

haematologica

b

ISSN 1592-8721
educational edition

Volume 88
Supplement no. 11
May 2003

Published by the
Ferrata-Storti
Foundation,
Pavia, Italy

s11

La terapia della trombocitemia essenziale

Linee guida di SIE, SIES, GITMO

Guest Editor: Sante Tura

editorial board

editor-in-chief

Mario Cazzola (Pavia)

deputy editors

Carlo Brugnara (Boston), Francesco Lo Coco (Roma), Paolo Rebulla (Milano), Gilles Salles (Lyon), Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

scientific societies committee

Michele Baccarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Maria Benedetta Donati (Campobasso, Italian Society of Hemostasis and Thrombosis), Gianluca Gaidano (Novara, Italian Society of Experimental Hematology), Momcilo Jankovic (Monza, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martinez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)

consulting editors

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Carlo L. Balduini (Pavia), Yves Beguin (Liège), Javier Battle Fonrodona (A Coruña), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccadoro (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Thérèse L. Coetzer (Johannesburg), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Judith Dierlamm (Hamburg), Ginés Escolar Albadaejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Paolo G. Gobbi (Pavia), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Charlotte Niemeyer (Freiburg), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Vanderson Rocha (Paris), Guillermo F. Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Giuseppe Visani (Pesaro), Neal S. Young (Bethesda)

editorial office

Luca Arcaini, Gaetano Bergamaschi, Luca Malcovati, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner

official organ of

AEHH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)
AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology)
SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis)
SIE (Italian Society of Hematology)
SIES (Italian Society of Experimental Hematology)
SISSET (Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis)

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascari; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.

Editing: Mikimos - Medical Editions via gen. C.A. Dalla Chiesa 22, Voghera, Italy

Printing: Tipografia PI-ME via Vigentina 136, Pavia, Italy

Printed in April 2003



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana.
Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

José Carreras International Leukemia Foundation

information for authors, readers and subscribers

Haematologica (print edition, ISSN 0390-6078) publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and the way it serves the scientific community is detailed online: <http://www.haematologica.org/main.htm> (journal's policy).

Papers should be submitted online: <http://www.haematologica.org/submission>. For the time being the journal considers also papers submitted via surface mail (Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy) or as attachments to email messages (office@haematologica.org). However, these submission modalities are discouraged and will be abolished shortly.

Haematologica publishes **editorials, research papers, decision making & problem solving papers, review articles and scientific letters**. Manuscripts should be prepared according to the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional information is available online: <http://www.haematologica.org/instructions.htm> (instructions to authors).

Additional papers may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Preprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica is published in two printed editions: International (worldwide except Spain, Portugal and Latin Americas) and Spanish (in Spain, Portugal and Latin Americas). Detailed information about subscriptions is available online: <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> (subscriptions). While access to the online journal is free, online access to additional items of the website <http://www.haematologica.org/> will require either institutional or personal subscription. Rates of the International edition for the year 2003 are as following:

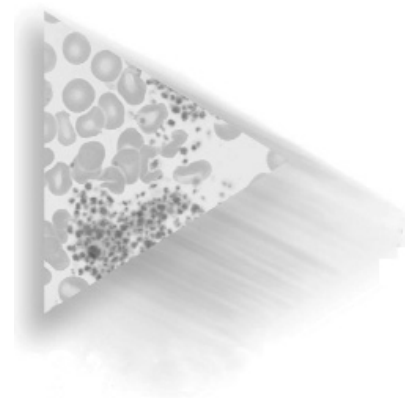
	<i>Institutional</i>	<i>Personal</i>
Print edition and full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 150
Full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 75

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> or contact: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail office@haematologica.org). To subscribe to the Spanish print edition, please contact: Ediciones Doyma SA, Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (phone +34.3.4145706, fax +34.3.414-4911, E-mail: doyma@doyma.es).

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: mikimos@haematologica.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

Haematologica (ISSN 1592-8721) is an educational journal of hematology that publishes several items, including educational material from scientific meetings and meeting abstracts. The reader is advised that these items are peer reviewed by the meeting organizers and not by the journal's editorial staff. Accordingly, the guest editors and scientific committees concerned are entirely responsible for the quality of peer review. Although Haematologica (ISSN 1592-8721) is primarily an online journal, educational material from scientific meetings and meeting abstracts may also appear in print supplements.



La terapia della trombocitemia essenziale

LINEE GUIDA di SIE, SIES e GITMO

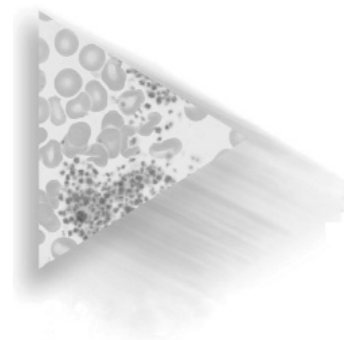
Guest Editor: Sante Tura

La terapia della trombocitemia essenziale

LINEE GUIDA di SIE, SIES e GITMO

Guest Editor: Sante Tura

Presentazione <i>Sante Tura</i>	1
Metodologia dell'evidenza e del consenso per le linee-guida <i>Giovanni Barosi, Monia Marchetti, Lucio N. Liberato</i>	2
Raccomandazioni per l'indicazione alla terapia citoriduttiva <i>Luigi Gugliotta</i>	5
Raccomandazioni per la scelta dell'agente citoriduttivo <i>Maria Gabriella Mazzucconi</i>	8
Raccomandazioni per la terapia antiplastrinica e per il trattamento degli eventi trombotici <i>Francesco Rodeghiero</i>	15
Raccomandazioni per il monitoraggio clinico-ematologico <i>Alberto Grossi</i>	19
Raccomandazioni per il trattamento dei casi pediatrici e in gravidanza <i>Tiziano Barbui</i>	22



Presentazione

SANTE TURA

Corrispondenza: Prof. Sante Tura, Dipartimento di Ematologia e Oncologia Medica, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna. E-mail: tura@med.unibo.it

In occasione delle Giornate Ematologiche Vicentine presentiamo le *Linee guida della Terapia della Trombocitemia Essenziale*.

Come saprete, queste sono linee guida che il consiglio direttivo della SIE, SIES e del GITMO hanno voluto a beneficio degli ematologi che ogni giorno affrontano il problema terapeutico delle piastrinosi.

Le linee guida sono basate sui risultati riportati nella letteratura medica più accreditata e sul consenso di un gruppo di Esperti scelti per la loro competenza clinica e scientifica nell'ambito delle malattie mieloproliferative croniche Ph1 negative.

La metodologia utilizzata per la stesura di queste linee guida porta alla formulazione di raccomandazioni che sono di diversa intensità a seconda dell'evidenza emersa dalla letteratura e dall'entità del consenso.

Trattare o non trattare un trombocitemico, quando e come trattarlo, i vantaggi e gli svantaggi del trattamento, la guida alla scelta dei farmaci costituiscono tanti momenti terapeutici che verranno o non verranno raccomandati.

Giovanni Barosi ed io incaricati dalle nostre società scientifiche presenteremo il frutto del nostro lavoro assieme ai Relatori che hanno fatto parte del gruppo di Esperti.

La sintesi in italiano della versione che verrà sottoposta a Haematologica per pubblicazione, viene consegnata ai partecipanti all'incontro.

Mi auguro di potervi incontrare numerosi a questo appuntamento perché abbiamo bisogno delle vostre critiche e dei vostri commenti.

La Shire, con il supporto finanziario, ha reso possibile la realizzazione di queste linee guida e di questo evento scientifico che abbiamo programmato per il 28 maggio 2003 a Vicenza.

La metodologia dell'evidenza e del consenso per le linee guida

GIOVANNI BAROSI,^a MONIA MARCHETTI,^a LUCIO N. LIBERATO^b

^aLaboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ^bDivisione di Medicina Generale, Ospedale Civile di Voghera (PV)

Le linee-guida sono una categoria di conoscenza della medicina che si esprime in forma di *raccomandazione*. La raccomandazione è un enunciato prescrittivo meno rigido di altre tipologie prescrittive di sapere, quali gli *standards*, che sono vincoli procedurali o di misura per ogni circostanza, ma più rigido delle *opzioni*, che elencano le possibilità decisionali senza un meccanismo interno di priorità. Le linee guida sono un sapere nobile della medicina perché prodotto mediante metodo sistematico la cui forza deriva dal metodo.

Il progetto linee-guida per la terapia della trombocitemia essenziale (TE) è nato con l'avvallo della Società Italiana di Ematologia (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) e del Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) e si è proposto lo sviluppo di raccomandazioni utilizzando una metodologia di produzione che avesse il vincolo dell'evidenza scientifica e del consenso degli esperti. Il progetto è stato condotto con un processo a molte fasi.

Organizzazione

Lo sviluppo delle linee-guida per la terapia della TE ha previsto la costituzione di un Comitato di Coordinamento con il compito di organizzare, coordinare e fornire i principi metodologici delle linee-guida e di una giuria di 7 esperti (Expert Panel-EP), ricercatori e clinici coinvolti nella ricerca e nella clinica dei pazienti con TE.

Strutturazione del campo decisionale

La terapia della TE è un campo di conoscenza e di problematica decisionale molto complesso: per risolverne la complessità è stato strutturato in domande orientate alle strategie terapeutiche e alle peculiari presentazioni cliniche della malattia (Tabella 1).

Revisione sistematica della letteratura

La revisione sistematica della letteratura è una tecnica scientifica efficiente per identificare e sintetizzare l'evidenza sull'efficacia degli interventi terapeutici e permettere di misurare la generalizzabilità e la consistenza dei risultati della ricerca e di esplorare le inconsistenze dei dati. Il Comitato di Coordinamento ha raccolto la

migliore evidenza disponibile per rispondere ad ogni domanda e si è proposto di assicurare il massimo di copertura degli studi di qualità usando un insieme standard di filtri di ricerca per identificare: linee-guida, meta-analisi e revisioni sistematiche; studi clinici controllati e randomizzati; studi osservazionali. Allo scopo di minimizzare i bias ed assicurare una copertura adeguata della letteratura rilevante, la ricerca della letteratura ha usato varietà di fonti: Cochrane Library, Embase, Medline ed Internet. È stata fatta inoltre una ricerca esaminando le referenze bibliografiche negli articoli e fonti aggiuntive specifiche per l'argomento di revisione. Ogni lavoro è stato valutato usando i criteri dello Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) che ha aggiornato i criteri precedentemente elaborati dall'AHCPR (Tabella 2) con alcune modifiche funzionali alla specificità dei problemi affrontati. In particolare: è stato classificato come livello 3 l'evidenza relativa a studi clinici randomizzati riportati solo in forma di abstract; è stato classificato come livello 2 l'evidenza relativa a studi clinici di fase II e a studi semi-sperimentali (nei quali cioè l'assegnazione al trattamento era naturale e non randomizzata). Inoltre, non sono stati sottoclassificati gli studi di livello 2 in base al solo disegno clinico (controllati, semi-sperimentali, non-sperimentali) e non sono stati sottoclassificati gli studi di livello 1 in meta-analisi e trial randomizzati.

L'evidenza diretta relativa al trattamento della TE è stata dedotta dalla revisione di 438 articoli pubblicati *in extenso* fino a settembre 2002. Sono stati considerati i risultati di 32 trial, di cui 9 randomizzati (riportati come pubblicazioni *in extenso*). Sono stati tuttavia considerati rilevanti anche i dati relativi a 12 studi pubblicati solo in forma di abstract.

Per ogni domanda è stata costruita una tabella delle evidenze che riassume i lavori pertinenti, la forza dell'evidenza e le caratteristiche dello studio. Per ogni strategia terapeutica è stata considerata l'evidenza disponibile e per ognuno degli end-point sono stati raccolti i dati relativi all'efficacia assoluta o relativa (studi comparativi). L'evidenza diretta di ciascuna strategia è stata pesata in base a:

Tabella 1. Le domande che formano la struttura delle linee guida per la terapia della trombocitemia essenziale.

1. Which patients with ET are candidate to starting platelet-lowering therapy?
2. Which is the appropriate first-line platelet-lowering therapy for patients with ET?
3. Which patients with ET are candidate to starting platelet anti-aggregating therapy?
4. Which are the appropriate platelet anti-aggregating therapies in patients with ET?
5. Which is the target platelet count of platelet-lowering therapy in patients with ET?
6. If not treated with platelet-lowering therapy, how should patients with ET be monitored?
7. If treated with platelet-lowering therapy, how should patients with ET be monitored?
8. Which is the appropriate secondary prophylaxis for ET patients after a thrombotic episode?
9. Which is the appropriate management of women with ET in childbearing age?
10. Which is the appropriate management of pregnant women with ET?
11. Which is the appropriate management of children (<18 yrs) with ET?

- la qualità (dello studio e della pubblicazione che lo riporta);
- la quantità (numero di studi);
- la consistenza (se risultati degli studi contrastano);
- la forza (effect size e significatività statistica);
- l'applicabilità (es. studi su popolazioni miste o simili a quella in oggetto; es. studi con strategie simili a quella indicata).

Laddove non vi era evidenza diretta che permettesse di confrontare due o più strategie sulla base dell'end-point primario (es: mancanza di studi comparativi) è stato fatto ricorso ad evidenza indiretta, all'esperienza clinica e all'opinione degli esperti. Inoltre, è stato allargato l'orizzonte della ricerca bibliografica per includere evidenza translata ed evidenza relativa a studi di elevata qualità riportati solo in forma di abstract ai convegni.

