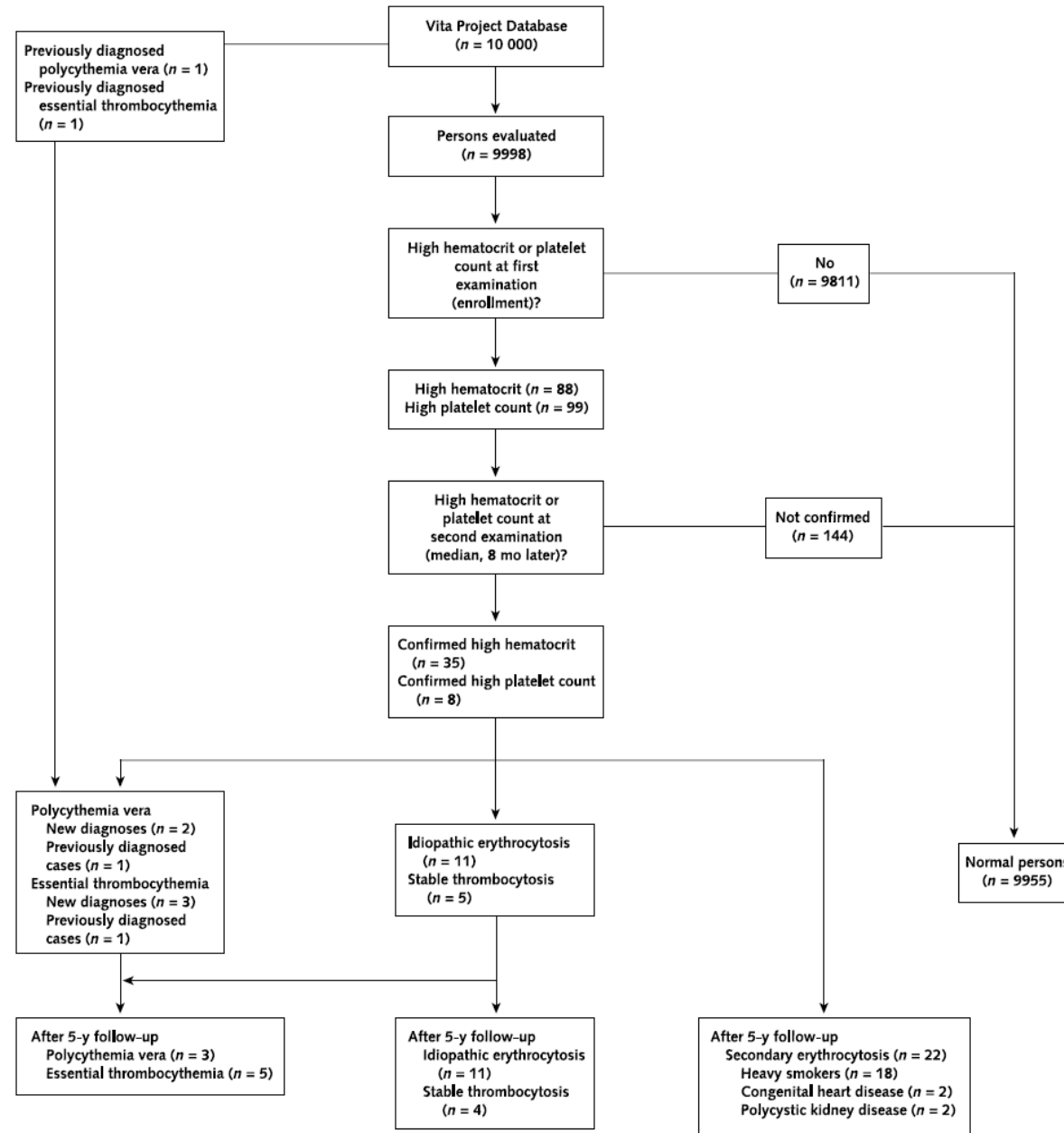
Results: At baseline examination, 1 person had polycythemia vera, 1 had essential thrombocythemia, 88 had erythrocytosis, and 99 had thrombocytosis. Second examination confirmed erythrocytosis in 40% (95% CI, 29% to 51%) and thrombocytosis in 8% (CI, 4% to 15%) of those with abnormal baseline results. Among persons with confirmed abnormalities, further evaluation revealed 11 with idiopathic erythrocytosis, 2 with polycythemia vera (3/10 000 [CI, 0.6 to 8.7/10 000]), and 3 with essential thrombocythemia (4/10 000 [CI, 1.09 to 10.2/10 000]). After 5 years of follow-up, 1 additional person with a high platelet count developed essential thrombocythemia, and no persons developed hemorrhagic or thrombotic complications.

