



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

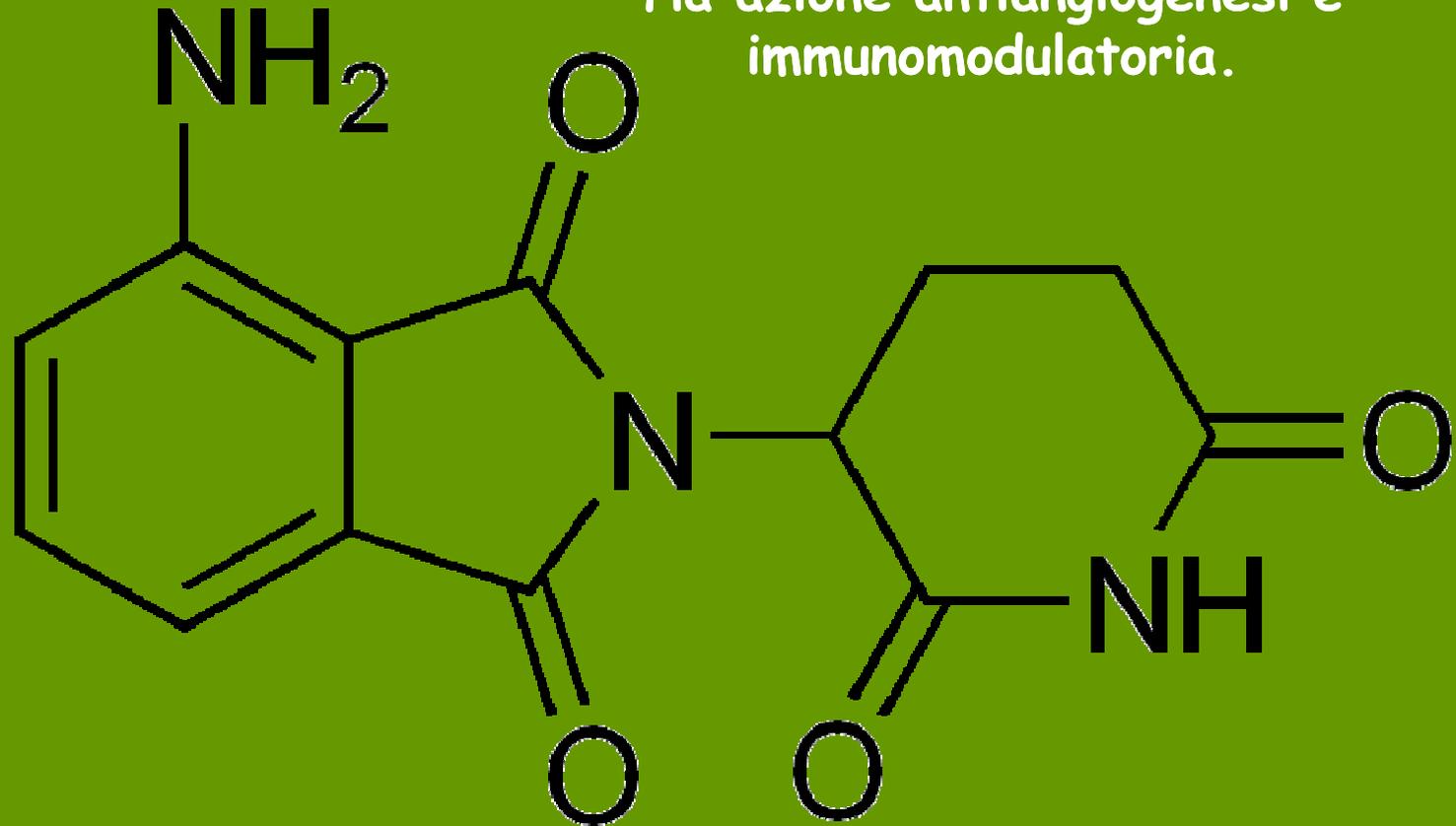
**Novel Agents in Myeloma:
An Exciting Saga**

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 ≥ 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 (≥ 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 $<100 \times 10^9/l$

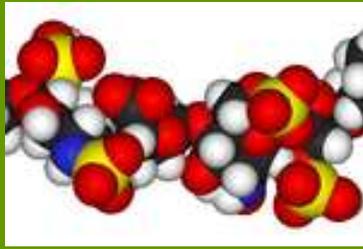
Acute stroke in previous month (haemorrhagic or ischaemic)

