

*SIdEM Torino, 2011*

**RISCHIO TROMBOTICO IN  
PAZIENTI CANDIDATI ALLA  
RACCOLTA AFERETICA DI HSC:  
PROFILASSI CON EPARINA A BASSO  
PESO MOLECOLARE PRE-AFERESI.**

*Patrizia Politi*

*Suzy M.T. Durazzi, Francesco Picardi*

**Ospedale San Salvatore – Pesaro**

Azienda Ospedaliera Marche Nord  
Dipartimento Regionale di Medicina Trasfusionale

*Cancer, January 15, 2009*

Commentary

## Novel Agents in Myeloma: An Exciting Saga

Tomer Mark, MD, Eileen Nisovsky, MD, and Morton Coleman, MD

Commentary

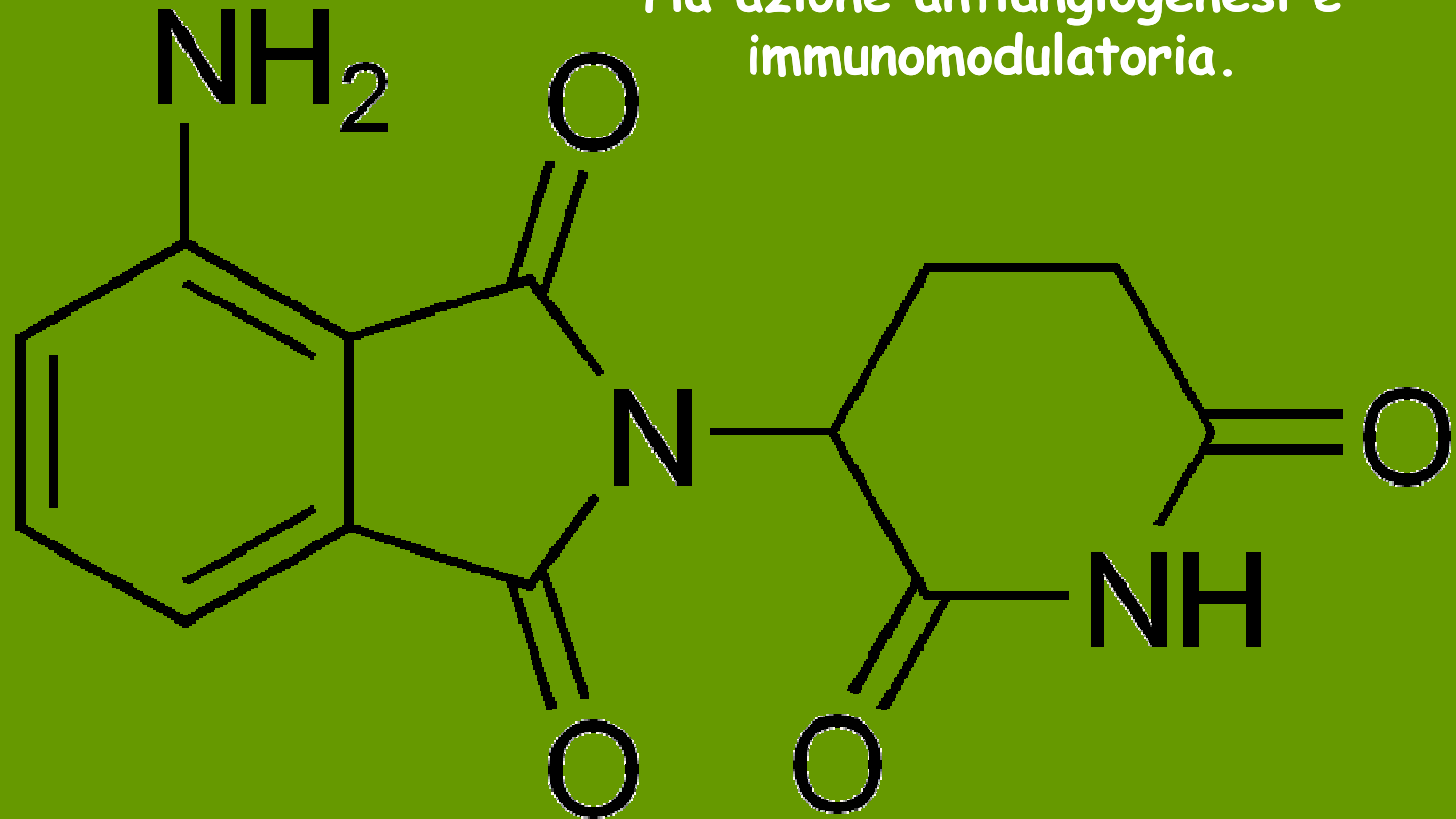
# Novel Agents in Myeloma: An Exciting Saga

Tomer Mark and coll, New York



## TALIDOMIDE

Ritirata nel 1961 dal commercio perché teratogena, dopo aver causato la nascita di 10.000 bambini focomelici. Ha azione antiangiogenesi e immunomodulatoria.



# RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA

❖ **Popolazione generale** 1 caso su 1000 per anno

❖ **PAZIENTI NEOPLASTICI + 4-6 VOLTE**

il 20% di trombosi diagnosticate sono associate a neoplasia  
Recurrent VTE entro 6 mesi: cancer patients 22%  
no cancer 6.5%

❖ 4-11% dei pazienti con **MIELOMA MULTIPLO**:  
+++ < 6 - 12 mesi dalla diagnosi  
**TALIDOMIDE** in associazione 15-20% VTE

❖ **MGUS CON DVT** 3.1/1000

# RISCHIO DI TROMBOSI ARTERIOSA NEL MIELOMA (Libourel et al, Blood 2010)

- ❖ 5.6 % TROMBOSI ARTERIOSE SU 195 MM  
(età 18-65 aa)
- ❖ Incidenza maggiore durante la terapia di induzione
- ❖ Associato aumento FVIII:C
- ❖ Contributo di altri fattori di rischio (fumo, ipertensione)

# RISCHIO TROMBOTICO NEL MIELOMA

➤ FATTORI DI  
RISCHIO GENERICI

NEOPLASIE  
ETA'-PATOL. ASSOCIATE  
IMMOBILITA'  
CHIRURGIA - CVC  
DIFETTI TROMBOFILICI  
CONGENITI

➤ FATTORI  
MIELOMA-SPECIFICI  
(presenti anche  
in MGUS)

IPERVISCOSENTA'  
**DIFETTI TROMBOFILICI**  
**ACQUISITI** (> vWF, FVIII,  
resistenza PCa, citochine,  
Ab procoagulanti,  
attivazione PLT)

➤ FATTORI  
CORRELATI  
ALLA TERAPIA

TALIDOMIDE  
O LENALIDOMIDE  
ASSOCIATE A  
DESAMETAZONE  
O ALTRI CHEMIOTERAPICI  
**EPO**

[J Clin Oncol](#). 2011 Mar 10;29(8):986-93. Epub 2011 Jan 31.

## Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial.

[Palumbo A](#), [Cavo M](#), [Bringhen S](#), [Zamagni E](#), [Romano A](#), [Patriarca F](#), [Rossi D](#), [Gentilini F](#), [Crippa C](#), [Galli M](#), [Nozzoli C](#), [Ria R](#), [Marasca R](#), [Montefusco V](#), [Baldini L](#), [Elice F](#), [Callea V](#), [Pulini S](#), [Carella AM](#), [Zambello R](#), [Benevolo G](#), [Maqarotto V](#), [Tacchetti P](#), [Pescosta N](#), [Cellini C](#), [Polloni C](#), [Evangelista A](#), [Caravita T](#), [Morabito F](#), [Offidani M](#), [Tosi P](#), [Boccardo M](#).

University of Torino, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista, Torino, Italy.

- 659 UNTREATED MYELOMA PATIENTS DURING THE FIRST 6 MONTHS OF TREATMENT
- SERIOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS :

ASA 100 mg/d	6.4%
Warfarin 1.25 mg/d	8.2%
LMWH (enoxaparin 40 mg/d)	5%

## STRATEGIE DI PROFILASSI VTE NEL MIELOMA MULTIPLO

- **ASPIRINA** (100 mg o 325 mg/die)
- **WARFARIN A BASSE DOSI**  
(1.25 mg /die )
- **WARFARIN A DOSE PIENA** (INR 2-3) -  
nessun beneficio se  $INR < 2$
- **LMWH** (enoxaparina 40 mg/die o  
equivalenti)
- **Nuovi inibitori orali della trombina?**  
(DABIGATRAN)



Table I. Risk assessment model for the prevention of venous thromboembolism in multiple myeloma patients treated with thalidomide or lenalidomide [adapted, with permission, from Paunbo *et al* (2008a)]. © 2008 Nature Publishing Group.

---

*Individual/Myeloma risk factors*

New diagnosis Myeloma

Hyperviscosity

Personal or family history of VTE

Obesity (Body Mass Index  $\geq 30$ )

Co-morbidities: cardiac, diabetes, renal impairment, chronic inflammatory disease

Immobility (acute or chronic)

Thrombophilias, myeloproliferative disorders, haemoglobinopathies

Recent surgery (within 6 weeks): neuro-, trauma, orthopaedic, general, other

Medications: erythropoiesis stimulating agents, hormone replacement therapy, tamoxifen/stilboestrol

---

If no risk factors (RF) or only 1 RF consider aspirin

If 2 or more RF present consider either:

LMWH (high risk prophylactic dose e.g. enoxaparin 40 mg od) or Warfarin (target INR 2.5)

*Myeloma therapy*

Doxorubicin

High-dose steroid ( $\geq 480$  mg/month dexamethasone or equivalent)

Combination chemotherapy

---

LMWH (high risk prophylactic dose e.g.

enoxaparin 40 mg od) or Warfarin (target INR 2.5)

*Bleeding risk factors:* the presence of a bleeding risk factor should prompt clinicians to consider whether bleeding risk is sufficient to preclude pharmacological thromboprophylaxis.

Active bleeding

Haemophilia or other known bleeding disorder

Platelet count  $<100 \times 10^9/l$

Acute stroke in previous month (haemorrhagic or ischaemic)

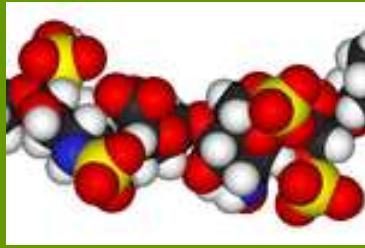
Blood pressure  $>200$  mmHg systolic or  $>120$  mmHg diastolic

Severe liver disease (abnormal PT or known varices)

Severe renal disease (Creatinine clearance  $<30$  ml/min)