Conclusions: The prevalences of polycythemia vera and essential thrombocythemia were higher than expected in this general population. However, the risks for developing polycythemia vera, essential thrombocythemia, or associated vascular complications in persons with erythrocytosis or thrombocytosis were low.

Ann Intern Med. 2003;139:470-475.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org



Teorema di Bayes applicato alla diagnostica

$$P(H_i): \frac{P(H_i) \times P(A | H_i)}{\sum_{i=1}^{k_i} P(H_i) \times P(A | H_i)}$$

Probabilità di diagnosticare una malattia è direttamente proporzionale alla «efficienza diagnostica» del test e alla prevalenza della malattia

Tumore del collo uterino:

Pap – test molto sensibile e specifico

Malattia frequente

SCREENING SU POPOLAZIONE EFFICIENTE

Neoplasie mieloproliferative croniche:

Emocromo poco sensibile e poco specifico

Malattia rara

SCREENING SU POPOLAZIONE POCO EFFICIENTE

**Prevenire gli episodi durante il
follow-up**

**Ripensare le raccomandazioni per
pazienti più giovani?**

Incidenze cumulate di trombosi (arteriose + venose) in NMP (PV + TE + MFP)

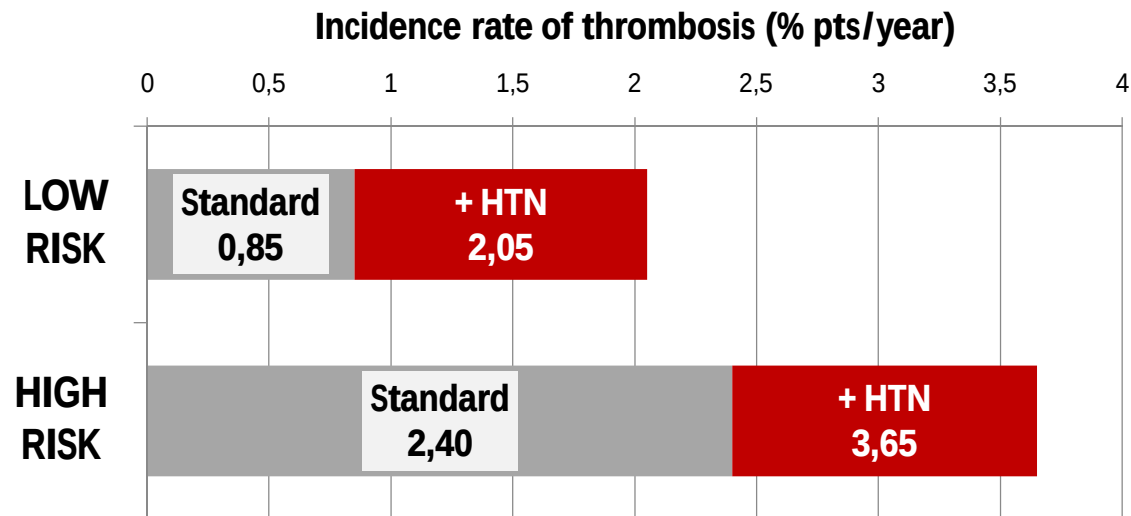
920 casi vs 3680 controlli

Classe di età: 18-49 anni, periodo di osservazione: 2005-2009		
	Dopo 1 anno dalla diagnosi % (95 CI)	Dopo 5 anni dalla diagnosi % (95 CI)
Maschi		
NMP	1.7 (1.5-2.0)	5.5 (4.8-6.1)
Popolazione generale	0.5 (0.4-0.6)	2.6 (2.3-2.9)
Femmine		
NMP	1.4 (1.2-1.6)	4.4 (3.8-4.9)
Popolazione	0.4 (0.4-0.5)	2.1 (1.8-2.3)