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

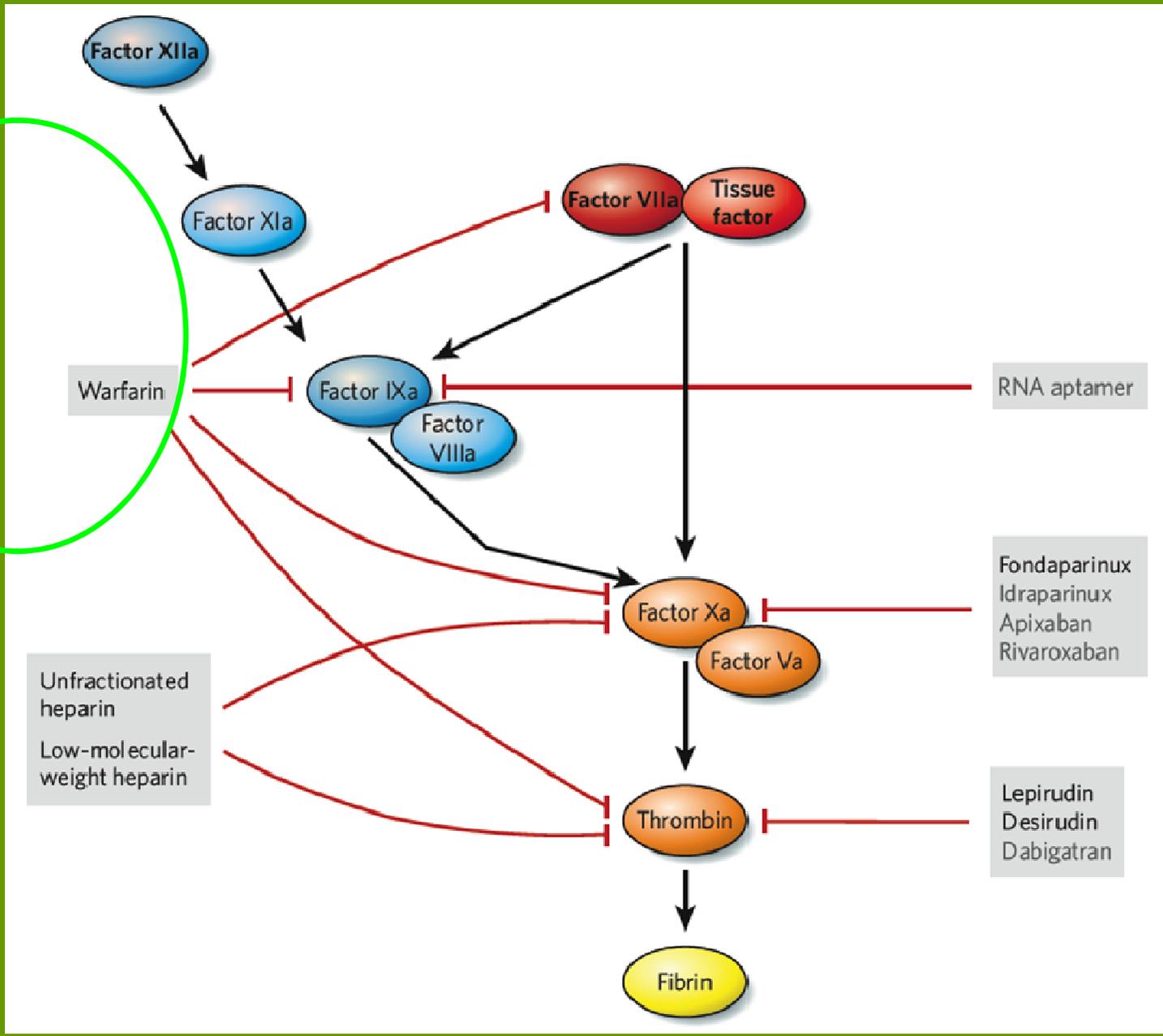
EPARINA NON FRAZIONATA

- ✓ 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 +

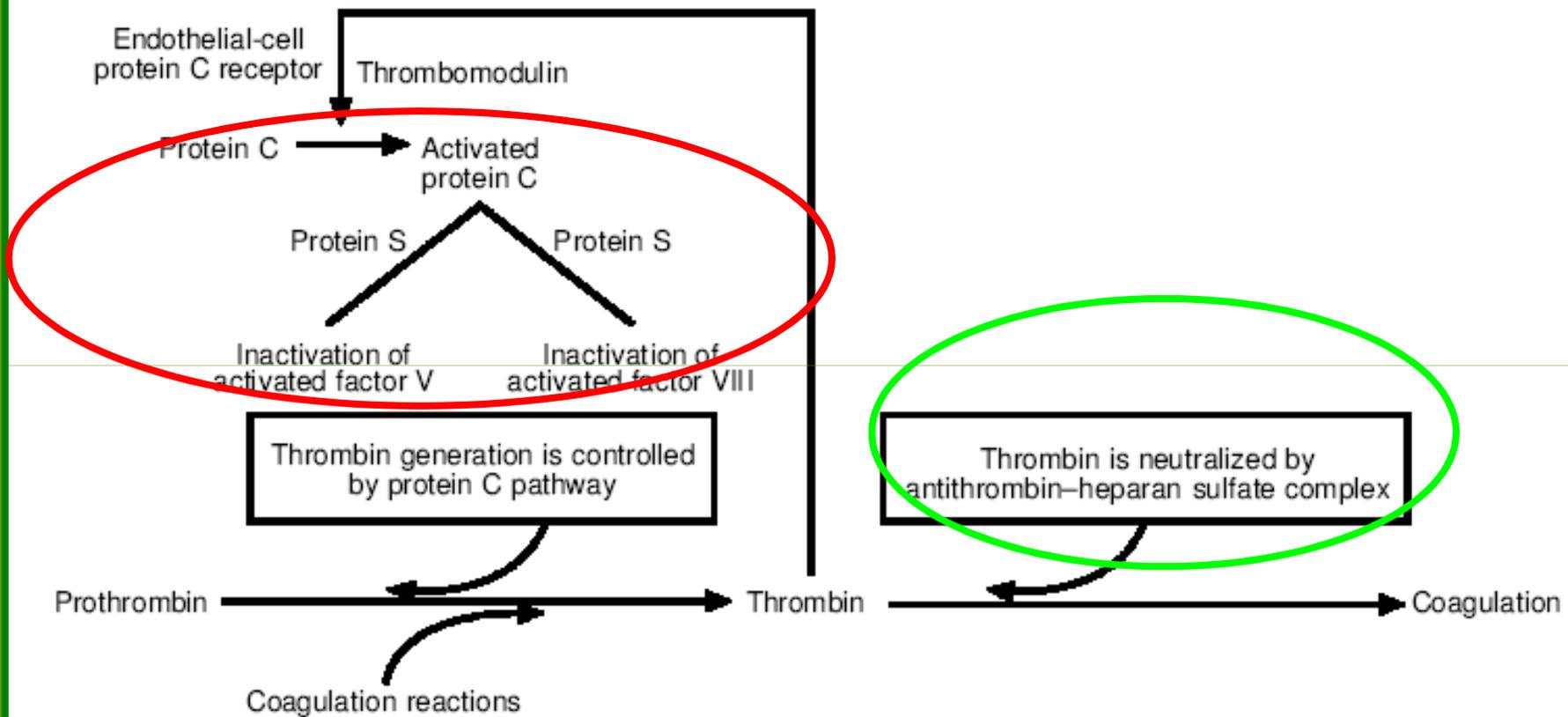
EPARINE A BASSO PESO MOL

- ✓ 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, α 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,¹ E. WILLIAMS,² S. A. RILEY² AND M. MAKRIS³ ¹National Blood Service, Trent Centre, ²Northern General Hospital, and ³Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