Undergoing procedure or intervention with high bleeding risk

---



## UFH E LMWH

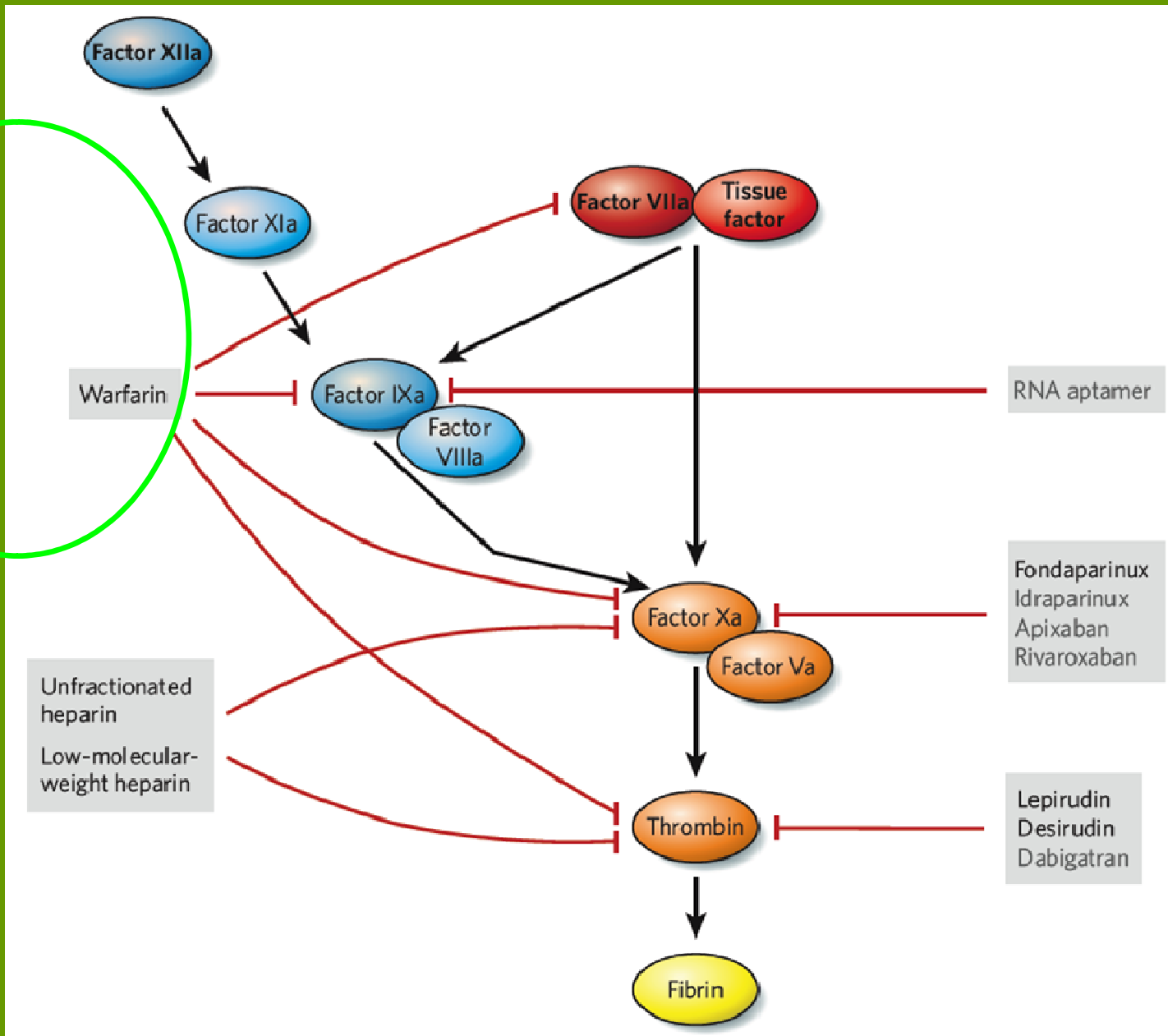
### EPARINA NON FRAZIONATA

- ✓ Emivita plasmatica 1 ora
- ✓ BIODISPONIBILITA' s.c 30%
- ✓ TROMBOCITOPENIA +++
- ✓ MONITORAGGIO:  
aPTT
- ✓ Economica
- ✓ Legame a proteine plasm +++  
(++ rischio emorragico)
- ✓ Antidoto solfato di prot ++
- ✓ Profilo anticoagulante:  
anti Xa : anti IIa 1:1  
Rilascio TFPI +