Raccomandazioni basate sull'evidenza e sul consenso

Per ogni domanda è stata richiesta all'EP una risposta basata sull'evidenza disponibile usando la tecnica di Delphi. La tecnica di Delphi è un metodo per la sollecitazione sistematica e l'aggregazione dei giudizi su uno specifico argomento attraverso questionari sequenziali e attentamente disegnati e sistemi di feedback delle opinioni derivate dalle risposte. E' quindi un mezzo per aggregare i giudizi di una giuria allo scopo di migliorare la qualità delle decisioni. Le risposte ottenute da questo processo furono discusse mediante la tecnica della Nominal Group Technique (NGT) in una serie di 4 Consensus Conference tenutesi a Bologna da giugno 2002 a febbraio 2003. La NGT, derivata dalle discipline socio-psicologiche e dalle scienze del management, può essere definita un mezzo creativo e facilitante di decision making attraverso il quale

Tabella 2. Sistema di gradazione dell'evidenza e delle raccomandazioni delle linee-guida (da: Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group).

Livelli dell'evidenza

- | | |
|-------|---|
| 1 + + | - Meta-analisi di elevata qualità
- Revisioni sistematiche di trial randomizzati
- Trial randomizzati con minimo rischio di bias |
| 1 + | - Meta-analisi ben condotte
- Revisioni sistematiche di trial randomizzati
- Trial randomizzati con basso rischio di bias |
| 1 - | - Meta-analisi
- Revisioni sistematiche di trial randomizzati
- Trial randomizzati con un elevato rischio di bias |
| 2 + + | - Revisioni sistematiche di elevata qualità di studi caso-controllo o di coorte
- Studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità, con un rischio molto basso di bias e un'elevata probabilità che la relazione identificata sia causale |
| 2 + | - Studi caso-controllo o di coorte ben condotti e con un rischio basso di bias e una probabilità discreta che le relazioni identificate siano causali |
| 2 - | - Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di bias e che le relazioni identificate siano causali |
| 3 | - Studi non analitici (case reports, serie di casi) |
| 4 | - Opinione degli esperti |

Grado delle raccomandazioni

- | | |
|---|--|
| A | - Almeno una meta-analisi, revisione sistematica o trial randomizzato che siano di grado 1+++ e applicabili direttamente alla popolazione in studio
- Una revisione sistematica di trial randomizzati o un corpo di evidenza che consiste principalmente di studi di livello 1+ e che siano direttamente applicabili alla popolazione in studio |
| B | - Un corpo di evidenza che include di studi di livello 2++ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti
- Evidenza estrapolata da studi di livello 1+ o 1++ |
| C | - Un corpo di evidenza che include studi di grado 2+ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti
- Evidenza estrapolata da studi 2++ |
| D | - Evidenza di livello 3 o 4
- Evidenza estrapolata da studi di grado 2+ |

i membri della giuria confrontano i loro giudizi per stabilire il corso di azione più appropriato in incontri di discussione guidata e strutturata.

Il risultato del processo è una serie articolata di raccomandazioni nelle quali è esplicita la forza prescrittiva che deriva dalla forza dell'evidenza e l'incertezza che deriva da mancanza di conoscenza. Nella formulazione delle raccomandazioni, sono stati evidenziati i seguenti elementi: l'azione (terapeutica o diagnostica ma funzionale alla scelta terapeutica); la descrizione dell'azione; la popolazione (sottogruppo di pazienti) alla quale questa raccomandazione è applicata; l'incertezza dell'indicazione (se è l'unica scelta possibile oppure c'è margine per scelte alternative).

La forza della raccomandazione è stata graduata seguendo il metodo di classificazione SIGN per cui un livello A di raccomandazione è supportato da studi di grado di evidenza 1, il livello B da

studi di grado 2 e il livello C da studi di grado 3, mentre il livello D è supportato solo dal giudizio degli esperti. A questa classificazione sono state portate alcune variazioni per cui sono state considerate D tutte le raccomandazioni che riguardavano l'acquisizione di informazioni sul paziente funzionali al trattamento (pre-trattamento o monitoraggio), laddove non esisteva evidenza diretta dell'utilità di tali test. Se l'incertezza relativa all'utilità netta di una strategia era giudicata dalla giuria forte (specialmente riguardo alla sua sicurezza o alla sua efficacia relativamente alla terapia standard attualmente impiegata), ma la strategia è giudicata *promettente*, la raccomandazione è stata indirizzata a suggerire di utilizzare la terapia solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche e/o registri prospettici che possano da una parte garantire una migliore qualità della

terapia stessa e dall'altra aiutare a raccogliere dati ulteriori sulla sua efficacia/sicurezza. Inoltre, in caso di inconsistenza o inconclusività dell'evidenza (differenza non statisticamente significativa nemmeno dopo pooling di diversi studi), la raccomandazione esplicita questa incertezza e raccomanda la necessità di nuovi studi oppure di attendere i risultati di quelli in corso.

Quando l'inferiorità di un trattamento rispetto ad un trattamento alternativo è risultata molto forte e quando la sicurezza del trattamento si è dimostrata troppo bassa per renderlo un trattamento accettabile, sono state riportate raccomandazioni in negativo. Non sono stati citati i trattamenti innovativi ancora in corso di studio (se non quelli particolarmente promettenti) né i trattamenti ormai abbandonati.

Raccomandazioni per l'indicazione alla terapia citoriduttiva

LUIGI GUGLIOTTA

Servizio di Ematologia. Arcispedale S. Maria Nuova,
Reggio Emilia

La storia naturale della trombocitemia essenziale (TE) negli ultimi decenni è sensibilmente cambiata in relazione al miglioramento dell'approccio diagnostico-terapeutico. L'impiego routinario dei contaglobuli elettronici e l'abbassamento della soglia diagnostica delle piastrine da 1000 a $<600 \times 10^9/L$ hanno di fatto incrementato la quota dei pazienti asintomatici (> 80% privi di sintomi maggiori e > 60% privi di sintomi minori).

L'affinamento della diagnosi differenziale con le altre malattie mieloproliferative croniche e con le mielodisplasie, grazie alla diffusa attuazione della biopsia osteo-midollare e degli studi biologici (cariotipo, FISH, bcr-abl, ecc.), ha inoltre portato ad una riduzione dei casi spuri a peggiore prognosi. Il forte ridimensionamento dell'impiego di P^{32} e alchilanti, a vantaggio dell'idrossiurea e delle molecole non mutagene quali IFN α e Anagrelide, non può infine che aver favorito una riduzione degli eventi neoplastici.

Nella pratica clinica appare molto radicato l'orientamento a trattare farmacologicamente i pazienti con TE, se si considera che nello studio retrospettivo del Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Croniche (GIMMC) citoriduttori e antiaggreganti piastrinici sono impiegati rispettivamente nell'82% e 78% dei 2139 pazienti considerati. Tuttavia, la crescente consapevolezza della eterogeneità biologica e clinica della TE e dei limiti dei trattamenti citoriduttivi impone il superamento di numerose incertezze e l'identificazione di un appropriato approccio terapeutico. In particolare, in tema di indicazione alla terapia citoriduttiva nella TE, è necessario rispondere preliminarmente ad alcuni cruciali quesiti:

- qual'è la storia naturale della malattia, in relazione a sopravvivenza e incidenza di trombosi, emorragie e neoplasie ematologiche e non ematologiche?
- quali sono i principali fattori prognostici per la comparsa di trombosi, emorragie e neoplasie?
- quali sono i vantaggi e i limiti della citoriduzione piastrinica in termini di quantità e qualità di vita?
- quali sono le coorti di pazienti per i quali la citoriduzione ha un rapporto costo/beneficio favorevole e può dunque essere raccomandata?
- qual'è il livello piastrinico da raggiungere con la citoriduzione?

Analisi della letteratura

La sopravvivenza globale dei pazienti con TE è inferiore a quella della popolazione generale bilanciata per sesso ed età. Lo scostamento è più evidente a partire dal decimo anno di osservazione, a causa soprattutto dell'incidenza di eventi neoplastici. Il tasso annuo di mortalità è di poco superiore al 3% e le cause di morte sono trombosi (45%), emorragia (4%), leucemia (11%), tumori solidi (9%), altre (31%). Nei pazienti più giovani (<55 anni) la sopravvivenza è lievemente ridotta rispetto ai controlli, mentre nei pazienti con trombosi all'esordio essa è francamente ridotta. Tali dati (evidenza 2-3), desunti dall'analisi cumulativa operata dall'Advisory Council (AC) su 1621 pazienti di 14 coorti, sono molto simili a quelli osservati nei 2139 pazienti della casistica italiana del GIMMC.

L'analisi da parte dell'AC di 1850 pazienti di 21 coorti (evidenza 2-3) ha documentato un'estrema variabilità nell'incidenza alla diagnosi di trombosi (9-84%) e di emorragia (3.9-63%), collegabile alla eterogeneità delle casistiche selezionate nelle diverse unità assistenziali quali Ematologia, Centri Emostasi e Trombosi, Medicina Interna. Nella casistica ampiamente bilanciata del GIMMC all'esordio l'incidenza di trombosi è pari a 14.9% (eventi maggiori 6.5%) e l'incidenza di emorragia è pari a 4.9%. L'incidenza di eventi nel follow-up oscilla tra 7% e 17% per la trombosi e tra 8% e 14% per l'emorragia. Nello studio caso-controllo di Cortelazzo (1990) il rischio di eventi per anno-paziente, valutato in 100 pazienti con TE e in 200 soggetti con MGUS, è risultato 6.6% vs 1.2% per la trombosi e 0.33% vs 0 per l'emorragia. In tale studio sono stati identificati come fattori di alto rischio trombotico l'età >60 anni, la presenza di trombosi all'esordio e la prolungata piastrinosi al di sopra di $600 \times 10^9/L$. In un successivo studio randomizzato in 114 pazienti ad alto rischio trombotico, Cortelazzo (1995) ha confermato che la riduzione delle piastrine al di sotto di $600 \times 10^9/L$, ottenuta con idrossiurea, si è associata ad una incidenza di trombosi significativamente minore rispetto ai pazienti non trattati (3.6% vs 24%). Come controprova della validità prognostica di tali fattori, Ruggeri (1998) in 65 pazienti definiti a basso rischio e perciò non trattati con citoriduttori ha documentato nel follow-up un'incidenza di trombosi non dissimile da quella osservata in 65 controlli normali

(7.69% vs 6.15%). Dati analoghi sono stati riportati da altri Autori (Randi, 1999; Barbui, 1996).

L'emorragia alla diagnosi rappresenta un fattore prognostico per comparsa di emorragia nel follow-up. Durante il follow-up l'incidenza di emorragia per anno-paziente nella casistica di 444 pazienti di Grieshammer (1998) è risultata pari a 6.3% (eventi maggiori 2,2%).

I fattori di rischio cardiovascolare, presenti alla diagnosi in circa il 40% dei pazienti, sono stati valutati retrospettivamente in 11 studi di coorte. In tre di essi si è documentata una relazione significativa tra comparsa di trombosi nel follow-up e presenza di ipertensione o ipercolesterolemia (Besses 1999) e di fumo (Jantunen, 2001):

Quanto alla trombofilia familiare sono apparsi prognosticamente rilevanti il lupus anticoagulante e la riduzione degli anticoagulanti naturali, specie proteina C e la iperomocisteinemia (evidenza 3-4). I disturbi del microcircolo tra cui la eritromelalgia, presenti alla diagnosi in 1/3 dei pazienti, non hanno valore prognostico significativo per trombosi nel follow-up (Lengfelder, 1998).

La monoclonalità della emopoiesi correla significativamente con un elevato rischio trombotico in 3 studi di coorte (evidenza grado 3) condotti globalmente in 140 donne con TE (Harrison 1999; Chiusolo 2001).

Il numero delle piastrine quando è molto elevato, specie se al di sopra di $1500 \times 10^9/L$, ha un chiaro valore prognostico per rischio emorragico (van Genderen, 1994). Ciò viene messo in relazione ad un difetto acquisito di von Willebrand (marcata riduzione o scomparsa dei multimeri di WF ad alto o medio peso molecolare) reversibile con la riduzione del numero delle piastrine.

Quanto al rischio trombotico legato alla piastrinosi, i dati sono molto eterogenei poiché trombosi anche maggiori sono spesso osservati anche con livelli di piastrine < 600 o perfino $< 400 \times 10^9/L$.

Raccomandazioni

Prima di decidere se iniziare un trattamento citoriduttivo piastrinico è necessario considerare il numero delle piastrine e valutare attentamente la presenza di precedenti eventi trombotici o emorragici (grado B, livello 2++), di fattori di rischio cardiovascolare quali fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia o diabete mellito (grado B, livello 1 traslato) e di disturbi del microcircolo.

E' raccomandato che l'anamnesi degli eventi emorragici o trombotici sia condotta con ausilio di questionari specifici.

Il Panel ha accettato la definizione di eventi trombotici maggiori per stroke, TIA (Transient Ischemic Attack), infarto del miocardio, angina pectoris, trombosi arteriosa periferica, occlusione dell'arteria retinica, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

La definizione di disturbi del microcircolo si riferisce a cefalea, vertigini, ronzii, alterazioni del visus, bruciore al palmo delle mani e alla pianta dei piedi,

acroparestesia, acrocianosi.

Solo i pazienti con anamnesi positiva per trombofilia familiare o personale debbono

essere indagati per un eventuale stato di trombofilia con la ricerca di Fattore V Leiden, Fattore II 20210, Lupus Anticoagulante, Anticorpi Antifosfolipidi (grado C, livello 2+), Antitrombina III, Proteina C, Proteina S, Omocisteinemia (grado D, livello 4). La mutazione di MTHFR non va indagata.

I pazienti con età > 60 anni o con anamnesi positiva per trombosi o emorragia maggiori o con piastrine $> 1500 \times 10^9/L$ debbono ricevere un trattamento citoriduttivo piastrinico.

I pazienti con età di 40-60 anni e con anamnesi negativa per trombosi o emorragia maggiori possono essere candidati per un trattamento citoriduttivo piastrinico, se hanno un numero di piastrine fra $1000-1500 \times 10^9/L$ in presenza di un fattore di rischio cardiovascolare o uno stato di trombofilia espressa nella famiglia.