ANTICOAGULANTI E AFERESI

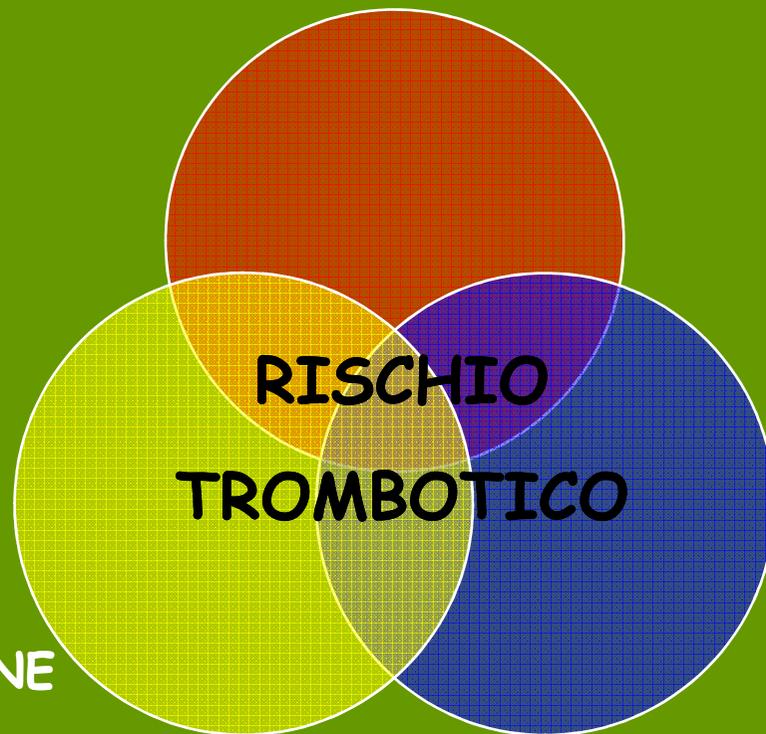
CHELANTI DEL CALCIO
- CITRATO -
azione
solo extracorporea

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

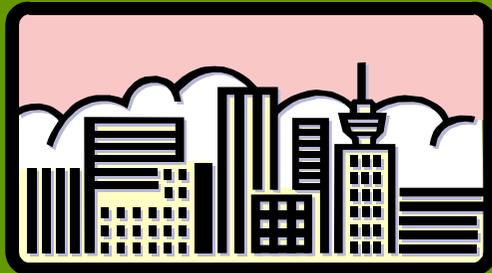
3
ENZIMI
DI
CONTROLLO

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

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

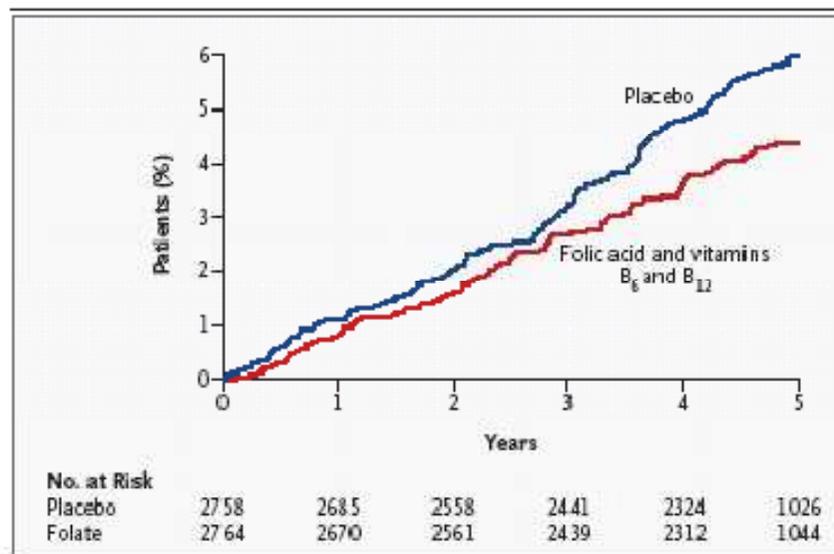


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Percentage of Patients with Stroke during a Trial of Homocysteine Lowering.