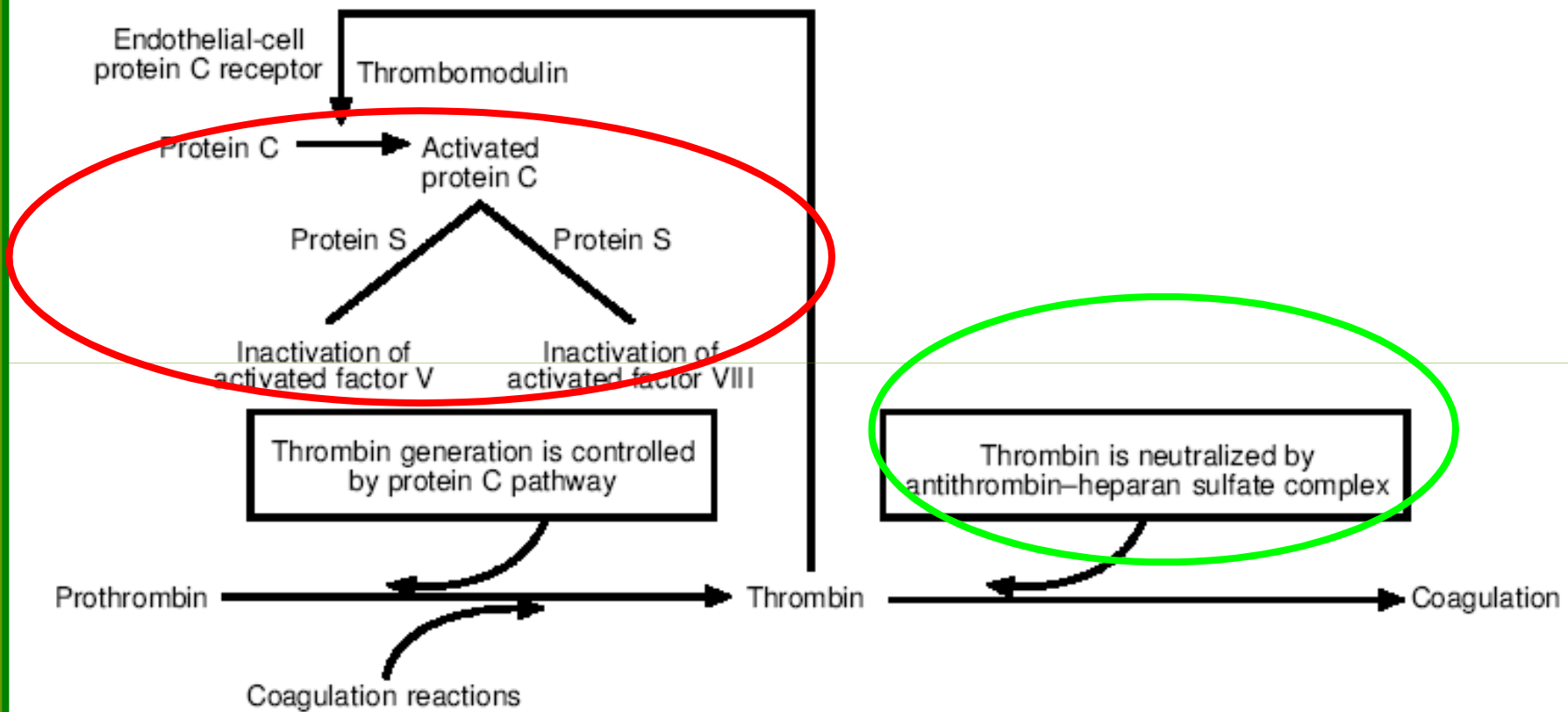
### EPARINE A BASSO PESO MOL

- ✓ Emivita plasm 2-4 h (ENOX.4.2)
- ✓ BIODISPONIBILITA' s.c.90%
- ✓ TROMBOCITOPENIA +
- ✓ MONITORAGGIO NON  
NECESSARIO: attività antiXa
- ✓ COSTOSA
- ✓ Legame a proteine plasm +  
(effetto anticoag + stabile)
- ✓ Antidoto solfato di prot +
- ✓ Profilo anticoagulante:  
anti Xa : anti IIa 2-4:1  
Rilascio TFPI ++

ma  
anche  
INIBI  
TORI  
Prot C  
ed S  
Vit K  
dip



Normal control of coagulation



# INIBITORI PRINCIPALI DELLA COAGULAZIONE

- TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) ↓ **Xa e VIIa**
- SISTEMA DELLA PROTEINA C (PC, PS, inibitore specifico PCa, trombomodulina, recettore endoteliale PC) : **degrada VIIIa e Va**
- ANTITROMBINA III : ↓ **Xa e trombina**

+ SISTEMA  
FIBRINOLITICO

# TRIADE DI VIRCHOW NELLE NEOPLASIE

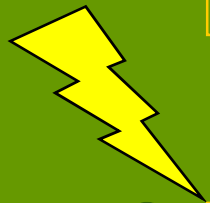
Blann and Dunmore, Cardiology Research and Practise, 2011



1

Flusso  
ematico

- ✓ Aumento viscosità
- ✓ Stasi (immobilità, ecc)



2

sangue

- ✓ > aggregazione plt e > vWF
- ✓ Microparticelle
- ✓ Fattori della coag  
(Tissue Factor e fibrinogeno)
- ✓ Cancer procoagulant
- ✓ .....



3

Parete  
vasale

- ✓ Danno endoteliale da citochine (TNF e IL1)
- ✓ Angiogenesi
- ✓ .....

## **BIOCOMPATIBILITY OF ARTIFICIAL SURFACES.**

The exposure of blood to any artificial surface results in the nearly instantaneous deposition of a layer of plasma proteins.

The composition of the adsorbed protein layer mediates the thrombogenicity and biocompatibility of any biomaterial.

Furthermore, the exposure of blood to any extracorporeal artificial surface results in the activation of several pathways within the body, including those involving coagulation and complement activation.



