



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione  
Lombardia

XXXIX Corso di aggiornamento

# Alterazioni congenite ed acquisite della coagulazione

Focus su:

**“Gravidanza e Trombosi”**

Promosso da



FONDAZIONE  
INTERNAZIONALE  
MENARINI

## ABSTRACT BOOK

Milano, 21 - 22 novembre 2013

Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico

Aula Magna G.B. Candiani - Clinica Mangiagalli  
Via della Commenda, 12



## INDICE

<b>G.F. Gensini</b> Le nanotecnologie in medicina	pag. 1
<b>L. Iacoviello</b> Fattori di rischio genetici e acquisiti dell'ictus giovanile	pag. 7
<b>P. Bucciarelli</b> Rischio di trombosi e livelli plasmatici degli anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C E proteina S)	pag. 11
<b>R. Marcucci, G. Cioni, M. Pazzi</b> La gestione perioperatoria della terapia antitrombotica	pag. 17
<b>C.L. Balduini</b> Variazioni del conteggio delle piastrine in Italia: è necessario modificare gli intervalli di normalità?	pag. 27
<b>G. de Gaetano</b> Parole e sangue: un caso inusuale di sperimentazione clinica	pag. 32

---

Focus su “ <b>Gravidanza e Trombosi</b> ”
---

<b>V. De Stefano</b> Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis	pag. 41
<b>A. Ruffatti</b> Gravidanza e sindrome da anticorpi antifosfolipidi	pag. 52
<b>I. Cetin, F. Parisi, C. Personeni</b> Placentazione e coagulazione	pag. 56

<b>I. Martinelli</b> Obstetrical complications and placental thrombosis: which treatment?	pag. 61
<b>E. Somigliana</b> Procreazione medico assistita: rischio di trombosi e significato dei test di trombofilia	pag. 63
<hr/>	
<b>R. Abbate e G. Cioni</b> Aspirina in prevenzione primaria: luci ed ombre	pag. 66
<b>M.B. Donati, L. Iacoviello</b> D-Dimero, PAI, trombosi e tumori: nuove prospettive	pag. 72
<b>M. Emdin, M. Franzini, C. Passino, A. Paolicchi</b> Gamma GT: un nuovo marker di rischio cardiovascolare?	pag. 78
<b>S.M. Passamonti</b> Mutazione JAK2: un fattore di rischio di trombosi?	pag. 82
<b>D. Prisco, M.M. D'Elios, C. Cenci, L. Ciucciarelli, A.M. Cameli, C. Tamburini</b> Cardiovascular oncology: a new discipline inside internal medicine?	pag. 85
<b>A. Bonanni</b> Quando la gente diffida della scienza: opinione pubblica e divulgazione scientifica oggi	pag. 99

## Le Nanotecnologie in Medicina

Gian Franco Gensini

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, Firenze*

Le nanotecnologie rappresentano oggi un settore di punta della ricerca scientifica e tecnologica. Per nanotecnologia si intende lo studio e il controllo della materia alle dimensioni comprese fra 1 e 100 nanometri (nm). Tutti i nanomateriali sono pertanto quei materiali o dispositivi nei quali vi è almeno una componente funzionale con dimensioni comprese fra 1 e 100 nm, cioè fra 1 e 100 miliardesimi di metro (1). Per capire le caratteristiche peculiari dei nanomateriali, dobbiamo ricordare come, alle dimensioni nanometriche, avvengano fenomeni che sono in grado di conferire ai materiali proprietà fisiche, chimiche e biologiche uniche e completamente diverse da quelle della materia di base (2). L'aspetto più immediato è l'aumento della superficie di scambio rispetto al volume (e quindi alla massa); in tutti i fenomeni chimici in cui la superficie è il parametro di scambio principale è quindi possibile utilizzare meno massa, diminuendo così la contaminazione della sostanza su cui si va a operare. È possibile fare un semplice esempio: una sfera di raggio 1 mm ha una superficie di  $12.56 \text{ mm}^2$  e un volume pari a  $4.19 \text{ mm}^3$ ; una sfera di raggio 0.1 mm ha superficie pari a  $0.1256 \text{ mm}^2$  e volume  $0.00419 \text{ mm}^3$ . A fronte, pertanto, di una diminuzione geometrica di un ordine di grandezza, la superficie è diminuita di 100 volte e il volume (e quindi la massa) di 1000 volte. La diminuzione della massa ha un effetto notevole in quei fenomeni fisici in cui interagiscono sia forze di massa che forze dipendenti dalla superficie; in particolare, la riduzione spinta delle dimensioni consente di rendere trascurabili le forze di massa (ad es. il peso) rispetto alle altre forze in gioco. Pensiamo, ad esempio, alle particelle immerse in un fluido soggetto ad un campo gravitazionale: una pietra lasciata cadere in aria sarà soggetta alla forza peso e alle forze aerodinamiche che possiamo considerare proporzionali alla superficie; la pietra cadrà con una velocità piuttosto elevata e arriverà rapidamente a terra. Particelle della stessa pietra ridotta in polvere e lasciate cadere nelle stesse condizioni cadranno con una velocità molto bassa e quindi rimarranno in aria per tempi lunghi. Le particelle, infatti, godendo di una superficie proporzionalmente maggiore rispetto al volume (e alla massa), saranno soggette a forze aerodinamiche proporzionalmente maggiori rispetto alla forza peso. Un altro effetto importante riguarda le capacità