The relative risk of stroke among patients in the active-treatment group (who received folic acid and vitamins B₆ and B₁₂), as compared with patients in the placebo group, was 0.75 (95 percent confidence interval, 0.59 to 0.97; P=0.03 by the log-rank test). Data are from the 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

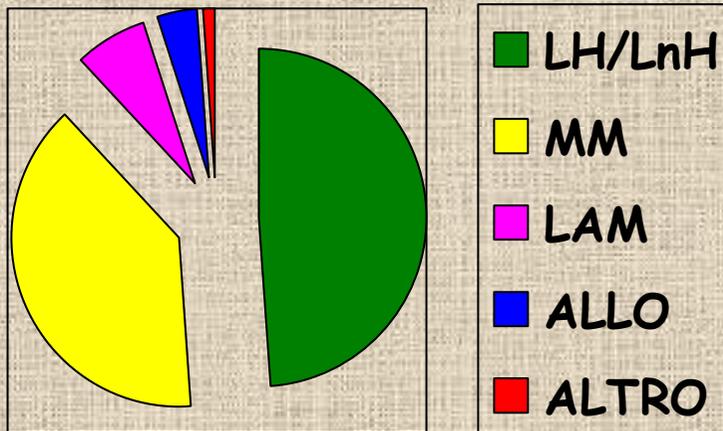
✓ 1 DONATORE
ALLOGENICO
FAMILIARE

Eta' media 60 aa
(27-76)

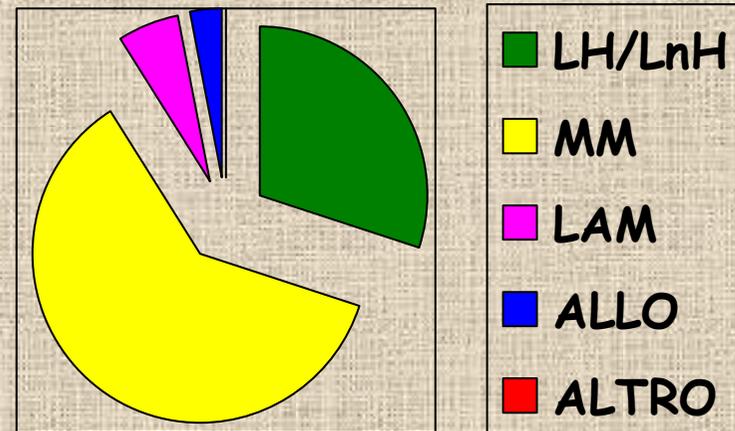
ESPERIENZA SIT PESARO
2008-2011

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

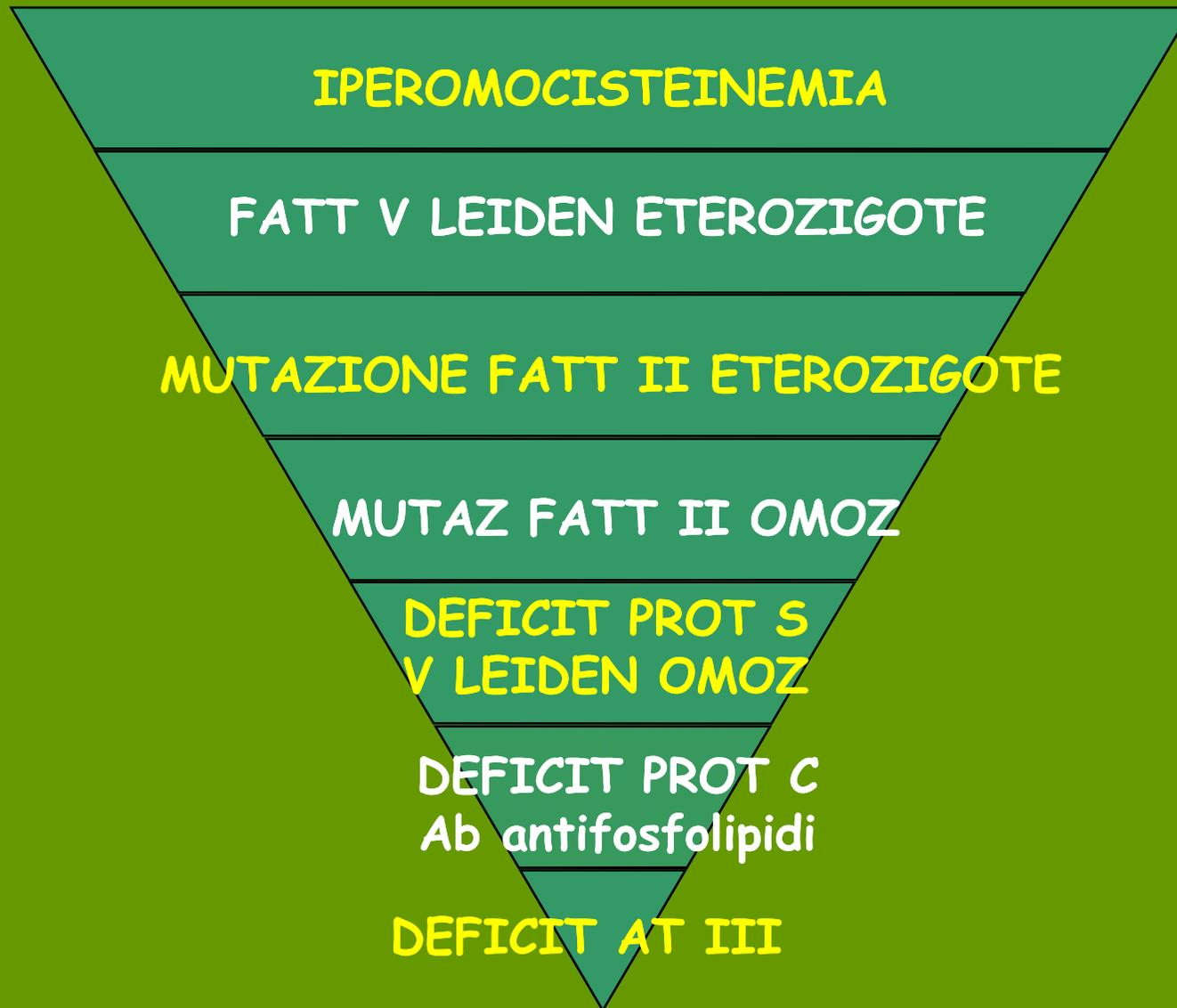
- PREGRESSO EVENTO TROMBOTICO GRAVE → **7 pazienti**
- POSITIVITA' SCREENING TROMBOFILICO II LIVELLO (1 O PIU' DIFETTI) CON O SENZA CLINICA → **26 pazienti**
- RISCHIO LEGATO ALLA PATOLOGIA:
 - MIELOMA CON TALIDOMIDE FINO ALLA MOBILIZZAZIONE (ANCHE SENZA DIFETTI LAB ASSOCIATI) → **2 pazienti**
 - LINFOMA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