I pazienti con età < 40 anni e con anamnesi negativa per trombosi o emorragie maggiori ma con uno stato di comorbidità a elevato rischio trombotico (omocistinuria, ipercolesterolemia familiare dominante) sono candidati per un trattamento citoriduttivo piastrinico.

I pazienti con disturbi del microcircolo severi e non controllati dalla terapia con Aspirina trovano l'indicazione per un trattamento citoriduttivo piastrinico (grado D, livello 3).

Il Panel di Esperti non ha raggiunto il consenso sulla raccomandazione per un trattamento citoriduttivo piastrinico nei pazienti con età 40 - 60 anni, piastrine $< 1000 \times 10^9/L$ e anamnesi negativa per trombosi o emorragia maggiori, ma con un fattore di rischio cardiovascolare o con un difetto trombofilico espressa nella famiglia.

Il livello piastrinico da raggiungere con il trattamento citoriduttivo è $400 \times 10^9/L$, specialmente nei pazienti con precedenti eventi trombotici; un livello di $600 \times 10^9/L$ può essere appropriato nei casi con elevato rischio di tossicità (pazienti che necessitano di farmaco in dose superiore allo standard o che accusino eccessivi eventi avversi).

Bibliografia

1. Tura S, Alimena G, Artusi T, Baccarani M, Bachetti G, Bernasconi C, et al. Le Trombocitemie. Haematologica 1979;64 Suppl:179-220.
2. Gugliotta L, Lazzarino M, Marchioli R, et al. Essential Thrombocythaemia: prognostic factors in the italian series of two thousand patients. Haematologica 1999; 84:9.
3. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factor for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythaemia. J Clin Oncol 1990; 8:556-62.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1132-6.
5. Ruggeri M, Finazzi G, Tassetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low risk thrombocythaemia: results from a prospective study. Br J Haematol 1998; 103:772-7.
6. Randi ML, Luzzatto G, Fabris F. Low-risk essential thrombocythaemia in patients younger than 40. Br J

- Haematol 1999;104:929.
7. Barbui T, Finazzi G, Dupuy E, Kiladjian JJ, Brière J. Treatment strategies in essential thrombocythaemia. A critical appraisal of various experiences in different centers *Leuk Lymphoma* 1996;22 suppl 1:149-60.
 8. Griesshammer M. Treatment and clinical course of essential thrombocythemia (ET): preliminary results of a prospective multicentre trial. *Blood* 1998;
 9. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Sole F, Hernandez-Boluda JC, et al. Major vascular complications in Essential Thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999; 13:150-4.
 10. Jantunen R, Juvunen E, Ikkala E, Oksanen K, Attila P, Ruutu T. The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2001;80:74-8.
 11. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Hoche D, Queisser W, Jahn-Eder M, et al. Should a platelet limit of $600 \times 10^9/L$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol* 1998; 100: 15-23.
 12. Harrison CL, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A Large portino of patients with a Diagnosis of Essential Thrombocythaemia do not have a clonal disorder and may be a lower risk of thrombotic complications. *Blood* 1999; 93:417-24.
 13. Chiusolo P, Labarbera EO, Laurenti L, Piccirillo N, Sora F, Giordano G, et al. Clonal hemopoiesis and risk of thrombosis in young female patients with essential thrombocythemia. *Exp Hematol* 2001;29:670-6.
 14. van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgic, thrombotic and haemorrhagic manifestations of thrombocythaemia. *Presse Med* 1994;23:73-7.
 15. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1999;78:539-43.

Raccomandazioni per la scelta dell'agente citoriduttivo

MARIA GABRIELLA MAZZUCCONI

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia,
Università degli Studi La Sapienza, Roma

I presidi terapeutici maggiori oggi disponibili per la terapia della trombocitemia essenziale (TE) sono: anagrelide, idrossiurea, interferone. Ad essi vanno aggiunti alcuni alchilanti, quali pipobromano e busulfano. Il fosforo³² (P^{32}), già usato in passato nella TE e nella policitemia vera (PV), è, al momento attuale, improponibile per l'altissimo rischio di induzione di precoce evoluzione leucemica.¹ La scelta dei presidi terapeutici per la TE deve essere mirata non soltanto ad una valutazione di efficacia, ma, altresì, di un eventuale potenziale leucemogeno o di sviluppo di una seconda neoplasia; inoltre, essi debbono presentare dei margini di sicurezza per quel che riguarda l'insorgenza di effetti collaterali o di eventi avversi ad essi correlati. Infatti, bisogna considerare i rischi ed i benefici di ogni agente terapeutico, in rapporto alle caratteristiche del paziente candidato al trattamento (età, livelli piastrinici, sintomi correlati alla malattia, pregressi eventi trombotici ed emorragici). La terapia nella TE è essenzialmente mirata a ridurre, con il decremento dei livelli piastrinici, la morbilità e la mortalità correlate alle complicanze indotte dalla piastrinosi in sé, in primo luogo gli eventi trombotici ed emorragici. Pertanto, nella scelta del migliore presidio terapeutico deve essere attuata una delicata ricerca di un equilibrio tra abbattimento del rischio trombo/emorragico e potenzialità di evoluzione leucemica/insorgenza di neoplasia secondaria (Tabella 1).

Anagrelide

L'Anagrelide (ANA) è un composto imidazolinico in grado di ridurre gli elevati livelli di piastrine in pazienti affetti da TE e malattie mieloproliferative croniche correlate. L'ANA agisce nella fase post-mitotica dello sviluppo dei megacariociti, riducendo l'esuberante maturazione megacariocitaria. L'effetto terapeutico inizia dopo 5-7 giorni e si esaurisce dopo un analogo periodo dalla sospensione del trattamento. Il suo uso è iniziato nel 1985 ed è stato approvato dalla FDA nel 1997 per la terapia della TE e della trombocitosi in corso di PV. In Europa l'ANA è stata dichiarata *orphan drug*. Essa è somministrabile per via orale.

Dalla revisione della letteratura, sono stati

individuati 7 studi clinici sull'uso dell'ANA: 4 relativi soltanto a pazienti affetti da TE²⁻⁵ e 3⁶⁻⁸ in cui è riportato l'uso del farmaco anche in altre malattie mieloproliferative croniche con trombocitosi, ma con valutazione separata dei risultati secondo la diagnosi. Lo studio di Laguna,⁵ tuttavia, non è stato compreso nell'analisi per mancanza di informazioni essenziali. Non esistono studi randomizzati controllati, né review sistematiche, né meta-analisi. In tutti questi studi sono stati complessivamente inseriti 442 pazienti con TE: si nota una grande dispersione per quel che riguarda l'età (età media tra 33 e 60 anni), la maggior parte dei pazienti hanno ricevuto uno o più trattamenti prima di iniziare l'ANA (82%), il 50% presentava all'inizio della terapia livelli piastrinici $<1000 \times 10^9/L$, anche in conseguenza dei trattamenti precedenti. Una definizione di risposta è riportata in 4 studi,^{2-4,7} ma solo nei primi 3 sono definiti due gradi di risposta (completa e parziale).

In oltre il 90% dei pazienti con TE trattati con ANA si è ottenuta una risposta persistente nel tempo, tuttavia, per la brevità di persistenza dell'effetto sulla riduzione delle piastrine, è sempre stata necessaria una terapia di mantenimento; non è stata messa in evidenza tachifilassi nei lunghi *follow-up*; è stata riportata la scomparsa dei sintomi correlati alla TE, se presenti prima dell'inizio del trattamento.⁴ Il tempo alla risposta oscilla tra 15 e 25 giorni, anche se sono talora riportati tempi più lunghi, ma nella maggior parte dei casi si ottiene una discesa dei livelli piastrinici già dopo una settimana.

Vi è scarsa esperienza sull'uso dell'ANA in età pediatrica,^{9,10} ma nei 4 casi riportati la terapia ha avuto successo senza effetti collaterali.

Due pubblicazioni riguardano il lungo *follow-up* di pazienti in terapia con ANA.^{11,12} La prima è l'aggiornamento dello studio multicentrico *Anagrelide Study Group*, concernente 942 pazienti con malattie mieloproliferative croniche, di cui 546 con TE, con un *follow-up* minimo di 4 anni. La risposta nel lungo termine dei pazienti con TE è stata del 73% e sono stati valutati anche eventi ed effetti collaterali. La seconda concerne un gruppo di 35 pazienti giovani (<50 anni), con *follow-up* mediano di 10,8 anni, con risposta del 94,3%, di cui vengono riferiti eventi

<18 aa	>18<40 aa	>40<60aa	>60aa	
			>60<70	>70
↓	↓	↓	↓	↓
ANA o IFN	Maschio o femmina senza potenzialità di gravidanza ↓	Maschio o femmina senza potenzialità di gravidanza ↓	HU	HU o PB o BU
	ANA o IFN	ANA o IFN		
	Femmina con potenzialità di gravidanza ↓	Femmina con potenzialità di gravidanza ↓		
	IFN	IFN		
		Soggetto con storia di trombosi ↓		
		HU		

Tabella 1. Presidi terapeutici di prima linea per fasce di età.

avversi ed effetti collaterali precoci e tardivi.

Sono stati descritti effetti collaterali associati all'uso dell'ANA, soprattutto cefalea, tachicardia, ritenzione idrica, diarrea, nausea, dolori addominali. In generale, essi compaiono precocemente e tendono a ridursi e a scomparire nel tempo; sono causati dall'effetto vasodilatatore ed inotropo positivo del farmaco, ad eccezione della diarrea che è correlabile alla presenza di lattosio, quale eccipiente della preparazione farmaceutica. Recentemente, Storen e Tefferi¹² hanno sottolineato l'insorgenza di anemia, quale effetto collaterale tardivo nel 24% dei pazienti giovani presi in considerazione. Una segnalazione di una modesta riduzione dell'ematokrito e dell'emoglobina dopo alcuni mesi di trattamento era stata già notata nello studio dell'*Anagrelide Study Group*⁷ nel 36% di tutti i gruppi trattati: in particolare, dopo 23-25 mesi di terapia, i livelli mediani di emoglobina in 48 pazienti con TE valutabili, furono pari a 11,7g/dL (valori mediani basali 12,9 g/dL). Petrides et al.³ hanno riportato un caso di anemia ad insorgenza tardiva.

Considerando tutti i casi descritti, 14,3% dei pazienti hanno interrotto la terapia per effetti collaterali, tuttavia, in piccole casistiche, la percentuale è risultata maggiore, cioè 30% e 37%.^{2,4} Non è stato dimostrato che l'ANA abbia influenzato i valori dei globuli bianchi.

Non esistono studi controllati e/o randomizzati volti a valutare l'efficacia dell'ANA nel ridurre il rischio di eventi trombotici e/o emorragici nel periodo breve o lungo di terapia. La maggior parte degli studi non fa riferimento specifico a

complicanze di questo tipo. Petrides et al.³ dichiarano non ricorrenza di trombosi nei pazienti ad alto rischio per età e per pregressa patologia trombotica, ma riferiscono di una morte per *stroke* in un paziente ad alto rischio. Mills et al.⁴ riportano gravi complicanze trombotiche ed emorragiche in pazienti di età tra 76 e 79 anni, con altre condizioni di comorbidità e in terapia con anticoagulanti orali (1 caso), con ASA e FANS (1 caso), con anticoagulanti orali e FANS (1 caso). Storen e Tefferi,¹² al contrario, riferiscono nella loro coorte di pazienti insorgenza di eventi trombotici nel 20% dei casi (7 pazienti, di cui 2 con storia di trombosi, 10 eventi) e di emorragie nel 20% dei casi (7 pazienti, 7 eventi). Nella maggior parte dei casi, tuttavia, i livelli piastrinici non erano ben controllati, poiché risultavano superiori a $600 \times 10^9/L$. Pertanto, soltanto studi controllati e randomizzati potranno chiarire in maniera definitiva l'efficacia dell'ANA nella prevenzione di eventi trombo/emorragici nei pazienti ad alto rischio.

Il maggiore beneficio dell'ANA, rispetto agli altri farmaci (eccetto α -interferone) è rappresentato dalla totale mancanza di potenziale leucemogeno. A tutt'oggi, dopo oltre 15 anni di esperienza, nessun caso di evoluzione leucemica o di sviluppo di secondo tumore è stato segnalato.

L'ANA, a causa delle piccole dimensioni della sua molecola, è in grado di attraversare il filtro placentare; pertanto, sebbene non siano state riportate segnalazioni di malformazioni embriinarie o fetali per assunzione materna, essa è controindicata in gravidanza.

Idrossiurea

L'idrossiurea (HU) è un antimetabolita il cui meccanismo di azione si realizza mediante inibizione dell'enzima ribonucleoside difosfato reductasi, con conseguente blocco della sintesi del DNA. E' un farmaco non alchilante, citotossico, fase-S-specifico, dotato di attività citoriduttiva dose-correlata su tutte le linee cellulari emopoietiche. Somministrabile per via orale, ha un'emivita di 4 ore, il suo effetto terapeutico si instaura in 3-5 giorni, ma scompare rapidamente dopo la sospensione del trattamento. Le dosi debbono essere aggiustate in presenza di insufficienza renale od epatica. Il vasto uso dell'HU nelle malattie mieloproliferative croniche è basato sulla convinzione della sua efficacia, scarsa tossicità, basso potenziale leucemogeno.

L'efficacia dell'HU sulla riduzione delle piastrine è molto elevata. Nessun altro agente mielosoppressore è superiore all'HU.¹³ In 2-6-settimane si ottiene una risposta nel 90-100% dei casi. Essa va tuttavia mantenuta con dosi appropriate. Dalla revisione della letteratura, per quel che concerne la valutazione dell'efficacia, risultano uno studio randomizzato¹⁴ e 4 studi di coorte.¹⁵⁻¹⁸ Nel primo è riportato il raggiungimento della risposta in 16-60 giorni (mediana 30) nel 100% dei casi (follow-up 27 mesi); negli altri 4 studi, considerati nel loro insieme, si ha una risposta del 91% a 6 mesi di trattamento.