**Prevenire gli episodi durante il
follow-up**

**Migliore controllo dei fattori di
rischio?**

Additional effect of hypertension (HTN) in Low and High risk PV cases enrolled in ECLAP trial



Barbui T et al, AJH 2017; Blood 2017

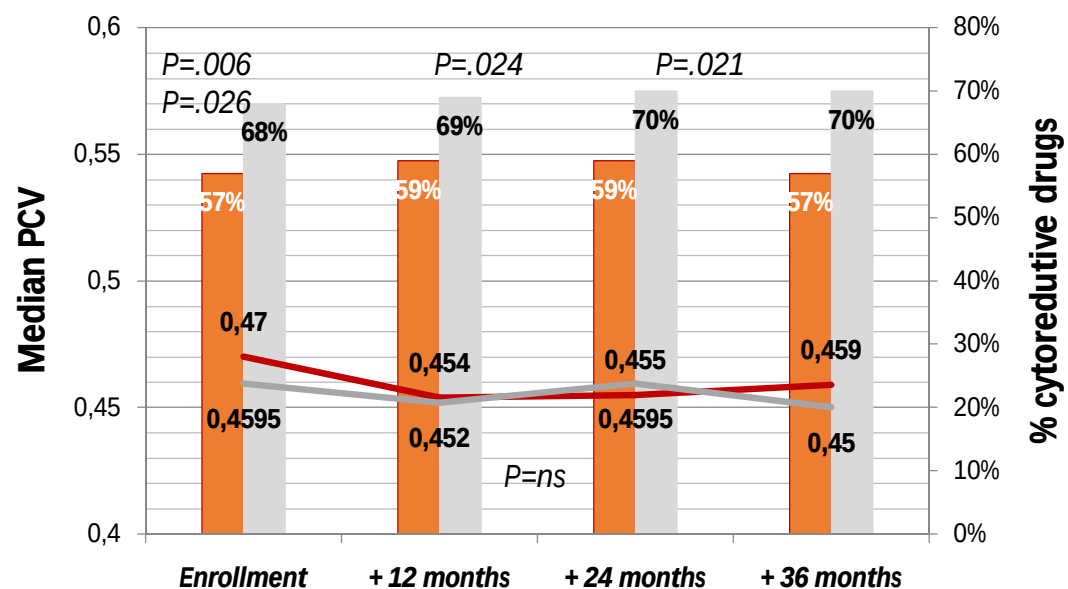
Autore: Prof. T Barbui

Choice of antihypertensive drugs in PV: *Biology*

- Local bone marrow renin–angiotensin system (RAS) affects physiological and pathological haematopoiesis, including erythropoiesis. *Exp Hematol 1999; 27: 186 – 187.*
- Major RAS components, ACE, renin and AGT, are increased in patients with PV by measuring mRNAs of these components. *The Journal of International Medical Research 2005; 33: 661 – 667*
- Bone marrow RAS expression in polycythemia vera and essential thrombocythemia depends on JAK2 mutational status *Cancer Biology & Therapy 2007; Vol. 6 Issue 9*

Autore: Prof. T Barbui

ACE* inhibitors are associated with a lower need of cyto reduction in 647 hypertension PV patients (ECLAP study)



*Enzima di conversione dell'angiotensina

Barbui et al, Blood 2017

Autore: Prof. T Barbui

**Prevenire gli episodi durante il
follow-up**

Nuovi farmaci?