# Hypercoagulable state induced by thrombocytapheresis

Journal of Clinical Apheresis  
Volume 8, Issue 3, pages 147-152, 1993

- ✓ High level of Prothrombin Fragments, Thrombin-AT, FPA,
- ✓ decreased protein C, protein S, C4b-binding protein, ATIII, plasminogen,  $\alpha$ 2-PI, and coagulation factors

*British Journal of Haematology*, 2002, 116, 390-391

SHORT REPORT

## Axillary vein thrombosis in a healthy donor following platelet apheresis

D. A. JONES,<sup>1</sup> E. WILLIAMS,<sup>2</sup> S. A. RILEY<sup>2</sup> AND M. MAKRIS<sup>3</sup> <sup>1</sup>National Blood Service, Trent Centre, <sup>2</sup>Northern General Hospital, and <sup>3</sup>Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK



# ANTICOAGULANTI E AFERESI

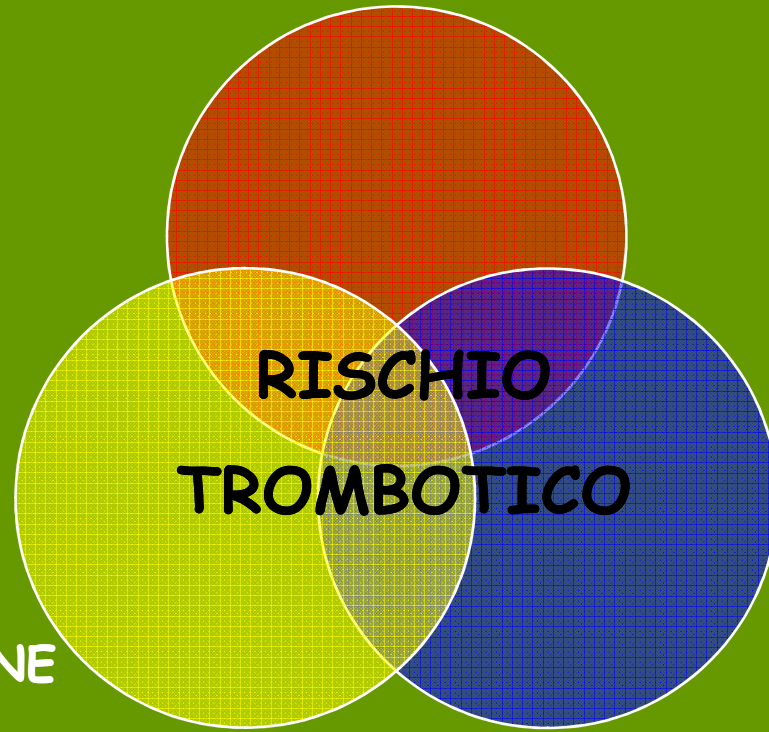
CHELANTI DEL CALCIO  
- CITRATO -  
azione  
solo extracorporea

XI - IX - X -II e < aggr plt

INIBITORI  
DELLA TROMBINA  
- EPARINA -  
sistemico = circuito e  
paziente

X - TROMBINA

**PAZIENTE**



**MOBILIZZAZIONE  
CD34+**

**PROCEDURA  
AFERETICA**

# IL G-CSF PUO' INDURRE UNO STATO DI IPERCOAGULABILITA' per attivazione delle cellule endoteliali o del Tissue Factor (monociti)

## EFFETTI SULL'EMOSTASI

- ✓ Aumenta significativamente il **fattore VIIIc** e **vWF** e la formazione della **trombina** in volontari sani
- ✓ Aumenta **l'aggregazione piastrinica** nelle 18 ore successive alla somministrazione
- ✓ Attivazione dei neutrofili
- ✓ Aumento del D-dimero
- ✓ Diminuzione dell'**ATIII** e della **PC**

**I PARAMETRI SI NORMALIZZANO 1 SETT DOPO SOSP**

## CLINICA

- ✓ Rari eventi trombotici arteriosi e venosi riportati sia in donatori sani che in pazienti in trattamento

**POSSIBILE INCREMENTO DELLA VISCOSITA' EMATICA SE LEUCOCITOSI IMPORTANTE**

## TROMBOFILIA: SCREENING SECONDO LIVELLO

- ANTITROMBINA III
- PROTEINA C
- PROTEINA S
- FATTORE V LEIDEN
- ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI  
(LAC E Ab anti-cardiolipina)
- OMOCISTEINA
- MUTAZIONE FATTORE II  
(G20210A)
- FATTORE VIII