In oltre il 10% dei pazienti trattati si possono manifestare effetti collaterali: iperpigmentazione cutanea, rash cutaneo, alterazioni delle unghie, ulcerazioni della mucosa orale e, meno frequentemente, ulcere torpide alle gambe. Sono state anche descritte lesioni buccali e cutanee tipo *lichen planus*, carcinomi della cute, nausea, diarrea e, raramente, nelle fasi iniziali del trattamento, febbre e mialgia. Pur essendo rari i casi di gravi citopenie, se il monitoraggio ematologico è correttamente eseguito, si possono, tuttavia, determinare gradi moderati di neutropenia ed anemia con note di megalocitosi. L'incremento dell'MCV indica un'appropriata attività del farmaco e non deve essere corretto con acido folico o vitamina B12. Tuttavia, nel 5-10% di casi, l'HU è stata sospesa per effetti collaterali.

Le complicanze trombotiche rappresentano un rischio rilevante, specialmente nei pazienti più anziani affetti da TE. La terapia, determinando una riduzione o normalizzazione dei livelli piastrinici, consente, nella maggior parte dei casi, di controllare i sintomi correlati alla TE e di prevenire la recidiva o la comparsa di eventi trombotici (ed emorragici). Uno studio comparativo randomizzato¹⁴ ha dimostrato che la terapia con HU previene efficacemente gli eventi trombotici nei pazienti ad alto rischio, durante il *follow-up*. Infatti, nei pazienti trattati con HU è riportata una percentuale di eventi trombotici del 3,6%, mentre nel gruppo dei pazienti non trattati, del 24% ($p = 0,003$). Una valutazione successiva delle 2 coorti di pazienti, dopo un *follow-up* medio di 73 mesi, ha confermato tale differenza: i

pazienti trattati con HU presentavano complicanze trombotiche in una percentuale significativamente inferiore rispetto ai controlli (9% verso 45%).¹⁹ Inoltre, in una coorte di 25 pazienti giovani (età <50 anni), estrapolata dalla popolazione generale dei pazienti trattati di cui riferiscono i precedenti studi, una sola complicanza trombotica è stata riscontrata nel lungo *follow-up* (4%).¹⁸ E' necessario tuttavia sottolineare che non esistono studi controllati e randomizzati concernenti coorti di pazienti, omogenei per caratteristiche all'inizio del trattamento, nei quali l'efficacia dell'HU sulla prevenzione degli eventi trombotici sia messa a confronto con quella di un altro agente citoriduttivo, ad esempio ANA o α -interferone.

Sono stati segnalati casi di evoluzione leucemica o di insorgenza di neoplasia secondaria in pazienti con TE trattati con HU. Non vi sono, tuttavia, studi randomizzati disegnati per stabilire l'entità della trasformazione maligna in gruppi di pazienti trattati con HU e gruppi trattati non con HU, comparabili per stato e durata di malattia. La TE, inoltre, ha un'intrinseca tendenza ad evolvere in leucemia acuta, anche senza alcuna terapia.^{20,21} L'incidenza di evoluzione in leucemia acuta e/o insorgenza di neoplasia secondaria in pazienti sottoposti a terapia con la sola HU è variabile nelle casistiche riportate.

Weinfeld et al. hanno riscontrato un valore del 10,5%, ma sono state considerate insieme TE e PV.²² In pazienti affetti da TE, Turlure et al.²³ e Sterkers et al.²⁴ hanno rilevato livelli del 7,6% e del 3,5%, rispettivamente, mentre Bernasconi et al.²⁵ hanno descritto 4 evoluzioni in leucemia mieloide acuta in 23 casi (17,4%). Nella rivalutazione nel lungo *follow-up* delle coorti di pazienti dello studio randomizzato di Cortellazzo et al.¹⁴ è emerso che, mentre nessuno dei pazienti mai trattati ha sviluppato una neoplasia secondaria, ciò è accaduto in 3/77 (3,9%) pazienti trattati con sola HU (p , n.s.) e in 5/15 (33%) precedentemente trattati con Busulfano ($p < 0,0001$).¹⁹ L'uso sequenziale di Busulfano ed HU incrementa significativamente il rischio di insorgenza di neoplasia secondaria. In altre due casistiche^{18,26} è descritta un'incidenza dello 0%.

L'HU agisce inibendo la sintesi del DNA, pertanto il rischio di anomalie embrionarie/fetali deve essere seriamente considerato, se il farmaco è assunto al momento del concepimento e/o durante la gravidanza. La reale consistenza di tale rischio resta, al momento, non chiaramente determinata.

Interferone α ricombinante

L'Interferone α ricombinante (α -rIFN), citochina in grado di inibire con meccanismo diretto e dose-dipendente la crescita *in vitro* dei precursori emopoietici multipotenti (CFU-GEMM) e dei precursori megacariocitari (CFU-Meg), efficace nel trattamento della LMC, in cui determina anche riduzione dell'eventuale trombocitosi associata, è stato proposto dalla metà degli anni

'80 quale presidio terapeutico alternativo ai trattamenti tradizionali della TE e degli stati di trombocitosi associati ai disordini mieloproliferativi cronici Ph¹-negativi.

Sono stati pubblicati numerosi studi clinici sull'uso dell' α -rIFN nella TE, ma riguardano coorti di pazienti poco numerosi e non si tratta mai di studi randomizzati o di review sistematiche o di meta-analisi. Dalla letteratura sono stati selezionati 23 studi²⁷⁻⁴⁸ dai quali è stato possibile dedurre alcuni importanti dati riguardanti le caratteristiche dei pazienti affetti da TE sottoposti a terapia con α -rIFN, l'efficacia del trattamento, l'entità e la tipologia degli effetti collaterali, le dosi necessarie per il raggiungimento della risposta e per il mantenimento della stessa. Nella maggior parte degli studi sono stati seguiti i criteri diagnostici dettati dal PVSG, i pazienti arruolati sono tutti in età adulta, ma è presente un'ampia dispersione riguardante l'età (adulti giovani ed adulti anziani di età superiore a 60-65 anni); le medie oscillano tra 39 e 71 anni e in 5 studi l'età media è superiore a 60 anni (range: 61-71 anni). I pazienti, 292 inclusi nei 23 studi, sono in prevalenza non precedentemente trattati (77,8% dei casi) ed hanno livelli piastrinici superiori a $1000 \times 10^9/L$ nell'81,1% dei casi (19% $>1500 \times 10^9/L$). I criteri di valutazione della risposta fanno riferimento essenzialmente al numero delle piastrine in 15 studi; si definiscono due tipi di risposta: risposta completa, cioè raggiungimento di livelli normali di piastrine ($350-450 \times 10^9/L$), e risposta parziale, cioè raggiungimento di livelli di piastrine più elevati di quelli raggiunti nella risposta completa, ma inferiori a $600-700 \times 10^9/L$. In alcune casistiche si riferisce anche dell'effetto della terapia sull'eventuale splenomegalia.

Nei "trials" terapeutici di cui sopra, è stato usato esclusivamente IFN- α -2a, 2b, 2c.

Nella fase di induzione terapeutica le dosi sono molto variabili, da 6 a 70 MU/settimana: il dosaggio più usato (10 studi) è di 21 MU/settimana. È molto interessante il dato di una modalità di somministrazione tipo *escalating-dose*, che, pur allungando il tempo alla risposta, determina tuttavia una riduzione degli effetti collaterali precoci.^{39,44} Il tempo necessario per il raggiungimento della risposta è mediamente breve (2-12 settimane): quindi, essa viene ottenuta in tempi ragionevoli nella gran parte dei casi. Ottenuta la risposta, è stata sempre effettuata una terapia di mantenimento, con dosi settimanali variabili. Nel 64% dei casi, 9 MU/settimana. I periodi di osservazione dei pazienti in terapia di mantenimento sono in genere brevi: solo alcuni studi riferiscono di alcuni pazienti in *follow-up* per oltre 2 anni.^{33,36,39} La percentuale totale delle risposte, considerando i criteri adottati dai singoli studi, è pari a 84,6%: tale dato è in accordo con quello relativo ai farmaci alchilanti, agli antimitotici o all'anagrelide. Nel 54,3% si è ottenuta una risposta completa. Il regime terapeutico maggiormente usato (21 MU/settimana) ha dato esito in totale ad una risposta nell'84% dei

casi (risposte complete 48%). Dose cumulativa per raggiungere la risposta e tempo alla risposta sono direttamente proporzionali al numero delle piastrine all'inizio della terapia.^{33,39,44} Soltanto in alcuni pazienti è stato possibile sospendere la terapia di mantenimento, con persistenza nel tempo della risposta, senza terapia.

L' α -rIFN è stato in grado di ridurre la splenomegalia, ove presente, nel 66% dei casi, mentre Rametta et al.³⁸ riportano la scomparsa completa della splenomegalia in 3 casi su 17. La risposta alla terapia si accompagna ad una progressiva riduzione fino alla scomparsa dei sintomi clinici, quando presenti.

Per quanto riguarda l'uso di altri interferoni, occorre segnalare lo studio preliminare di Gugliotta et al.,⁴⁹ riguardante l'efficacia dell'IFN- α peghiato in 90 pazienti con TE (dose iniziale 25 μg /settimana): dopo 39 e 52 settimane, il 79% e il 77%, rispettivamente, dei pazienti ha mostrato una riduzione dei livelli piastrinici $<500 \times 10^9/L$.

Gli effetti collaterali precoci durante la terapia di induzione sono sempre presenti e sono costituiti prevalentemente da una *flu-like syndrome*, che tende progressivamente ad attenuarsi, grazie anche alla contemporanea assunzione di paracetamolo, con miglioramento, pertanto, della *compliance*. Degni di nota, alcuni effetti collaterali tardivi, quali l'insorgenza di tiroidite autoimmune o, comunque, di alterazioni della funzionalità tiroidea o il manifestarsi di sindromi depressive o alterazioni dello stato mentale.³³ Interruzione della terapia per tossicità è stata descritta nel 16,5% dei casi. Non è stato riportato nessun caso di morte dovuta alla terapia.

Nei vari studi analizzati non si evincono dati riguardanti la prevenzione di eventi trombotici od emorragici, ma i *follow-up* sono per lo più brevi. Anche se studi su lunghi *follow-up* non sono disponibili, non si ha notizia a tutt'oggi di evoluzione in leucemia acuta di pazienti con TE trattati soltanto con α -rIFN.

L' α -rIFN è stato usato estesamente in gravidanza, anche se esso è considerato embriotossico e teratogeno negli animali. Non sono stati riportati casi di tossicità embrionaria e fetale in tutti gli studi sull'uso dell'IFN in gravidanza.⁵⁰

Pipobromano

Il Pipobromano (PB) è un derivato bromidico della piperazina ed ha un meccanismo di azione simile agli agenti alchilanti, ma agisce anche come competitore dei nucleotidi pirimidinici. Soprattutto, il PB inibisce l'attività delle DNA e RNA polimerasi. È stato estesamente usato in Europa per la terapia della TE e della PV. È somministrabile per via orale.

Le principali caratteristiche del PB sono: alta percentuale di risposta ($>80\%$ dei casi), alta tollerabilità (nessun paziente ha interrotto la terapia per effetti collaterali), possibilità di mantenere la risposta ottenuta nel lungo termine in oltre l'80% dei casi, relativamente basso rischio di evoluzione leucemica (rischio cumulativo 0,

3%, 6%, a 5, 10, 15 anni, rispettivamente), basso rischio di insorgenza di trombosi dopo 10 anni di osservazione.

La maggioranza dei pazienti trattati con PB avevano uno o più fattori di rischio (età > 60 anni, storia di trombosi od emorragie, conta piastrinica > 1000 × 10⁹/L).⁵¹⁻⁵⁴

Busulfano

Il Busulfano (BU) è un agente alchilante, disponibile per somministrazione orale. Il BU consente ad un'alta percentuale di pazienti trattati di raggiungere una fase controllata (normalizzazione dei livelli piastrinici) senza terapia per lunghi periodi. Bisogna, tuttavia, considerare la possibilità di grave mielosoppressione e di tossicità polmonare e gonadica.

In 2 studi^{55,56} non viene riportata insorgenza di leucemia, tuttavia Finazzi et al.¹⁹ hanno riferito un'alta incidenza di neoplasie secondarie in pazienti trattati con BU e successivamente con HU (5/15 = 33%). Quindi, questo rischio deve essere considerato nel lungo periodo.

Raccomandazioni

Il P³², per l'alto potenziale di induzione precoce di leucemia e/o di neoplasie secondarie è improponibile come scelta terapeutica di qualsiasi linea ed in qualsiasi fascia di età.

Nei pazienti con un'età inferiore a 40 anni e candidati alla terapia piastrino-riduttiva, di sesso maschile o di sesso femminile ma senza potenziale gravidico, l'interferone o l'anagrelide sono i farmaci di scelta nella terapia di prima linea.

Il Panel è d'accordo nel raccomandare un uso controllato dell'anagrelide a causa dell'incertezza sull'efficacia nel ridurre il rischio di trombosi e sul rischio di effetti collaterali. Quindi il farmaco dovrebbe essere usato nell'ambito di studi controllati o nell'interno di un registro disegnato per monitorizzare le risposte e gli effetti collaterali.

In caso di effetti collaterali che compromettano la qualità di vita del paziente o nel caso di un rischio di alta tossicità (cioè la necessità di dosi più elevate di quelle standard per mantenere il livello desiderato di piastrine), i pazienti di cui sopra possono giovarsi in seconda linea di anagrelide o interferone. L'idrossiurea è raccomandata come terza linea di trattamento. I pazienti che ricevono idrossiurea devono essere informati che non può essere escluso un aumento del rischio leucemico per un lungo uso del farmaco.

Nei pazienti con età fra 40 e 60 anni e con una storia di eventi trombotici maggiori, l'idrossiurea dovrebbe essere il farmaco di scelta per la terapia piastrino-riduttrice di prima linea, eccetto nelle donne con un potenziale gravidico.