Ruxolitinib nella PV in caso di intolleranza o risposta non soddisfacente alla terapia “standard”



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

EMA/99179/2015
EMA/H/C/002464

EPAR summary for the public

Jakavi

ruxolitinib

This is a summary of the European public assessment report (EPAR) for Jakavi. It explains how the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessed the medicine to reach its opinion in favour of granting a marketing authorisation and its recommendations on the conditions of use for Jakavi.

What is Jakavi?

Jakavi is a medicine that contains the active substance ruxolitinib. It is available as tablets (5, 10, 15 and 20 mg).

What is Jakavi used for?

Jakavi is used to treat the following conditions:

- myelofibrosis in adults who have splenomegaly (enlarged spleen) or symptoms related to the disease such as fever, night sweats, bone pain and weight loss. Myelofibrosis is a disease in which the bone marrow becomes very dense and rigid and produces abnormal, immature blood cells. Jakavi can be used in three types of the disease: primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis, where the cause is unknown), post-polycythaemia vera myelofibrosis (where the disease is linked to an overproduction of red blood cells) and post-essential thrombocythaemia myelofibrosis (where the disease is linked to an overproduction of platelets, components that help the blood to clot).
- polycythaemia vera in adults who are resistant or intolerant to treatment with the medicine hydroxyurea. Polycythaemia vera is a disease that mainly causes too many red blood cells to be produced, which can cause reduced blood flow to the organs due to ‘thickening’ of the blood and occasionally the formation of blood clots.

Perchè ruxolitinib in pazienti resistenti o refrattari a terapia “standard”

Eventi	Ruxolitinib	Terapia standard	differenza
Controllo ematocrito	60%	19.6%	Significativa a favore di ruxolitinib
Riduzione del volume della milza	38.2%	0.9%	Significativa a favore di ruxolitinib
Riduzione sintomi specifici*	49%	5%	Significativa a favore di ruxolitinib
tollerabilità			comparabile

*misurata con metodi standardizzati

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera

Alessandro M. Vannucchi, M.D., Jean Jacques Kiladjian, M.D., Ph.D.,
 Martin Griesshammer, M.D., Tamas Masszi, M.D., Ph.D., Simon Durrant, M.D.,
 Francesco Passamonti, M.D., Claire N. Harrison, D.M., Fabrizio Pane, M.D.,
 Pierre Zachee, M.D., Ph.D., Ruben Mesa, M.D., Shui He, Ph.D.,
 Mark M. Jones, M.D., William Garrett, M.B.A., Jingjin Li, Ph.D.,
 Ulrich Pirron, Ph.D., Dany Habr, M.D., and Srdan Verstovsek, M.D., Ph.D.

Impatto di ruxolitinib sulla trombosi in pazienti con PV e MFP

(Meta-analys; Samuelson B et al; Blood Coag Fibrinol 2016)

	Ruxolitinib vs Placebo/terapia standard Rischio relativo, (CI 95%)
Trombosi arteriosa	0.42 (0.18-1.01) Effetto non significativo
Trombosi venosa	0.46 (0.14-1.48) Effetto non significativo
Trombosi (A + V)	0.45 (0.23-0.88) Effetto significativo

Terapia della trombosi splancnica con nuovi anticoagulanti orali

Pannach S et al, Comunicazione a ASH 2017

23 pazienti con trombosi splancnica (2 con associato tumore) curati con Rivaroxaban (anticoagulante diretto)

17/23 informazioni dettagliate su efficacia

- 9 con trattamento «precoce»: 8 risoluzioni complete del trombo

- 8 con trattamento «tardivo»: 2 risoluzioni complete del trombo

10/23 complicanze emorragiche (6 maggiori)

**Prevenire gli episodi durante il
follow-up**

**Migliore uso di farmaci già
utilizzati?**

Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target

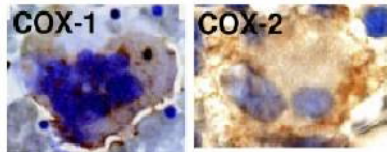
*Silvia Pascale,¹ *Giovanna Petrucci,² *Alfredo Dragani,¹ Aida Habib,³ Francesco Zaccardi,⁴ Francesca Pagliaccia,² Davide Pocaterra,² Enzo Ragazzoni,² Giancarlo Rolandi,⁵ Bianca Rocca,² and Carlo Patrono²