Dieta = metionina

OMOCISTEINA

3  
ENZIMI  
DI  
CONTROLLO

METIONINA  
SINTETASI  
+ VIT B12

CISTATIONINA  
SINTETASI  
+ VIT B6

MTHF  
Ciclo  
acido folico

IPEROMOCISTEINEMIA



RADICALI LIBERI  
DELL'OSSIGENO

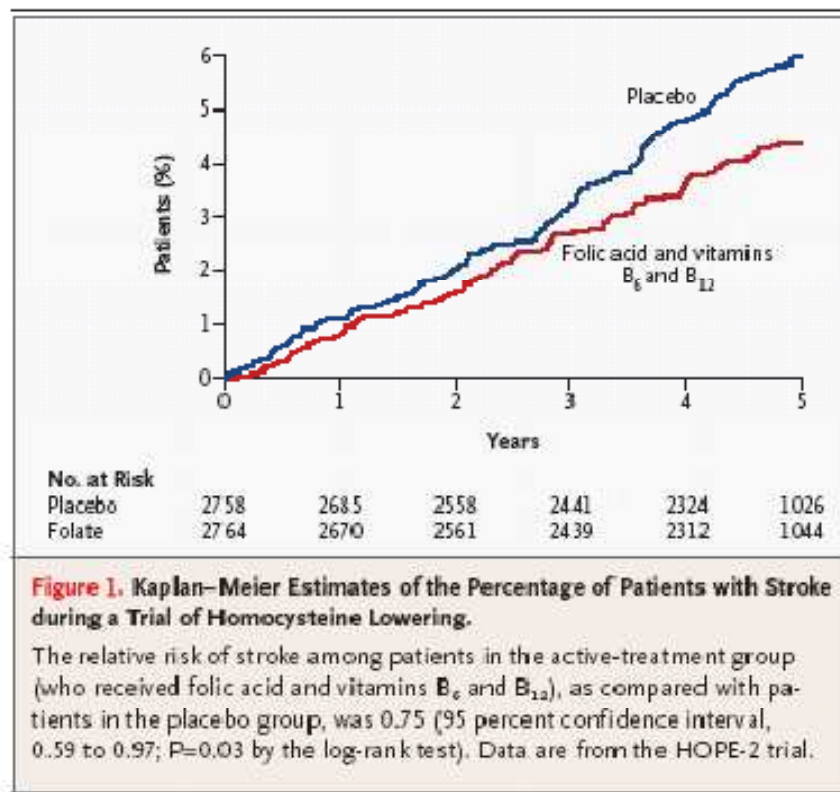


DANNO  
ENDOTELIALE  
E DEI LIPIDI DI  
MEMBRANA  
↓  
ATTIV PLT E COAG

ATEROGENESI  
TROMBOGENESI

TROMBOGENESI

# Correzione iperomocisteinemia e rischio "stroke" (HOPE-2 trial)



# ESPERIENZA SIT PESARO 2008-2011

✓ 97 PAZIENTI  
VALUTATI  
PER AFERESI  
HSC

✓ 3 DONATORI  
ALLOGENICI

Età media 56.3 aa  
(19-77)

✓ 32 PAZIENTI  
CLASSIFICATI  
A RISCHIO  
TROMBOTICO

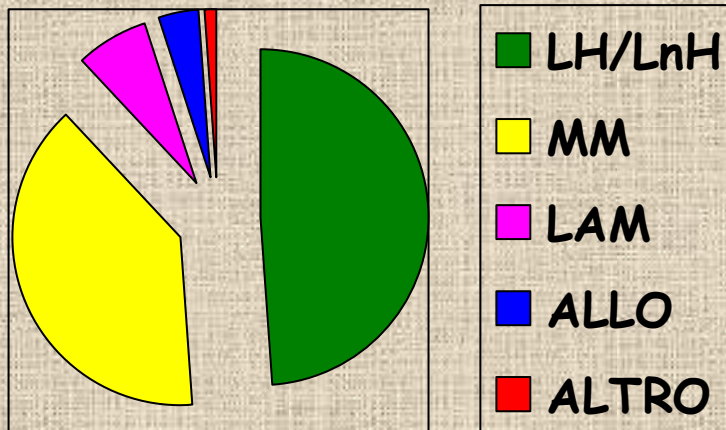
✓ 1 DONATORE  
ALLOGENICO  
FAMILIARE

Eta' media 60 aa  
(27-76)

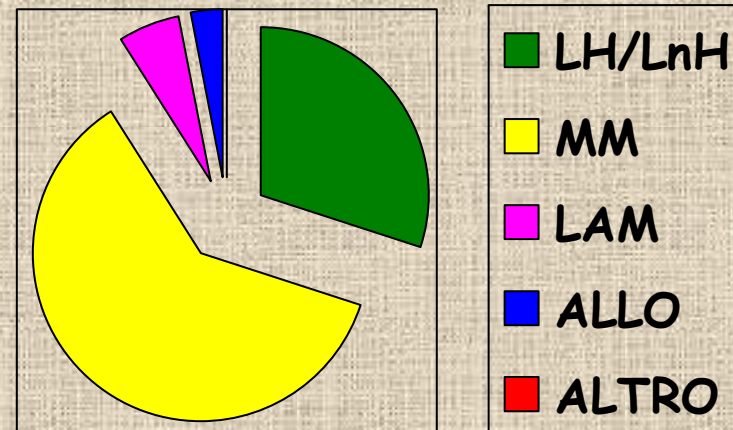
ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO PER  
PATOLOGIA

TUTTI I PAZIENTI (%)



% PZ A RISCHIO  
TROMBOTICO





ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

## PATOLOGIE D'ACCESSO DEI PAZIENTI A RISCHIO

- ❑ 20 MIELOMA MULTIPLO
- ❑ 10 LINFOMA Hodgkin / non H
- ❑ 2 LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

## DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO

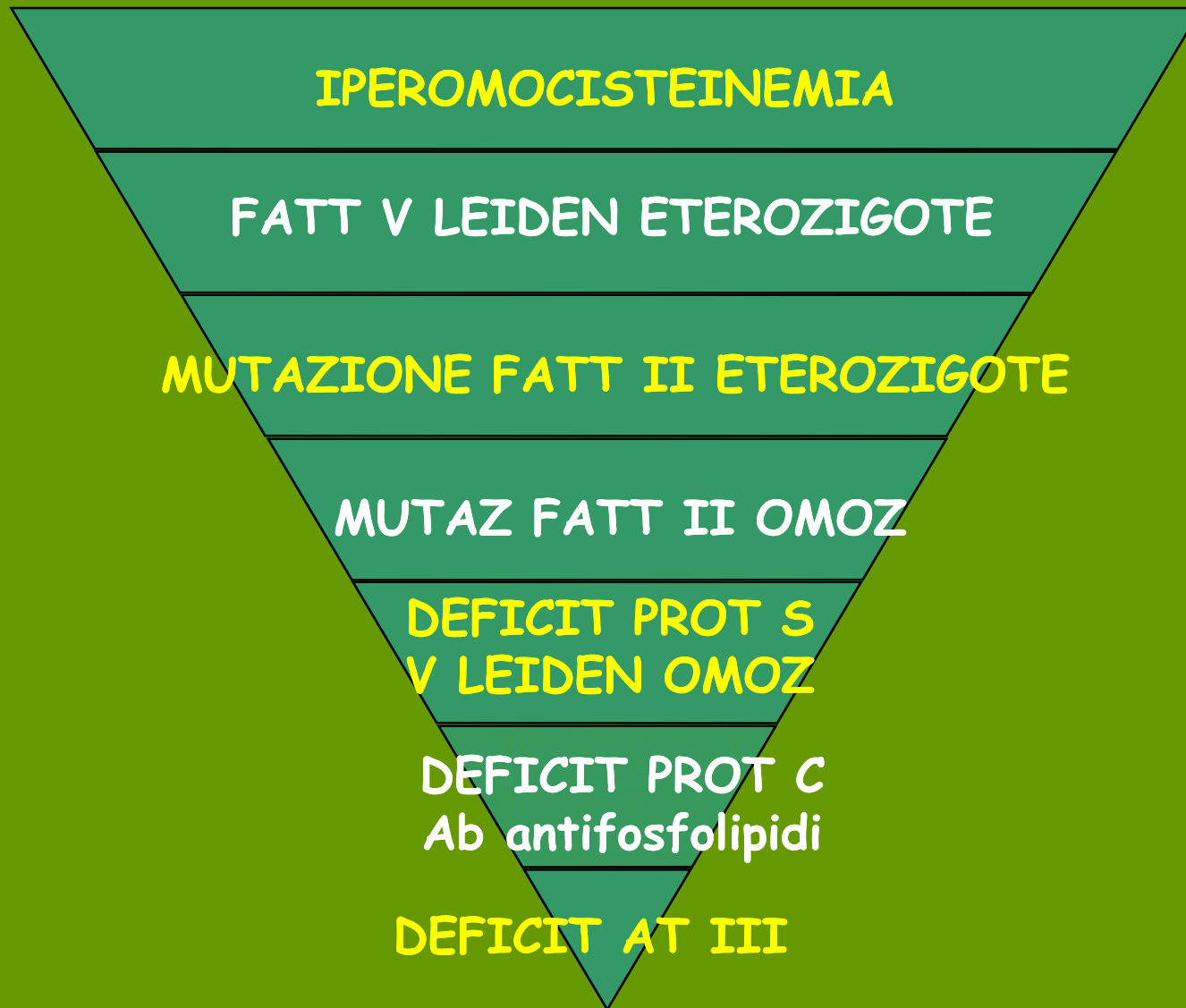
- PREGRESSO EVENTO TROMBOTICO GRAVE → 7 pazienti
- POSITIVITA' SCREENING TROMBOFILICO II LIVELLO (1 O PIU' DIFETTI) CON O SENZA CLINICA → 26 pazienti
- RISCHIO LEGATO ALLA PATOLOGIA:
  - MIELOMA CON TALIDOMIDE FINO ALLA MOBILIZZAZIONE (ANCHE SENZA DIFETTI LAB ASSOCIATI) → 2 pazienti
  - LINFOMA CON BULKY TORACO-ADDOMINALE → 1 paziente

ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

## POSITIVITA' DELLO SCREENING TROMBOFILICO

- IPEROMOCISTEINEMIA: 12 PAZIENTI (1 CON CLINICA E 1 CON FAMILIARITA' PER TROMBOSI)
- IPEROMOCISTEINEMIA CON ALTRO DIFETTO ASSOCIATO: 6 PAZIENTI (5 CON ↑ FATT VIII E 1 CON ETEROZIGOSI FATT V LEIDEN)
- AUMENTO ISOLATO DEL FATTORE VIII: 6 PAZIENTI E 1 DONATORE ALLO FAMILIARE
- ETEROZIGOSI FATTORE V LEIDEN ISOLATO: 1 PAZIENTE

# PREVALENZA DIFETTI TROMBOFILICI



## ESPERIENZA SIT PESARO

2008-2011

### DIFETTI TROMBOFILICI NEI PAZIENTI CON MIELOMA ALTO RISCHIO VTE

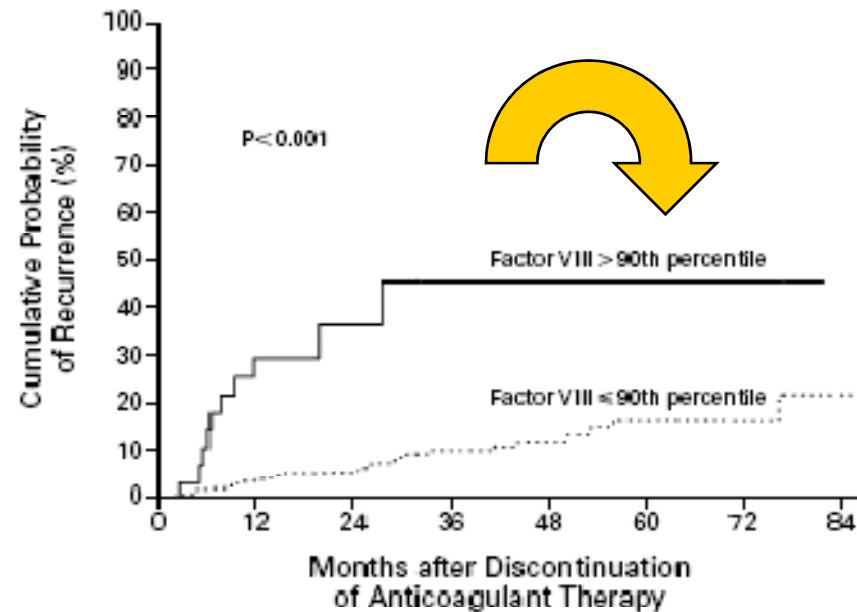
IPEROMOCISTEINEMIA ISOLATA	6
AUMENTO FATTORE VIII ISOLATO	5
IPEROMOCISTEINEMIA + FATTORE VIII ELEVATO	4
FATTORE V LEIDEN ETEROZ	1
IPEROMOCISTEINEMIA + FATTORE V LEIDEN ETEROZ	1