I pazienti con età fra 40 e 60 anni, candidati ad una terapia piastrino-riduttiva e senza storia di eventi trombotici maggiori dovrebbero ricevere interferone o anagrelide come terapia di prima linea, eccetto le donne con potenziale gravidico.

Le donne con potenziale gravidico, candidate ad una terapia piastrino-riduttiva, dovrebbero ricevere

Tabella 2. Schemi di dosaggio e monitoraggio dei farmaci raccomandati.

Anagrelide

Dosaggio. Lo schema terapeutico è il seguente: 0,5mg ogni 12 ore/die per 7 giorni, quindi, in assenza di risposta, la dose giornaliera può essere incrementata di 0,5 mg/die ogni settimana, fino al raggiungimento della risposta. Nella maggior parte dei casi, 2 mg/die sono in grado di ottenere la risposta in un tempo variabile mediamente tra 15 e 25 giorni. Dosi superiori a 3,5-4 mg/die non sono consigliabili per la possibile insorgenza di effetti collaterali. La dose giornaliera deve essere frazionata per migliorare la tolleranza. In tutti i pazienti rispondenti è necessaria una terapia di mantenimento, a dosi molto simili a quelle necessarie per ottenere la risposta (2-2,5 mg/die).

Monitoraggio. Un esame emocromocitometrico completo con conta piastrinica deve essere effettuato ogni settimana durante il primo mese di trattamento, quindi, ogni 2 settimane nel secondo mese, poi ogni mese e, in fase di risposta persistente, ogni 3-4 mesi. È consigliabile un accurato monitoraggio della funzionalità cardiaca prima e durante il trattamento. Se necessario, si possono aggiungere valutazioni strumentali (ECG, prova da sforzo, ecocardiogramma). ANA è controindicata in pazienti con grado 4 (WHO) di malattia cardiovascolare. Va usata con cautela in pazienti con ischemia coronarica documentata.

Idrossiurea

Dosaggio. 15-20 mg/kg/die fino al raggiungimento della risposta, quindi, terapia di mantenimento a dosi modulate in modo da mantenere i livelli piastrinici ottenuti alla risposta, senza determinare riduzione dei globuli bianchi e dei livelli di emoglobina.

Monitoraggio. Deve essere eseguito un esame emocromocitometrico completo con conta piastrinica ogni settimana durante il primo mese di terapia, ogni 2 settimane durante il secondo mese, quindi, ogni mese e, successivamente, in fase di risposta stabilizzata, ogni 3-4 mesi.

Interferone-α ricombinante

Dosaggio. 3 MU/die per via sottocutanea, fino al raggiungimento della risposta, quindi, deve essere aggiustata una terapia di mantenimento alle più basse dosi settimanali che siano in grado di mantenere il numero delle piastrine ai livelli della risposta. Un'altra modalità di somministrazione è quella della *escalating-dose*.^{39,44}

Monitoraggio. Un esame emocromocitometrico completo con conta piastrinica deve essere effettuato ogni settimana durante il primo mese di terapia, ogni 2 settimane durante il secondo mese, successivamente ogni mese e, nella fase di risposta persistente, ogni 3-4 mesi. L'IFN-α ricombinante è controindicato in pazienti con alterata funzionalità tiroidea o con disturbi mentali. Pertanto, uno studio accurato dei pazienti candidati, in particolare la valutazione della funzionalità tiroidea e l'indagine anamnestica su pregressi disturbi psichici sono altamente raccomandate.

Pipobromano

Dosaggio. La dose iniziale giornaliera è compresa tra 0,8 e 1 mg/kg; dopo il raggiungimento della risposta, è sempre necessaria una terapia di mantenimento, con dosi spesso molto inferiori a quelle usate per ottenere la risposta (0,3-0,6 mg/kg/die).

Monitoraggio. Un esame emocromocitometrico con conta piastrinica deve essere eseguito ogni settimana durante il primo mese di terapia, ogni 2 settimane nel secondo mese, successivamente ogni mese e, durante la fase di stabilizzazione della risposta, ogni 3-4 mesi.

Busulfano

Dosaggio. Nella fase di induzione, 3mg/die per cicli di 14 giorni, o 4mg/die per 7 giorni, e dosi progressivamente ridotte fino alla risposta, consentono di raggiungere una risposta persistente nel tempo senza terapia.

Monitoraggio. Non è necessario un frequente monitoraggio dei parametri ematologici.

come terapia di prima linea l'interferone. In caso di effetti collaterali che compromettano la qualità di vita della paziente o nel caso di un rischio di alta tossicità (cioè la necessità di dosi più elevate di quelle standard per mantenere il livello desiderato di piastrine), l'anagrelide è raccomandata come seconda linea di trattamento. L'idrossiurea è da considerare una terza linea di trattamento. Le pazienti in terapia con anagrelide o idrossiurea dovrebbero essere avvisate di interrompere il farmaco in presenza di un ritardo mestruale fino al risultato di un test di gravidanza.

L'idrossiurea è il farmaco di prima linea nei pazienti che iniziano una terapia piastrino-riduttiva con un'età superiore a 60 anni. In caso di effetti collaterali che compromettano la qualità di vita del paziente o nel caso di un rischio di alta tossicità (cioè la necessità di dosi più elevate di quelle standard per mantenere il livello desiderato di piastrine), il pipobromano o il busulfano dovrebbero essere la terapia di seconda linea. Tuttavia, bisogna considerare l'alto rischio di evoluzione leucemica e/o sviluppo di neoplasia secondaria, dovuto all'uso sequenziale di HU ed alchilanti.

I pazienti che hanno più di 60 anni e che stanno ricevendo con successo una terapia con interferone o anagrelide, dovrebbero continuare quel trattamento.

Il pipobromano o il busulfano dovrebbero essere il trattamento di prima linea nei pazienti con un'età superiore a 70 anni, a secondo dell'esperienza del centro curante.

Gli agenti alchilanti in generale non debbono essere mai usati nei bambini e nei pazienti di più giovane età (>60 anni), per il rischio elevato di trasformazione leucemica/sviluppo di neoplasia secondaria.

Per ogni farmaco è raccomandata un'accurata strategia di dosaggio del farmaco e di monitoraggio della risposta, come viene riportato nella Tabella 2.

Bibliografia

- Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.
- Mazzucconi MG, De Santis V, Chistolini A, Dragoni F, Mandelli F. Therapy with Anagrelide in patients affected by essential thrombocythemia: preliminary results. *Haematologica* 1992;77:315-7.
- Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM. Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythemia: treatment experience in 48 patients in Germany. *Eur J Haematol* 1998;61:71-6.
- Mills AK, Taylor KM, Wright SJ, Bunce I, Eliadis P, Bridden MC, et al. Efficacy, safety and tolerability of anagrelide in the treatment of essential thrombocythemia. *Aust N Z J Med* 1999;29:29-35.
- Laguna MS, Kornblihtt LI, Marta RF, Michiels JJ, Molinas FC. Effectiveness of anagrelide in the treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:157-61.
- Silverstein MN, Pettitt RM, Solberg LA Jr, Fleming JS, Knight RC, Schacter LP. Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1292-4.
- Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocytometric states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. *Am J Med* 1992;92:69-76.
- Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Ascari E. Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders. *Haematologica* 1992;77:40-3.
- Chintagumpala MM, Kennedy LL, Steuber CP. Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. *J Pediatr* 1995;127:495-8.
- Collins MH, Fuchs D, Sauerbrey A, Hempel L and Zintl F. Successful treatment of essential thrombocythemia with anagrelide in a child. *Med Ped Oncol* 1998;30:367-71.
- Pettitt RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51-4.
- Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001;97:863-6.
- Murphy S. Therapeutic dilemmas: balancing the risks of bleeding, thrombosis, and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD). *Thromb Haemost* 1997;78:622-6.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
- Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986;23:177-82.
- Lofvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1988;41:375-81.
- van Genderen PJ, Michiels JJ. Hydroxyurea in essential thrombocytosis. *N Engl J Med* 1995;333:802-3.
- Finazzi G. Long term safety and efficacy of hydroxyurea in 25 young patients with high-risk essential thrombocythemia. *Hematol J* 2002;Suppl 3:302.
- Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 2000;110:577-83.
- Geller SA, Shapiro E. Acute leukemia as a natural sequel to primary thrombocythemia. *Am J Clin Pathol* 1982;77:353-6.
- Shibata K, Shimamoto Y, Suga K, Sano M, Matsuzaki M, Yamaguchi M. Essential thrombocythemia terminating in acute leukemia with minimal myeloid differentiation: a brief review of recent literature. *Acta Haematol* 1994;91:84-8.
- Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol* 1994;52:134-9.
- Turlure P, Le Prise PY, Letortorec S. Essential thrombocythemia (ET) clinical course and results of a multicenter prospective study. *Blood* 1993;82 Suppl 1:197a [abstract].
- Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 1998;91:616-22.
- Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Brusamolino E, Passamonti F, et al. Acute myeloid leukemia (AML) having evolved from essential thrombocythemia (ET): distinctive chromosome abnormalities in patients treated with pipobroman or hydroxyurea. *Leukemia* 2002;16:2078-83.
- Randi ML, Fabris F, Girolami A. Leukemia and myelodysplasia effect of multiple cytotoxic therapy in essential thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 2000;37:379-85.
- Velu T, Delwiche F, Gangji D. Therapeutic effect of human recombinant interferon- α -2C in essential thrombocythaemia. *Oncology* 1985;42 Suppl 1:10-14.
- Gugliotta L, Macchi S, Catani L, Chetti L, Mattioli Belmonte M, Guarini A, et al. Recombinant α -2a interferon (α -IFN) in the treatment of essential thrombocythaemia. Preliminary report. *Haematologica* 1987;72:277-9.

29. Giles FJ, Singer CR, Gray AG, Yong KL, Brozovic M, Davies SC, et al. α -interferon therapy for essential thrombocythaemia. *Lancet* 1988;2:70-2.
30. Bellucci S, Harousseau JL, Brice P, Tobelem G. Treatment of essential thrombocythaemia by α 2a interferon. *Lancet* 1988;2:960-1.
31. May D, Wandl UB, Niederle N. Treatment of essential thrombocythaemia with interferon α -2b. *Lancet* 1989;1:96.
32. Abegg-Werter MJ, Raemaekers JM, de Pauw BE, Haanen C. Recombinant interferon- α , but not interferon-gamma is effective therapy for essential thrombocythemia. *Blut* 1990;60:37-40.
33. Gisslinger H, Chott A, Scheithauer W, Gilly B, Linkesch W, Ludwig H. Interferon in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1991;79 Suppl 1:42-7.
34. Giralt M, Rubio D, Cortes MT. α -interferon in the management of essential thrombocythaemia. *Eur J Cancer* 1991;27 Suppl 4:S72-S4.
35. Sacchi S, Tabilio A, Leoni P, Riccardi A, Vecchi A, Messora C, et al. Interferon α -2b in the long-term treatment of essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1991; 63:206-9.
36. Middelhoff G, Boll I. A long-term clinical trial of interferon α -therapy in essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1992;64:207-9.
37. Kasparu H, Bernhart M, Krieger O, Lutz D. Remission may continue after termination of rIFN α -2b treatment for essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 1992; 48:33-6.
38. Rametta V, Ferrara F, Marottoli V, Matera C, Mettievier V, Cimino R. Recombinant interferon α -2b as treatment of essential thrombocythaemia. *Acta Haematol* 1994; 91:126-9.
39. Pogliani EM, Rossini F, Miccolis I. α interferon as initial treatment of essential thrombocythemia. Analysis after two years of follow-up. *Tumori* 1995;81:245-8.
40. Berté R, Vallisa D, Ferrari B, Civardi G, Sbolli G, Cavanaugh L. Low-dose interferon alpha treatment in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 1996;56:104-5.
41. Sacchi S, Gugliotta L, Papineschi F, Liberati AM, Rupoli S, Delfini C, et al. α -interferon in the treatment of essential thrombocythemia: clinical results and evaluation of its biological effects on the hematopoietic neoplastic clone. Italian Cooperative Group on ET. *Leukemia* 1998;12:289-94.
42. Ludwig H, Cortelezzi A, Van Camp BG. Treatment with recombinant interferon- α 2C: multiple myeloma and thrombocythaemia in myeloproliferative diseases. *Oncology* 1985;42 Suppl 1:19-25.
43. Ludwig H, Linkesch W, Gisslinger H, Fritz E, Sinzinger H, Radaszkiewicz T, et al. Interferon- α corrects thrombocytosis in patients with myeloproliferative disorders. *Cancer Immunol Immunother* 1987;25:266-73.
44. Lazzarino M, Vitale A, Morra E, Gagliardi A, Bernasconi P, Torromeo C, et al. Interferon α -2b as treatment for Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders with excessive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1989; 72:173-7.
45. Talpaz M, Kurzrock R, Kantarjian H, O'Brien S, Gutterman JU. Recombinant interferon- α therapy of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders with thrombocytosis. *Am J Med* 1989;86:554-8.
46. Tichelli A, Gratwohl A, Berger C, Lori A, Wursch A, Dieterle A, et al. Treatment of thrombocytosis in myeloproliferative disorders with interferon α -2a. *Blut* 1989; 58:15-9.
47. Turri D, Mitra ME, Di Trapani R, Lipari MG, Perricone R, Cajozzo A. α -interferon in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 1991;76:75-7.
48. Seewann HL, Zikulnig R, Gallhofer G, Schmid C. Treatment of thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders with interferon α -2b. *Eur J Cancer* 1991;27 Suppl 4:S58-S62.
49. Gugliotta L, Bulgarelli S, Vianelli N. PEG Interferon α -2b (PEG-Intron) in essential thrombocythemia. *American Society of Hematology* 2002; a[abstract #3150].
50. Griesshammer M, Heimpel H, Pearson TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996;22 Suppl 1:57-63.
51. Brusamolino E, Canevari A, Salvaneschi L, Merante S, Bernasconi C. Efficacy trial of pipobroman in essential thrombocythemia: a study of 24 patients. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1339-42.
52. Mazzucconi MG, Francesconi M, Chistolini A, Falcione E, Ferrari A, Tirindelli MC, et al. Pipobroman therapy of essential thrombocythemia. *Scand J Haematol* 1986;37: 306-9.
53. Chistolini A, Mazzucconi MG, Ferrari A, la Verde G, Ferrazza G, Dragoni F, et al. Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica* 1990;75:537-40.
54. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Pascutto C, Brusamolino E, Astori C, et al. Pipobroman is safe and effective treatment for patients with essential thrombocythaemia at high risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2002;116:855-61.
55. van de Pette JE, Prochazka AV, Pearson TC, Singh AK, Dickson ER, Wetherley-Mein G. Primary thrombocythaemia treated with busulphan. *Br J Haematol* 1986; 62:229-37.
56. Berrebi A, Shvidel L, Shtalrid M, Klepfish A. Short course of busulphan in essential thrombocythaemia: remodeling of an old strategy. *Br J Haematol* 2000;109:249-50.