¹Department of Hematology, Spirito Santo Hospital, Pescara, Italy; ²Department of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy;

³Department of Biochemistry, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; ⁴Department of Medicine, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy; and

⁵Hemostasis and Thrombosis Laboratory, Spirito Santo Hospital, Pescara, Italy

(*Blood*. 2012;119(15):3595-3603)



COX-isozyme expression in MKs

Normal megakaryopoiesis:
negligible time-dependent
resynthesis of unacetylated
COX-1 and COX-2 over 24-hrs

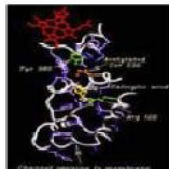
Accelerated megakaryopoiesis:
detectable time-dependent
resynthesis of unacetylated
COX-1 and COX-2 over 24-hrs



Immature platelet release

low immature
platelet counts

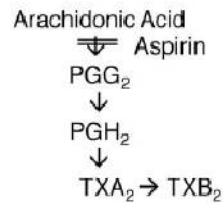
increased
immature
platelet counts



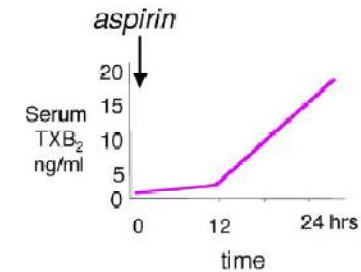
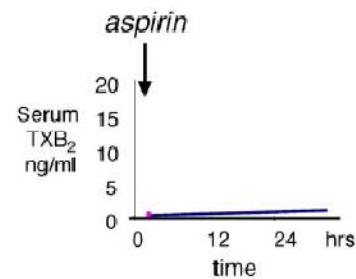
Platelet COX-isozyme acetylation

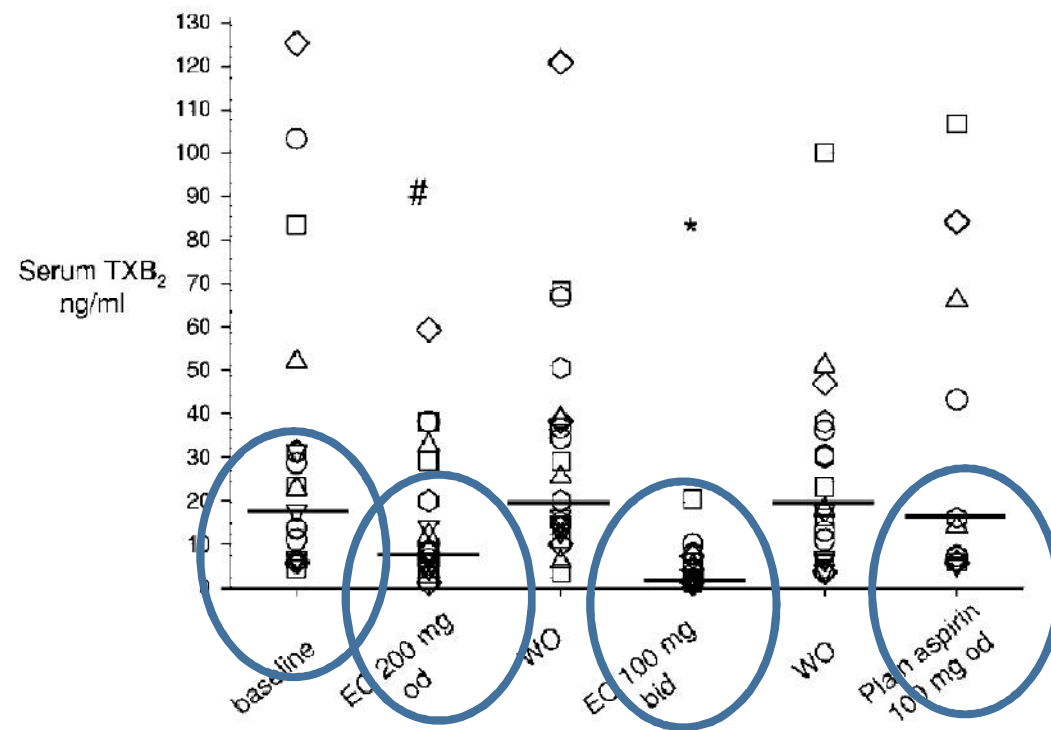
negligible number of
new platelets with
unacetylated COX-1 and -2
over 24 hrs