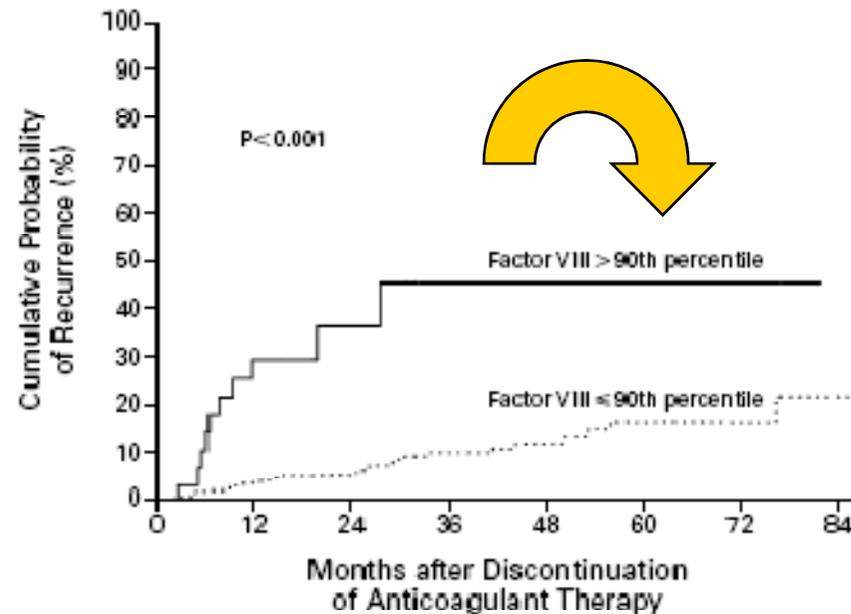
DIFETTI TROMBOFILICI NEI PAZIENTI CON MIELOMA ALTO RISCHIO VTE

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**

A painting of a landscape. The sky is a deep, dark blue with some lighter, wispy clouds. The ground is a mix of green and yellow, suggesting a field or meadow. The overall style is impressionistic, with visible brushstrokes and a vibrant color palette.

*Grazie
dell'attenzione!*