**= 17/20 pazienti totali**

(2 sospensioni recenti talidomide,  
1 trombosi recente con screening neg)

# FACTOR VIII AND recurrent VTE

The New England Journal of Medicine



NO. OF PATIENTS AT RISK

Factor VIII > 90th percentile	35	19	7	4	4	2	1	0
Factor VIII ≤ 90th percentile	325	258	181	112	78	50	22	3

**Figure 1.** Kaplan-Meier Estimates of the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism According to the Plasma Level of Factor VIII.

The probability of recurrent thrombosis was greater among patients with factor VIII levels above the 90th percentile than among patients with factor VIII levels at or below the 90th percentile ( $P < 0.001$  by the Wilcoxon test and by the log-rank test).

ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

PROFILASSI CON LMWH NEI  
PAZIENTI/DONATORI CLASSIFICATI A  
RISCHIO DI TROMBOSI:  
ENOXAPARINA LA SERA PRECEDENTE  
L'AFERESI

Due dosaggi utilizzati a seconda  
della valutazione clinica:

- 20 mg = 2000 unità s.c.
- 40 mg = 4000 unità s.c.

ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

MOBILIZZAZIONE HSC

✓ SOLO FATTORI  
DI CRESCITA:

6 pazienti +  
1 donatore  
familiare

(di cui 2 poor mobilizers con G-CSF  
+ plerixafor)

✓ CHEMIOTERAPIA  
+ FATTORE  
DI CRESCITA:

23 pazienti



ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

PROFILASSI SERALE CON  
ENOXAPARINA PRE AFERESI  
HSC

NESSUNA COMPLICANZA EMORRAGICA O  
TROMBOTICA

in 55 aferesi effettuate su 30 pazienti  
(2 non mobilizzati)

PLT PRE-AFERESI (MEDIA) 99.000/mmc (19-255)

ESPERIENZA SIT PESARO  
2008-2011

PROFILASSI CON LMWH IN PAZIENTI CON  
PLT < 50.000  
19 AFERESI / 55 TOTALI

- DOSE ENOXAPARINA 20 mg /40 mg
- VALORE MEDIO PLT PRE-AFERESI 37.000 (19-50.000, MEDIANA 41.000)
- ALTO RISCHIO CLINICO:
  - 3 MM CON DOPPIO DIFETTO LAB
  - 3 DIFETTO LAB + **CLINICA GRAVE** →
  - 1 LNH RESIST CON BULKY TOR/ADD
  - 1 TROMBOSI RECENTE
  - 4 DIFETTO LAB + PATOL H.R. O FAMIL

• ANGINA DA SFORZO + OCCL CAROTIDEA  
• TROMBOSI ATRIO DX DA CVC  
• PTCA + 3 STENT E SOSP ASPIRINA

# CVC E RISCHIO TROMBOTICO

(Van Rooden e coll, Leiden University Medical Center, The Netherlands, Haematologica 2004)

- Studio prospettico su **252 pazienti** con CVC per più di 48 ore (mediana 14 gg), osservazione clinica + ecodoppler seriato
- Cancer 138 pazienti, no cancer 114
- **30% di trombosi CVC correlate (eco-doppler)**
- **7% clinicamente manifeste**
- Delle 4 **embolie polmonari**, **1 in assenza di clinica** per trombosi CVC
- i 3 difetti di lab indagati (V Leiden, mutaz. G20210A, fatt VIII) aumentavano il rischio: i primi due di 3 volte, il fatt VIII di 1.6 volte
- Una pregressa VTE portava il rischio da 26.85 a 53.6 %
- La terapia anticoagulante proteggeva da trombosi clinica (14% vs 0%) ma non subclinica

## ESPERIENZA SIT PESARO

2008-2011

**CVC come fattore di rischio:  
privilegiare se possibile le vene  
periferiche come accesso vascolare**

- ✓ **Vene** periferiche: 25 aferesi ( 13 pazienti)
- ✓ **Vena** periferica ritorno, **CVC** prelievo:  
14 aferesi (7 pz)
- ✓ **CVC** entrambe le vie: 16 aferesi (9 pazienti)

## ESPERIENZA SIT PESARO

2008-2011

### ALTO RISCHIO TROMBOTICO nei pazienti candidati ad aferesi HSC

- ✓ **SCREENING TROMBOFILICO II LIVELLO** in presenza di un rischio clinico per patologia o clinica trombotica precedente
- ✓ **TERAPIA VITAMINICA** delle iperomocisteinemie prima della mobilizzazione
- ✓ **UTILIZZO VENE PERIFERICHE** quando possibile
- ✓ **LMWH (enoxaparina 2000-4000 U s.c.) LA SERA PRIMA DELL'AFERESI**

The image is a reproduction of a painting, likely by Vincent van Gogh, showing a landscape. The sky is a deep, vibrant blue with some lighter, wispy clouds. The foreground is a field of green and yellow, possibly a field of flowers or a meadow, with a small, dark, rocky outcrop in the lower right. The overall style is characteristic of Impressionism, with visible brushstrokes and a rich color palette.

*Grazie  
dell'attenzione!*