time-dependent increase of
new platelets with
unacetylated COX-1 and -2
over 24 hrs



Peripheral platelet TXA₂ production





**NUOVE STRATEGIE DI PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN PAZIENTI CON
TROMBOCITEMIA ESSENZIALE AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
VALUTAZIONE DI DIFFERENTI REGIMI POSOLOGICI DI ACIDO ACETILSALICILICO
A BASSE DOSI**

*Aspirin Regimens in **ES**sential thrombocythemia*

ARES Study

Investigatore Principale: Prof. Valerio De Stefano; Università Cattolica, Roma

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 TXB₂ sierico e senza modificare significativamente la prostaciclina urinaria versus 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

**Prevenire gli episodi durante il
follow-up**

**Migliore aderenza dei pazienti ai
programmi dei medici ?**

Non-adherence to treatment with cytoreductive and/or antithrombotic drugs is frequent and associated with an increased risk of complications in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia (OUEST study)

Ronan Le Calloch,^{1,2} Karine Lacut,^{3,4,5} Christelle Le Gall-Hanotto,⁶ Emmanuel Nowak,³ Morgane Abiven,³ Adrian Tempescul,^{2,7} Florence Dalbies,^{2,7} Jean-Richard Eveillard,^{2,7} Valérie Ugo,⁸ Stéphane Giraudier,⁹ Gaëlle Guillermin,^{2,7} Eric Lippert,¹⁰ Christian Berthou^{2,7} and Jean-Christophe Ianotto^{2,4,7}

¹Service de Médecine Interne-Maladies du Sang-Maladies Infectieuses (MIIS), CHIC de Quimper; ²Fédération Inter Hospitalière d'Immuno-Hématologie de Bretagne Occidentale (FIHBO); ³CIC 1412, INSERM, Brest; ⁴EA3878 G.E.T.B.O, Université de Bretagne Occidentale, Brest; ⁵Département de Médecine Interne et Pneumologie, CHRU de Brest; ⁶Laboratoire Interactions Epithéliums-Neurones, EA 4685, Université de Bretagne Occidentale; ⁷Service d'Hématologie Clinique, Institut de Cancérologie et Hématologie, CHRU de Brest; ⁸Laboratoire d'Hématologie, CHU d'Angers; ⁹Laboratoire d'Hématologie, Hôpital St-Louis, AP-HP, Paris and ¹⁰Laboratoire d'Hématologie, CHRU de Brest and Equipe ECLA, INSERM U1078, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Haematologica 2018
Volume 103(4):607-613

The problem of lack of adherence to treatment is likely as old as the practice of medicine, as indicated by Hippocrates' statement that "Patients often lie when they say that they take their medication". The World Health Organization reported that "improving patient adherence to chronic treatment should be more beneficial than any biomedical discovery".

Scopi dello studio:

1. Valutare la percentuale di pazienti con NMP che dichiaravano (questionario anonimo) una «non aderenza» alla prescrizione medica (definita come mancata assunzione di 3 dosi farmaco nel mese precedente)
2. Stabilire le cause della «non aderenza»
3. Stabilire le caratteristiche dei pazienti «non aderenti»
4. Valutare se la «non aderenza» aveva conseguenze sulla malattia

- 85/286 pazienti (29.7%) hanno dichiarato una «non aderenza» alla prescrizione medica