Raccomandazioni per la terapia antiplastrinica e per il trattamento degli eventi trombotici

FRANCESCO RODEGHIERO

Divisione di Ematologia e Centro per le Malattie Emorragiche e Trombotiche, Ospedale San Bortolo, Vicenza

La trombocitemia essenziale (TE) è caratterizzata da una serie di sintomi di origine vascolare che possono interessare il microcircolo, con manifestazioni spesso transitorie, oppure i vasi arteriosi e venosi con episodi trombotici occlusivi che rappresentano senz'altro la principale causa di morbilità e mortalità in questi pazienti.

L'entità, la durata della trombocitosi, le alterazioni intrinseche della funzionalità delle piastrine, sono implicate nel tipo e nella frequenza delle manifestazioni trombotiche della TE. Per quanto non esistano studi prospettici ed anche i dati forniti da studi retrospettivi siano molto limitati, si ritiene generalmente che sia la riduzione del numero delle piastrine sia l'inibizione della loro attività possano offrire un significativo vantaggio terapeutico, soprattutto qualora sia possibile selezionare per il trattamento i pazienti a maggior rischio di trombotosi. Questo cruciale aspetto è già stato appropriatamente trattato da L. Gugliotta in questa rassegna (vedi pagina 5), nell'ambito delle indicazioni alla terapia citoreducente. Ci limiteremo pertanto a discutere le situazioni nelle quali l'aggiunta di una terapia antiplastrinica possa risultare vantaggiosa come profilassi primaria o secondaria ed alcuni aspetti della terapia degli episodi trombotici.

Efficacia della terapia con aspirina nel trattamento dei sintomi microcircolatori

I disturbi del microcircolo, spesso la prima manifestazione della malattia, consistono prevalentemente nell'eritromelalgia delle estremità e in sintomi neurologici transitori quali disturbi visivi, comprendenti l'*Amaurosis fugax* e gli scotomi scintillanti, emicrania, instabilità posturale e vertigini, cefalea, disartrie. La patogenesi risiede nella attivazione piastrinica nel microcircolo, con produzione di elevati livelli di tromboxano A₂ (TXA₂), danno endoteliale ed infiammazione con formazione di microtrombi occlusivi (Michiels et al, 1996).

L'efficacia dell'aspirina nella pronta risoluzione dei disturbi microcircolatori della TE, pur non provata da alcuno studio controllato, è tuttavia

sufficientemente dimostrata da una serie di studi retrospettivi. In particolare, nella review di Koudstaal e Koudstaal (1997) sono riportati 17 casi nei quali l'aspirina (in dosi variabili fra 50 e 500 mg al dì) da sola o in aggiunta ad una terapia citoreducente induceva un rapido controllo dei sintomi neurologici e visivi, mentre risultava inefficace la terapia anticoagulante orale. Anche nel trattamento dell'eritromelalgia l'aspirina risulta molto efficace. Michiels et al. (1996) descrivono una serie di 50 pazienti, comprendenti 30 casi di TE e 20 di trombocitemia associata a policitemia vera: nei 31 casi con eritromelalgia, il trattamento con aspirina (500 mg di) aboliva rapidamente il dolore. Inoltre, l'efficacia dell'aspirina nel ridurre l'incidenza di disturbi del microcircolo trova conferma nei più numerosi studi nei quali è stata impiegata per la prevenzione di eventi vascolari maggiori a dosaggi giornalieri compresi generalmente fra 100 e 500 mg. In particolare, l'aspirina da sola ha dimostrato una buona efficacia (80-90%) nel ridurre l'incidenza dei sintomi trombotici microvascolari in due serie retrospettive descritte da Jensen et al. (2000) (8% vs 45%) e da Van Genderen et al., 1997 (3,6% vs 32%). L'effetto sull'eritromelalgia è particolarmente rapido (entro 1-2 ore) ed una singola dose risulta efficace per 2-4 giorni, indicando un aumentato turnover piastrinico. Il trattamento è in grado di arrestare l'evoluzione necrotica delle estremità colpite e rappresenta un'indicazione indiscussa in queste circostanze.

Efficacia della terapia antiplastrinica nella prevenzione della trombotosi arteriosa

L'aspirina è certamente l'agente antiplastrinico per il quale esistono le maggiori evidenze di efficacia nella prevenzione degli eventi trombotici arteriosi e del quale sono stati maggiormente studiati il meccanismo d'azione e gli effetti collaterali (Antiplatelet Trialist's Collaboration, 94). L'aspirina esplica la sua azione attraverso l'inibizione delle ciclo-ossigenasi di tipo 1 (COX₁) ed ad alti dosaggi della cicloossigenasi di tipo 2 (COX₂), enzimi necessari alla sintesi di

vari prostanoidi fra i quali il TXA₂ ad attività proaggregante e vasocostrittrice e la prostaciclina (PGI₂) ad attività antiaggregante e vasodilatatrice. Tuttavia l'aspirina risulta antitrombotica entro un'ampia variabilità di dosaggi (50-1300 mg al giorno) poiché l'inibizione del TXA₂ avviene tramite l'inibizione della COX₁ piastrinica (non rigenerabile essendo le piastrine prive di capacità sintetica) a dosaggi che non inibiscono la COX₂ dell'endotelio che consente la sintesi di PGI₂.

Nei 68 pazienti con TE studiati retrospettivamente da van Genderen et al. (1997), nei confronti dei pazienti che non ricevevano alcun trattamento (27 eventi trombotici in 127 anni paziente), l'incidenza delle complicanze trombotiche durante il *follow-up* fu significativamente ridotta nei pazienti che ricevevano basse dosi di aspirina come monoterapia (5 eventi trombotici in 139 anni paziente, $p < 0.001$) o in combinazione con busulfano od idrossiurea (0 eventi trombotici in 40 anni/paziente, $p < 0.003$). Tuttavia nei 139 pazienti trattati con sola aspirina si verificarono 10 eventi emorragici, particolarmente nei casi che raggiungevano elevate conte piastriniche (mediana $1737 \times 10^9/L$, range $661-3460 \times 10^9/L$). Nella serie di Jensen et al. (2000) comprendente 96 pazienti consecutivi seguiti per un periodo mediano di 70 mesi, si verificarono 16 eventi trombotici e 16 eventi microvascolari. L'incidenza di eventi trombotici o microvascolari fu del 21% nei 67 pazienti trattati, almeno per un periodo, con aspirina a basso dosaggio, verso un'incidenza del 45% nei casi mai trattati. Inoltre 11 delle 14 complicanze trombotiche osservate nel gruppo trattato si verificarono dopo la sospensione o prima dell'inizio dell'assunzione di aspirina. Soltanto 4 dei 51 pazienti che assunsero aspirina per l'intero *follow-up* ebbero complicanze trombotiche ($p < 0.001$). Tuttavia, in contrasto con questi risultati, in altre serie di pazienti, l'incidenza di trombosi in pazienti in terapia aspirinica risulta particolarmente elevata. Randi et al. (1999) hanno studiato l'incidenza di eventi trombotici maggiori in 195 pazienti consecutivi con TE, diagnosticati secondo i criteri dello PVSG e seguiti per un periodo mediano di 6,3 anni. Furono considerati 4 gruppi: pazienti trattati con sola aspirina; aspirina e farmaci citoriduttivi; soli farmaci citoriduttivi; nessun trattamento. Il tempo medio libero da trombosi risultò sovrapponibile nei 4 gruppi, peraltro, la terapia mielosoppressiva era più efficace dell'aspirina (2,7% vs 25%) nel ridurre il tasso di incidenza di nuovi episodi trombotici nei soggetti con precedenti eventi trombotici, quantunque a scapito di un'aumentata incidenza di sanguinamento (16% vs 4%). Nei 135 pazienti asintomatici il tasso di incidenza di trombosi risultò del 5% nei pazienti trattati con aspirina e terapia mielosoppressiva mentre fu del 7,2% in quelli trattati con sola aspirina e del 17% in quelli trattati soltanto con farmaci mielosoppressivi. E' possibile che vi sia un sinergismo di azione nella protezione da eventi vascolari quanto l'aspirina è

associata a terapia citoriduttiva (Randi et al, 1999; van Genderen et al, 1997). La mancanza di criteri prefissati e controllati per l'indicazione ai diversi tipi di trattamento e l'assenza di ogni aggiustamento per fattori a rischi rende debole l'evidenza di questi studi (livello 2-). La dose giornaliera di aspirina usata variava da 50 a 500 mg. Il dosaggio giornaliero consigliato anche sulla base degli studi di efficacia nella popolazione generale è di 100 mg.

L'uso della picotamide, un inibitore della sintesi e del recettore del TXA₂, è sostenuto da un unico studio retrospettivo. Peraltro questo farmaco non è stato validato da alcun studio prospettico nella profilassi primaria nella popolazione generale a rischio o secondaria in pazienti con precedenti episodi aterotrombotici. Fra le tienopirine, farmaci che inibiscono *in vivo* l'aggregazione da ADP senza interferire con il metabolismo dell'acido arachidonico, la ticlopidina non ha dimostrato vantaggi rispetto all'aspirina (Ruggeri et al, 1993) mentre non esistono studi per quanto riguarda il clopidogrel. Le tienopirine sono state oggetto di importanti studi prospettici nella prevenzione primaria e secondaria e presentano un'efficacia sovrapponibile a quella dell'aspirina, tuttavia raggiungono il massimo effetto antitrombotico dopo alcuni giorni di trattamento. L'effetto antiplastrinico si estingue in una settimana dalla sospensione del farmaco, come nel caso dell'aspirina.

Il razionale nell'uso dell'aspirina (e degli altri agenti antiplastrinici) nella TE come profilassi primaria di eventi trombotici arteriosi consiste oltre che nelle limitate evidenze fin qui analizzate, nella dimostrazione dell'efficacia dell'aspirina nella profilassi primaria nella popolazione generale (evidenza traslata). Un beneficio netto (eventi vascolari evitati in aggiunta agli eventi emorragici maggiori indotti dalla terapia) si osserva soltanto nei pazienti con un rischio basale di eventi trombotici arteriosi (in particolare di tipo coronarico) superiore a 1,5%/anno ed in modo particolarmente significativo oltre la soglia del 4-5% anno, assumendo sulla base dei dati degli studi disponibili una riduzione del rischio relativo del 30% con l'aspirina (Patrono et al, 2001). Si noti che la soglia pari al 1,5%/anno corrisponde al rischio di un maschio di oltre 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. In questa situazione l'aspirina previene un evento vascolare in tre soggetti ogni mille trattati per anno. Il vantaggio della profilassi con aspirina è accertato e significativo per tutti i soggetti ad alto o medio rischio quali quelli con pregresso infarto miocardico, angina stabile o instabile, TIA, *stroke*, o altre categorie.

Sanguinamento ed altri effetti collaterali da aspirina o altri agenti antiplastrinici

Nei trial di prevenzione primaria il rischio relativo (RR) di sanguinamento maggiore di origine gastrointestinale è dose correlato nell'ambito compreso fra 30 e 1300 mg. Il rischio è circa dop-

pio con una dose giornaliera di 100 mg rispetto al rischio assoluto della popolazione generale, stimabile intorno allo 0,05-0,1%/anno. Il RR viene triplicato o quadruplicato con dosi intorno a 300 mg al dì. In termini assoluti, l'eccesso di complicanze emorragiche maggiori nei trial di prevenzione primaria varia fra 0,3 e 1,7/mille anni paziente. Questi rischi non vengono ridotti dall'uso di aspirina in formulazione tamponata o gastroprotetta. L'aumentato rischio di emorragie intracraniche non è ben stimato ma si ritiene che l'eccesso di eventi sia dell'ordine di meno di 1 caso ogni mille pazienti/anno. Per una revisione dell'intero argomento si rinvia a Patrono et al (2001).

Nei pazienti con TE in trattamento con aspirina il rischio di emorragia sembra molto aumentato sia in termini relativi che assoluti ma mancano studi controllati in proposito. Il rischio basale di sanguinamento nei pazienti non trattati e con piastrine inferiori a $1000 \times 10^9/L$ non sembra molto aumentato rispetto alla popolazione generale, ed è comunque inferiore allo 1-2%/anno (van Genderen et al, 1977; Ruggeri et al, 1998, Cortelazzo et al, 1990). Tuttavia, il rischio risulta molto aumentato nei pazienti trattati con aspirina con un rapporto di rischio 4-5 volte superiore a quello basale (evidenza 2+ in van Genderen et al, 1977 e Randi et al, 1999), particolarmente nei pazienti con conta piastrinica superiore a $1000 \times 10^9/L$. Le due sedi nelle quali si verificano con più frequenza i sanguinamenti maggiori sono rappresentate dal tratto gastroenterico e dal cervello. Nella coorte studiata da Grieshammer (ASH 1999) tutti e tre i pazienti con eventi emorragici cerebrovascolari erano in terapia con aspirina.