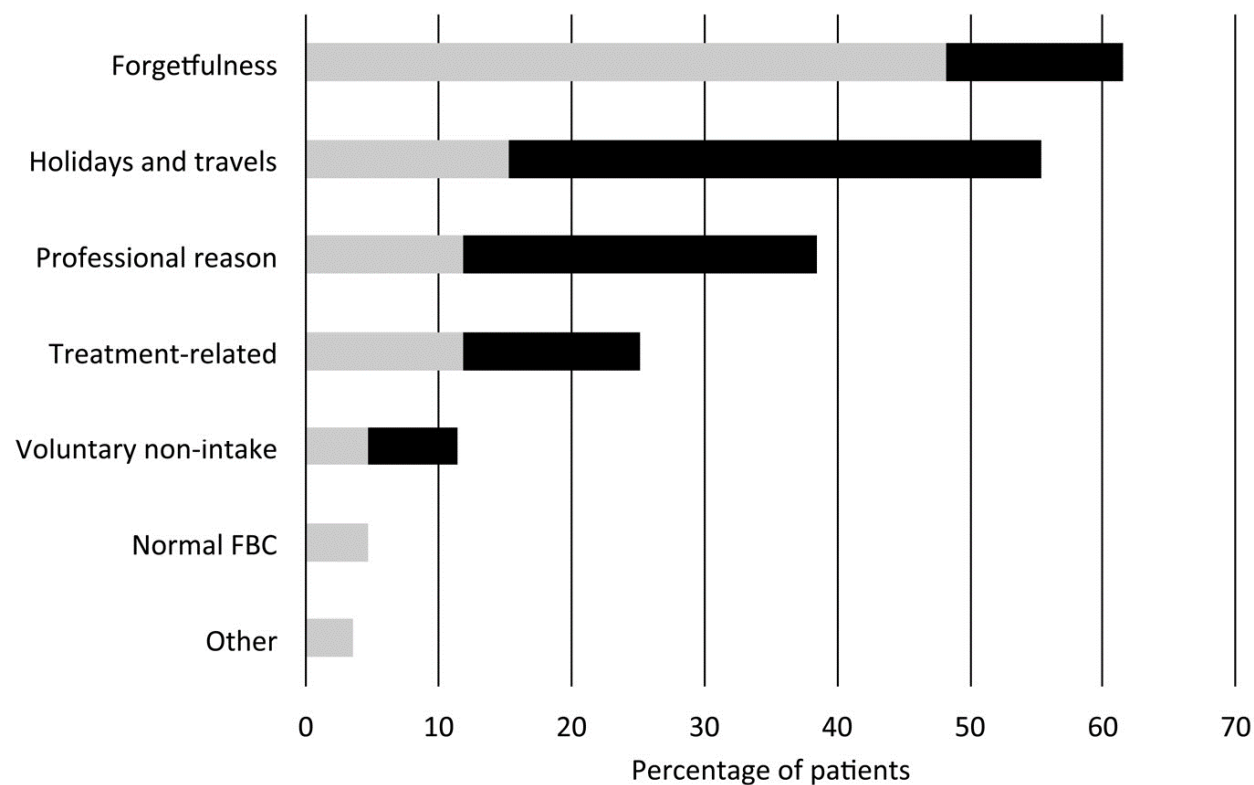


Figure 1: Reasons for non-adherence.

Area grigia: farmaco per os; area nera: farmaco sc

Caratteristiche dei pazienti «non aderenti»

- Più giovani
- Single
- Con meno medicinali associati

Diabetici più aderenti

		Pazienti non aderenti	Pazienti aderenti	
N pazienti	286	65	221	
Totale	35 (12.2)	8 (12.3)	27 (12.2)	0.98
Trombosi	18 (6.3)	4 (6.1)	14 (6.3)	1
Evoluzione	7 (2.4)	4 (6.1)	3 (1.4)	0.05
Decessi	17 (5.9)	2 (3.1)	15 (6.8)	0.37

«L'arte ha tre fattori: la malattia, il paziente e il medico. Il medico è il servo dell'arte. Combatta il malato assieme al medico contro la malattia»

Corpus Hyppocraticum