Le tienopirine sono meno gravate da sanguinamenti di origine gastrointestinale rispetto all'aspirina, tuttavia il loro uso è stato associato a neutropenia, piastrinopenia, anemia aplastica e porpora trombocitopenica, specialmente nel caso della ticlopidina.

Considerazioni sul trattamento degli eventi trombotici

Non esistono studi disponibili; generalmente le indicazioni sono quelle standard. Particolare attenzione deve essere posta alla valutazione del rischio di sanguinamento. Se possibile, in caso di permanenza dei fattori di rischio o di malattia con precedenti sintomi vascolari arteriosi, la profilassi con farmaci antiplastrinici dovrà essere a tempo indeterminato anche qualora fosse possibile ottenere una normalizzazione della conta piastrinica. La durata ottimale della terapia anti-coagulante orale dopo un episodio di tromboembolismo venoso spontaneo è incerta e dipende dalla valutazione che viene attribuita alla TE in se stessa come fattore di rischio permanentemente sufficientemente forte a giustificare una terapia a tempo indeterminato.

Raccomandazioni per l'uso della terapia antiplastrinica

I test per lo studio dell'emostasi non sono necessari per decidere se iniziare o meno terapia antiplastrinica nella TE.

La terapia antiplastrinica è raccomandata in pazienti con sintomi dovuti ad alterazioni del microcircolo, dopo aver escluso la presenza di controindicazioni assolute alla terapia antiplastrinica (allergia/anafilassi, ulcera peptica sanguinante), in pazienti con un recente evento vascolare maggiore di tipo arterioso (ictus ischemico, TIA, ostruzione periferica, infarto del miocardio), con angina instabile o evidenze clinico-laboratoristiche di malattia coronaria, dopo aver escluso precedenti episodi di sanguinamento clinicamente significativi.

La terapia antiplastrinica è raccomandata in pazienti di età superiore a 40 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (fumo di sigarette, ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, anamnesi familiare positiva per infarto miocardico), ammesso che non si siano verificati sanguinamenti significativi [consenso parziale].

Nonostante l'elevato rischio di sanguinamento in pazienti con valori estremi di piastrine trattati con terapia antiplastrinica, nei pazienti sopra descritti la terapia antiplastrinica è obbligatoria, indipendentemente dalla conta piastrinica. Pertanto, nei pazienti con trombocitosi estrema si deve prestare attenzione alla presenza di ulteriori fattori di rischio di sanguinamento e si deve prontamente iniziare una terapia per ridurre le piastrine, in modo da controllare rapidamente la conta piastrinica.

Nei pazienti candidati alla terapia antiplastrinica il farmaco appropriato è rappresentato dall'aspirina: può essere usata aspirina semplice micoincappulata con etilcellulosa (enteric-coated) o tamponata. Finché permane l'indicazione alla terapia antiplastrinica, l'aspirina deve essere somministrata alla dose giornaliera di 75-100 mg, durante o dopo il pasto. E' consigliata la somministrazione concomitante di omeprazolo nei pazienti con sintomi gastrici.

Il clopidogrel dovrebbe essere riservato ai pazienti con controindicazioni maggiori alla terapia con aspirina (allergici all'aspirina o con gastrite o ulcera peptica documentate). Il clopidogrel deve essere somministrato alla dose di 75 mg/die.

La terapia antiplastrinica deve essere prontamente interrotta in caso di sanguinamento clinicamente significativo durante il trattamento ed in caso di incremento della conta piastrinica oltre $1500 \times 10^9/L$ durante il follow-up. La terapia antiplastrinica deve essere sospesa almeno una settimana prima di interventi chirurgici di elezione in caso di chirurgia ad alto rischio di sanguinamento o di interventi chirurgici nei quali anche sanguinamenti minori possono dare luogo a complicanze rischiose per la vita (ad es. neurochirurgia), in caso di interventi che richiedono una profilassi eparinica, in caso di interventi programmati in pazienti con una storia di sanguinamento clinicamente significativo. Inoltre, la terapia antiplastrinica deve essere sospesa 3-5 gior-

ni prima di iniziare una terapia anticoagulante elettiva con eparina o inibitori della trombina ed al primo giorno di una terapia anticoagulante orale. Tuttavia, la terapia anticoagulante può essere iniziata anche in pazienti che stiano ancora assumendo la terapia antiplastrinica, se un trattamento anti-trombotico è necessario ed urgente (ad es. infarto del miocardio, ictus ischemico, interventi coronari percutanei).

Si deve riprendere l'assunzione di l'aspirina 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di eparinica, mentre l'assunzione di clopidogrel deve essere ripresa 3-5 giorni prima di sospendere l'eparina.

Devono essere rigorosamente evitate prescrizioni o autosomministrazioni di farmaci antiinfiammatori non steroidei in concomitanza con qualsiasi terapia antiplastrinica.

Non è richiesto alcun monitoraggio specifico durante la terapia antiplastrinica, a parte la sorveglianza clinica di avventi avversi quali sanguinamenti, in particolare gastroenterici, porpora trombotica trombocitopenica in pazienti trattati con clopidogrel, specialmente durante le prime settimane.

Raccomandazioni per il trattamento degli eventi trombotici

I pazienti con TE in caso di eventi trombotici arteriosi maggiori (infarto miocardico, stroke, TIA, embolia periferica) devono ricevere terapia standard.

I pazienti con TE che vanno incontro a fenomeni tromboembolici spontanei maggiori (trombosi delle vene addominali o delle vene prossimali degli arti, trombosi dei seni cavernosi cerebrali, embolia polmonare) devono ricevere terapia anticoagulante orale protratta, ad eccezione dei pazienti con precedenti episodi di sanguinamento clinicamente significativo. Sulla base dei dati disponibili, la durata ottimale della terapia anticoagulante orale non può essere raccomandata.

In questi pazienti la terapia per la riduzione della conta piastrinica deve essere iniziata prontamente allo scopo di ridurre il rischio trombotico.

I pazienti con TE che vanno incontro ad una trombosi venosa secondaria (indotta da immobilizzazione, chirurgia, trauma, catetere) e limitata agli arti devono essere trattati con terapia anticoagulante orale per un periodo limitato (3-6 mesi).

Nei pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante orale o in presenza di complicazioni secondarie alla terapia, in caso di trombosi venosa profonda deve essere considerato l'uso di un filtro cavale.

Bibliografia

- Antiplatelet Trialist's Collaboration. collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990;8:556-62.
- Griesshammer M, Gisslinger H, Grünewald M, Gütthner C, Musil N, Hehlmann R, et al. Hemorrhagic Complications in 444 patients with essential thrombocythemia (ET). *Blood* 1999;94 Suppl 1:18a[abstract].
- Jensen MK, de Nully Brown P, Thorsen S, Hasselbalch HC. Frequent occurrence of anticardiolipin antibodies, Factor V Leiden mutation, and perturbed endothelial function in chronic myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 2002;87:802-7.
- Koudstaal PJ, Koudstaal A. Neurologic and visual symptoms in ET: efficacy of low dose aspirin. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:365-70.
- Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, van Vliet HH. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22 Suppl :47-56.
- Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-Active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 39S-63S.
- Randi ML, Rossi C, Fabris F, Menapace L, Girolami A. Aspirin seems as effective as myelosuppressive agents in the prevention of rethrombosis in essential thrombocythemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:131-5.
- Ruggeri M, Castaman G, Rodeghiero F. Is ticlopidine a safe alternative to aspirin for management of myeloproliferative disorders? *Haematologica* 1993;78 Suppl 2:18-21.
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103:772-7.
- Van Genderen PJJ, Mukder PGH, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michies JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: Efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997; 97:179-84.

Raccomandazioni per il monitoraggio clinico-ematologico

ALBERTO GROSSI

U.O. di Ematologia, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

La trombocitemia essenziale (TE) è caratterizzata, rispetto alle altre malattie mieloproliferative croniche, da una minor tendenza alla progressione di malattia (per es. verso la mielofibrosi) e all'evoluzione verso la trasformazione leucemica.¹ Sebbene in uno studio di Tefferi et al.² nella fascia di età inferiore a 50 anni la sopravvivenza sia risultata simile a quella della popolazione di controllo comparabile per sesso ed età, alcuni studi hanno dimostrato una significativa riduzione della sopravvivenza rispetto alla popolazione di controllo, con un rischio = 4.17 in uno studio italiano.³ A questo va aggiunto la maggiore possibilità di complicanze trombotiche ed emorragiche legata all'età, a preesistenti patologie congenite ed acquisite, fattori di rischio cardiovascolare (ipercolesterolemia, fumo, diabete, mellito, uso di estroprogestinici), e l'entità dell'incremento delle piastrine. Nella stesura della linee guida, sulla base dell'evidenza derivata dalla letteratura esistente, questi elementi sono stati utilizzati per definire le classi di rischio dei pazienti, in relazione alla necessità di iniziare o meno un trattamento citoreducente.

Pazienti per i quali non esiste l'indicazione al trattamento di riduzione del numero delle piastrine

L'assenza dei criteri per un trattamento di riduzione delle piastrine alla diagnosi non elimina la necessità di un controllo periodico dei pazienti affetti da TE, perché le condizioni che determinano l'indicazione al trattamento potrebbero determinarsi nel tempo. Il Panel di esperti ha quindi concluso raccomandando che «quei pazienti che non sono sottoposti a terapia citoreducente devono essere esaminati ogni 3-4 mesi nel primo anno dalla diagnosi e in seguito ogni 6 mesi. Il monitoraggio periodico deve includere un esame completo emocromocitometrico con formula leucocitaria, la valutazione delle dimensioni spleniche, il rilievo di segni o sintomi di fenomeni tromboembolici maggiori o

minori o di episodi emorragici, la registrazione dell'assunzione di farmaci (antiaggreganti, estroprogestinici) e la rivalutazione del rischio cardiovascolare».

Pazienti per i quali esiste l'indicazione al trattamento di riduzione del numero delle piastrine

La necessità di un esame fisico del paziente e della registrazione di variazioni nell'assunzione di farmaci e dei fattori di rischio vascolare o di evenienze cliniche maggiori o minori si applica, ovviamente, anche ai pazienti per i quali esiste l'indicazione alla riduzione del numero delle piastrine.

L'utilizzazione dei farmaci citoreducenti può richiedere una preliminare valutazione per escludere motivi che ne controindichino l'impiego, e un monitoraggio periodico per valutarne l'efficacia ed i possibili effetti tossici definito sulle caratteristiche di attività dei farmaci e dei loro effetti collaterali. Questa cautela è particolarmente necessaria se vengono scelti per il trattamento l'interferone (IFN) o l'anagrelide.

L'uso di alcuni farmaci (in modo particolare gli alchilanti) è poi associato ad un aumento del rischio di evoluzione verso una leucemia acuta mieloide (LAM), quindi i segni clinici e gli elementi laboratoristici di tale trasformazione (come anche quella verso la mielofibrosi) vanno ricercati.

Interferone

L'insorgenza di patologie autoimmuni e di quelle psichiatriche è stata recentemente oggetto di due review.^{4,5} L'uso dell'interferone può essere associato allo sviluppo di autoanticorpi, può mettere in evidenza una condizione di autoimmunità subclinica o, infine, può determinare l'insorgenza di una patologia autoimmune *de novo* che può riguardare tiroide, sangue, tessuto connettivo, rene e vari altri organi. I disturbi della funzione tiroidea sono i più frequenti e si possono manifestare con ipo- o iper-

titroidismo, e i pazienti con preesistenti livelli di anticorpi antitoidi sono più suscettibili, come è da attendersi, allo sviluppo di un'alterata funzione.

Il trattamento con IFN può causare gravi sindromi neuropsichiatriche, inclusa la depressione con ideazione suicida, psicosi paranoide e stati confusionali (eventi riscontrabili anche in patologie con elevati livelli di IFN come il lupus eritematoso sistemico). Il meccanismo che sta alla base di queste manifestazioni è in gran parte ignoto, così come il trattamento più corretto da utilizzare per il loro controllo, a parte la riduzione della dose o la sospensione del farmaco.

Da queste considerazioni deriva la controindicazione all'uso dell'IFN per il controllo del numero delle piastrine nei pazienti con disturbi della tiroide e/o disordini mentali, e la raccomandazione di una valutazione anamnestica accurata nei pazienti candidati a questo tipo di trattamento. I segni e sintomi relativi all'insorgenza di questi effetti collaterali in corso di terapia dovranno essere rilevati nei periodici controlli, oltre al monitoraggio dell'inibizione dell'attività midollare (*in vitro* l'IFN inibisce la crescita di CFU-GEMM, CFU-Meg, BFU-E, CFU-GM)⁶ attraverso l'esame emocromocitometrico. Lo schema di controllo raccomandato dal Panel è riportato nella Tabella 1.

Anagrelide

La raccomandazione del Panel di utilizzare l'Anagrelide (un derivato imidazochinolinico, con attività antiaggregante piastrinica attraverso la sua attività di inibizione della fosfodiesterasi, a dosi più elevate rispetto a quelle necessarie per ridurre il numero delle piastrine) come farmaco di prima scelta, insieme all'IFN, nei pazienti fino a 40 anni e da 40 a 60 anni senza episodi maggiori tromboembolici e senza fattori di rischio (non ci sono studi che dimostrino la riduzione del rischio trombotico con l'assunzione di Anagrelide), deriva dal meccanismo di azione che verosimilmente interviene nella fase postmitotica della megacariocitopoiesi, inibendo la maturazione dei megacariociti (riduzione della ploidia, della stadio di maturazione, delle dimensioni cellulari).

L'assenza di tossicità a distanza in termini di possibile induzione di seconde neoplasie, in particolare di una LAM, rende il farmaco raccomandabile nei pazienti con una prevedibile lunga aspettanza di vita, ma il suo uso non è privo di effetti collaterali a breve termine, prevalentemente legati al suo effetto vasodilatatore e inotropo positivo (Tabella 2).

Quindi la raccomandazione del Panel è di non somministrare il farmaco a pazienti con malattie cardiovascolari di grado 4 (WHO) e di fare una valutazione della funzione cardiaca con ECG ed ecocardiogramma prima e durante il trattamento con Anagrelide. Dosi superiori a 3.5-4 mg/giorno sono da evitare per la possibile insorgenza di effetti collaterali. È importante sottoli-

Tabella 1. Frequenza del controllo delle piastrine e dell'emocromo nei pazienti trattati con IFN.

Primo mese	Settimanale
Secondo mese	Ogni 2 settimane
Dal secondo mese allo steady state	Mensile
Steady-state	Ogni 3-4 mesi

Tabella 2. Effetti collaterali dell'Anagrelide.

Cefalea
Tachicardia
Ritenzione idrica
Insufficienza cardiaca congestizia
Diarrea
Nausea
Dolore addominale

Tabella 3. Frequenza del controllo delle piastrine e dell'emocromo nei pazienti trattati con Anagrelide.

Primo mese di terapia	Settimanale
Secondo mese di terapia	Ogni 2 settimane
Dal secondo mese allo steady state	Mensile
Steady state	Ogni 3-4 mesi

neare al paziente la necessità di riferire al medico l'insorgenza di eventuali segni o sintomi che possono indicare una tossicità del farmaco.

In considerazione del fatto che c'è ancora incertezza sulla capacità del farmaco di ridurre il rischio di trombosi e sugli effetti collaterali che può indurre, il Panel raccomanda che l'uso del farmaco avvenga all'interno di un registro che tenga traccia della risposta e degli effetti collaterali.

La tossicità ematologica del farmaco è molto limitata e il monitoraggio (Tabella 3) ha soprattutto lo scopo di valutare l'efficacia del farmaco, anche se un modesto grado di anemia è talvolta osservabile come effetto collaterale tardivo.

Idrossiurea

L'Idrossiurea è probabilmente il più usato fra i farmaci impiegati per il controllo del numero delle piastrine e quello per il quale è stata dimostrata,⁷ la capacità di ridurre l'incidenza di episodi tromboembolici. Da questo deriva la raccomandazione del Panel al suo uso nei pazienti con fattori di rischio tromboembolico (o emorragico) nell'età compresa fra 40 e 60 anni.

Tabella 4. Frequenza del controllo delle piastrine e dell'emocromo nei pazienti trattati con Idrossiurea.

Primi 2 mesi di terapia	Ogni 2 settimane
Dal secondo mese allo steady state	Mensile
Allo steady state	Ogni 3 mesi

In genere la sua somministrazione non è associata ad effetti secondari significativi, anche se sono osservabili discromie delle unghie, talvolta manifestazioni cutanee eritematose e, raramente, ulcerazioni cutanee. Dato che inibisce la sintesi del DNA, attraverso il blocco della ribonucleasi riduttasi, è importante il monitoraggio della tossicità ematologica (Tabella 4). Un elemento che genera preoccupazione nel paziente è l'osservazione di una progressiva riduzione del numero degli eritrociti e un progressivo incremento del volume cellulare medio. Va sottolineato che queste alterazioni non si associano in genere ad una riduzione dell'emoglobina e quindi non costituiscono un'indicazione alla sospensione della terapia.

Altri farmaci

Il Panel non ha esposto raccomandazioni sul monitoraggio richiesto dall'impiego dei farmaci alchilanti (Busulfan, Pipobromano, Melphalan) o del P³².

La possibilità di somministrarli per breve periodo di tempo e il loro effetto terapeutico prolungato, anche dopo la sospensione (in particolare il busulfan) li rendono particolarmente utili nel trattamento di questi pazienti, e riducono la necessità di frequenti controlli degli esami di laboratorio. Va detto, però, che è importante assicurarsi dell'assunzione di dosi corrette, perché la loro mielotossicità non è rapidamente reversibile come quella dell'Idrossiurea e, in grado minore, quella dell'Interferone, quindi esiste il potenziale rischio di indurre ipo-aplasie prolungate per iperdosaggio.

Bibliografia

1. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Ribio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991;67:2658-63.
2. Tefferi A, Fonseca R, Pereira D, Hoagland C. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001;76:22-8.
3. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, Vaccarino A, Foli C, Gallone G, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *An Hematol* 1999;78:539-34.
4. Raanani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. *Acta Haematol* 2002;107:133-44.
5. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, et al. Interferon α (IFN- α) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2002;26:731-46.
6. Carlo-Stella C, Cazzola M, Gasner A. Effects of recombinant alpha and gamma interferons on the invitro growth of circulating hematopoietic progenitor cells (CFU-GEMM, CFU-Meg, BFU-E, CFU-GM) from patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 1987;70:1014-9.
7. Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 1992;92:69-76.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
9. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood* 2003;101:3749.

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti in età pediatrica e in gravidanza

TIZIANO BARBUI

Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

Pazienti in età pediatrica

La trombocitemia essenziale (TE) è una malattia mieloproliferativa cronica rara e si presenta tipicamente in età avanzata (età mediana intorno a 60 anni).¹ La sua incidenza sembra attualmente in aumento in rapporto al routinario uso dei contaglobuli elettronici e solo nel circa 5% dei casi, il rilievo riguarda l'età pediatrica.²

Le cause più frequenti di trombocitosi nei pazienti di età inferiore a 18 anni sono quelle secondarie ad infezioni, tumori, operazioni chirurgiche, condizioni di iposideremia, stati infiammatori. Nella nostra esperienza, su 301 casi di TE regolarmente seguiti presso i nostri ambulatori, solo otto sono i casi pediatrici (3% circa). Questi pazienti pongono particolari problematiche sia diagnostiche che terapeutiche. Una volta escluse le cause secondarie, la diagnosi di TE viene sostenuta anche per la persistenza nel tempo di elevati valori di piastrine (superiori a $500-600 \times 10^9/L$). Nei bambini si dovrà tenere conto di una possibile causa familiare di trombocitosi ed estendere le indagini nei genitori e/o fratelli.

In letteratura sono state riportate 13 famiglie nelle quali la trombocitosi è stata trasmessa con carattere dominante essendo stata trovata in almeno due membri di generazioni successive.¹ La patogenesi è stata correlata all'aumento della trombopoietina ematica conseguente ad una mutazione del rispettivo gene codificante per questa citochina. Le forme famigliari hanno una storia naturale più benigna di quelle sporadiche. In queste ultime, le complicazioni tromboemorragiche sono rilevabili in circa un terzo dei casi e sono meno frequenti che negli adulti o negli anziani. I pazienti a rischio non sono facilmente identificabili. Si è pensato che la determinazione dei tests di trombofilia in tutti i pazienti possa selezionare il gruppo a più alto rischio di eventi occlusivi.

La scelta di farmaci citoriduttivi è basata sul meccanismo d'azione che quindi privilegerebbe l'anagrelide o l'interferone per la assenza di possibilità mutagene e pertanto sarebbero più sicuri dell'idrossiurea (HU) che, dato il suo meccanismo d'azione (antimetabolita) potrebbe far

incrementare l'intrinseco rischio di leucemia della TE.³⁻⁵ I risultati disponibili nei giovani trattati per decenni con HU non sono però tali da doverne escludere l'uso neppure nei bambini.^{6,7} Viene sottolineato il fatto che anagrelide non è in commercio in Europa e l'EMA non ha ancora approvato il suo uso. Le informazioni attuali, su giovani con TE ai quali anagrelide è stata somministrata a lungo termine (mediana 10 anni) sono limitate ma è stata rilevata l'insorgenza di anemia nel 20% dei casi e, contrariamente alle aspettative, alcuni pazienti hanno ancora manifestato eventi vascolari maggiori.⁸

Raccomandazioni

La ricerca del Fattore V Leiden, della mutazione del fattore II, dei valori di antitrombina III, proteina C, proteina S, omocisteina o degli anticorpi antifosfolipidi, è raccomandata nei pazienti in età pediatrica solo nei casi in cui la storia di trombosi personale e/o familiare sia chiaramente dimostrabile.

La terapia con farmaci citoriduttivi è una indicazione poco frequente in questa età, dato il basso rischio vascolare. Terapia piastrino-riduttiva è raccomandata nei casi con trombosi maggiori (stroke, infarto del miocardio, TIA ricorrenti, occlusione dell'arteria retinica, tromboembolismo venoso).

I pazienti con disturbi microcircolatori dovrebbero essere esclusi da trattamenti citoriduttivi, potenzialmente tossici.

Pur in assenza di trombosi o emorragie severe, vi è indicazione all'uso di farmaci citoriduttivi quando i valori di piastrine sono estremamente elevati ($1000-2000 \times 10^9/L$) o qualora concomitano altri gravi fattori di rischio per trombosi, come si osserva nei rari casi di omocistinuria congenita o di dislipidemie severe genetiche e intrattabili.

La scelta del farmaco citoriduttivo nella TE è in generale incerta dato che non sono disponibili studi comparativi che abbiano valutato il rapporto rischio-beneficio relativo ai singoli farmaci.

Interferone o anagrelide sono i trattamenti raccomandati di prima scelta ove si intenda trattare un bambino con TE. HU è raccomandato come farmaco di seconda scelta se anagrelide o interferone non

sono tollerati, o risultano inefficaci. Viene auspicato che i casi trattati con anagrelide siano registrati in un programma di farmaco-sorveglianza inteso a valutarne la tossicità e l'efficacia.

Pazienti in gravidanza

Le informazioni riguardo il trattamento dei pazienti affetti da ET in gravidanza sono derivate da piccole serie retrospettive e non sono stati condotti studi controllati.⁹⁻¹²

L'Advisory Council (AC) di queste linee-guida ha raccolto 257 casi di gravide con ET che iniziavano la gravidanza con un valore medio di piastrine circolanti di 1.210.000/mmc. Dall'esame dei casi riportati emerge un ben documentato rischio di aborto e di altra patologia gravidica. La prevalenza di perdite fetali è stata calcolata intorno al 40% ed è pertanto 2-3 volte superiore a quella osservata nella popolazione generale. Come in quest'ultima, l'80% degli aborti avviene nelle prime 10 settimane. Le altre complicazioni comprendono la morte intrauterina (6%), nascita prematura (8%), preeclamsia (4%), ritardo di crescita fetale (4%).

Non è ben noto il meccanismo, ma sembra che le trombosi della placenta non siano l'unica causa patogenetica. Nelle perdite fetali precoci alcuni ammettono la responsabilità di anticorpi o di fattori citochinici di derivazione piastrinica.

La patologia gravidica non è in relazione al grado di trombocitemia. Durante la gravidanza il conteggio delle piastrine tende a ridursi (in media del 50%) rispetto all'inizio, e i motivi non sono stati ancora riconosciuti (le ipotesi sono un eccesso di estrogeni, l'inibizione della megacariocitopoiesi da parte di fattori placentari, anticorpi, consumo).

Il rischio di trombosi per la madre è basso se la storia precedente è negativa. A questa età e fuori dalla gravidanza l'incidenza di trombosi è di 1-2% pazienti/anno. Il PE suggerisce che l'uso di farmaci citoriduttivi debba essere limitato a donne gravide al alto rischio di trombosi con storia precedente o attuale di episodi trombo-emorragici maggiori o nei casi in cui viene evidenziata una storia significativa di trombosi familiare. In questa ultima evenienza può essere utile l'esecuzione dei test di trombofilia.

Raccomandazioni

Le donne gravide affette da ET sono candidate a terapia citoriduttiva quando vi è una storia di trombosi o sanguinamento maggiore e quando il numero delle piastrine è superiore a $1000 \times 10^9/L$ o quando sono documentati trombofilia o fattori di rischio cardiovascolare.

Il farmaco citoriduttivo per la TE in gravidanza è l'Interferone poiché si è sospettato un effetto teratogeno per HU e per l'anagrelide.

I test per la trombofilia non sono necessari per decidere la terapia profilattica anti-piastrinica eccet-

to nelle donne con una precedente storia di trombosi maggiori o con un precedente aborto.

La terapia anti-piastrinica è raccomandata nelle donne con sintomi microvascolari o con precedenti aborti (almeno uno).

Tutte le donne con una precedente trombosi dovrebbero ricevere eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche durante il terzo trimestre di gravidanza. La terapia anticoagulante orale (PT INR 2-3) dovrebbe essere proseguita per 6 settimane nel puerperio. Periodi più lunghi sono raccomandati nelle pazienti con trombofilia.

Le donne con un episodio trombotico durante la gravidanza (periferico, placentare) dovrebbero ricevere eparina a basso peso molecolare a dosi terapeutiche e terapia anticoagulante (INR 2-3) per almeno 6 settimane nel puerperio. Periodi più lunghi sono raccomandati nelle pazienti con trombofilia.

Bibliografia

1. Barbui T, Finazzi G. Thrombocytosis in Thrombosis and Hemorrhage 3rd edition. J Loscalzo, Al Schafer, editors. Lippincott Williams and Wilkins. 2003. p. 496-506.
2. Dror Y, Blanchette VS. Essential thrombocythaemia in children. Br J Haematol 1999;107:691-8.
3. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. Br J Haematol 1992; 103:772-7.
4. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 1990;8:556-62.
5. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulfan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol 2000;110:577-83.
6. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1132-6.
7. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. Blood 2003;101:3749.
8. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood 2001;97:863-6.
9. Griesshammer M, Bergmann L, Pearson TC. Fertility, pregnancy and the management of myeloproliferative disorders. In Myeloproliferative disorders. Baillieres Clin Haematol 1998;5:859-74.
10. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. Eur J Haematol 2001;66:152-9.
11. Shpilberg O, Shimon I, Sofer O, Dolitski M, Ben-Bassat I. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 1996;92:491-3.
12. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Copplestone A, Kerslake S, Buchanan N, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. Thromb Haemost 1997;77:39-43.