“dinamiche” associate alle piccole dimensioni: la frequenza di oscillazione di un sistema è dipendente da masse e rigidità, queste ultime associabili a sezioni, e quindi a superfici. La riduzione delle dimensioni comporta incrementi nelle frequenze di risonanza e, in generale, capacità di risposte rapide agli stimoli esterni. Questo fenomeno rende ragione del fatto che certi materiali, ridotti a scale nanometriche, possono improvvisamente mostrare proprietà differenti rispetto a quelle che esibiscono su scala macroscopica. Ad esempio, materiali opachi diventano trasparenti (rame); materiali inerti acquistano proprietà catalitiche (platino); sostanze stabili diventano combustibili (alluminio); alcuni solidi diventano liquidi a temperatura ambiente (oro); materiali isolanti diventano conduttori (silicio). Materiali come l'oro, chimicamente inerte su scale normali, può essere utilizzato come potente catalizzatore su scale nanometriche. Gran parte del fascino della nanotecnologia deriva da questi fenomeni unici, quantistici e di superficie, che la materia esibisce su scala nanometrica (3).

Se vogliamo ricostruire la “storia” delle nanotecnologie, dobbiamo risalire alla fine degli anni '50, e più precisamente al 1959, quando il fisico Richard Feynman, in una lezione, rimasta famosa, tenuta presso l'American Physical Society, ipotizzò che nel futuro si sarebbero realizzati nuovi prodotti operando direttamente sulla posizione degli atomi nella materia. Sintetizzò questa previsione con la celebre frase: "Nel piccolo c'è molto spazio". Dopo di lui, nel 1974, Norio Taniguchi, alla Tokyo Science University, per primo coniò il termine “Nanotecnologia”. Dopo l'invenzione del microscopio a forza atomica, nel 1986, in grado di acquisire immagini di superfici a livello atomico, e di manipolare i singoli atomi, i tempi di evoluzione delle Nanotecnologie si sono fatti sempre più veloci. Oggigiorno, infatti, nanoparticelle e materiali nanostrutturati sono utilizzati in molti oggetti e prodotti di uso comune: filtri solari, creme antisettiche e altri prodotti per la cura della pelle, pitture, detersivi e altri casalinghi, abiti. Ad esempio, nanoparticelle di sostanze organiche sono utilizzate per produrre tessuti traspiranti, ma perfettamente impermeabili e autopulenti

La Nanomedicina è una delle applicazioni più promettenti delle nanotecnologie. La nanomedicina comprende un'ampia serie di attività di ricerca che vanno dallo sviluppo di biosensori e altri nanomateriali con applicazioni biomediche, alla costruzione di nanovettori a scopo terapeutico e diagnostico. È evidente come la dimensione “nano” presenta notevoli vantaggi anche, e forse soprattutto, in campo biomedico e farmacologico, dove la riduzione dei volumi a beneficio delle superfici di

scambio, è in grado di migliorare in maniera sensibile le interazioni fra i nanomateriali e le cellule viventi. Se i nanomateriali sono sistemi le cui inedite proprietà scaturiscono dalla loro strutturazione a livello nanometrico, e i biomateriali combinano componenti del mondo biologico (proteine, DNA, ecc.) con componenti del mondo inorganico, i nano-biomateriali sono sistemi che accoppiano queste due caratteristiche producendo materiali altamente innovativi. Attualmente, le applicazioni della Nanomedicina riguardano lo sviluppo di nanoparticelle utilizzabili o per il trasporto di farmaci (“drug delivery”), o quali sistemi per la diagnostica per immagini (“imaging”) *in vivo*. È possibile anche produrre nano-biomateriali, con migliorate proprietà meccaniche e di biocompatibilità, da applicare per impianti biologici, quali quelli a scopo odontotecnico o di ricostruzione vascolare (4,5). Le nanotecnologie applicate alla medicina riguardano inoltre lo sviluppo dei cosiddetti “*lab-on-a-chip*” e altri tipi di Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), utilizzabili a scopo diagnostico. Analizziamo più in dettaglio alcune tipologie di prodotti:

***Lab-on-a-chip e bioMEMS:*** Con *lab-on-a-chip* (LOC) si indica un dispositivo che integra funzioni multiple su un singolo chip: è un “laboratorio in miniatura”, capace di trattare volumi di fluidi estremamente piccoli, inferiori all’ordine dei picolitri. Inizialmente i MEMS microfluidici sono stati utilizzati come valvole, pompe e sistemi per getto d’inchiostro. Oggi, grazie ad un tremendo sforzo nel campo della ricerca, siamo arrivati ad avere bioMEMS o bio-nanosistemi chiamati con termini diversi: biochip, bioMEMS, microarray, chip a DNA, cell-chip, micro-impianti. Un esempio fra tutti è rappresentato dalle nanoparticelle d’oro, che vengono altamente utilizzate in apparecchiature per analisi genetiche “high throughput”, senza la necessità di amplificazione tramite la “Reazione a Catena della Polimerasi” (PCR). La loro utilizzazione consente di ottenere un’elevata sensibilità diagnostica, paragonabile, se non superiore, a quella ottenibile con la PCR. Un’altra caratteristica dei sistemi microfluidici è il fatto che il flusso microfluidico è completamente di tipo laminare, cioè non ci sono turbolenze. Di conseguenza, non c’è pressoché alcun miscuglio fra correnti (flussi) vicini all’interno di un canale. Nel campo della biologia cellulare, questa così rara proprietà dei fluidi è stata sfruttata per studiare fenomeni biologici complessi, quali la motilità cellulare, la differenziazione di cellule staminali, la crescita degli assoni età. Una applicazione estrema (e particolarmente attuale e attraente) dei sistemi microfluidici alla Biomedicina sono i cosiddetti “*Organ-on-a-chip*”. Questi ultimi sono

delle colture cellulari tridimensionali, multi-canali, che simulano le attività, la meccanica e le risposte fisiologiche di interi organi e sistemi. In questi sistemi si è realizzata la convergenza dei LOC con la biologia cellulare, permettendo così lo studio della fisiologia umana in un contesto organo-specifico, con profonde applicazioni agli studi di systems biology e systems medicine. In un futuro non troppo lontano, gli “*Organ-on-a-chip*” sostituiranno gli animali di laboratorio nel processo di sviluppo di farmaci e negli studi di tossicità. Organi che sono stati efficacemente simulati attraverso sistemi microfluidici di questo genere sono il cuore, il polmone, il rene, le arterie e, in un vicino futuro, le masse tumorali (6).

***Nanoparticelle per drug delivery:*** Sono molte le ricerche sperimentali per la produzione e caratterizzazione di nanoparticelle che possano agire da vettori efficienti per il ‘drug delivery’, inteso come lo sviluppo di sistemi alternativi di distribuzione mirata dei farmaci nell’organismo. Ciò al fine di circoscrivere l’effetto biologico della terapia a una determinata tipologia di cellule, migliorandone l’efficacia e riducendone, nel contempo, la tossicità sistemica. Pertanto, i nanovettori rappresentano una delle alternative migliori per la somministrazione di medicinali ai malati cronici, che necessitano di trattamenti continuativi, solitamente ad alti dosaggi, che comportano spesso significativi effetti collaterali. A questo proposito, va sottolineato come vi sia grande interesse a sviluppare nuovi sistemi di “*nanodelivery*” per farmaci che sono già sul mercato, soprattutto farmaci antineoplastici. Un esempio è rappresentato dalle preparazioni liposomiali della doxorubicina, quali il Doxil®, indicato per il trattamento del carcinoma ovarico. Un altro esempio è l’Abraxane, un nanoformulato del paclitaxel, legato all’albumina, di recente approvato, in combinazione con gemcitabina, come trattamento di prima linea dei pazienti con tumore del pancreas in stadio avanzato.

Tra i possibili vettori da utilizzare per il drug delivery troviamo quelli realizzati con nanoparticelle di oro, di silice, di ossidi di ferro o di titanio, coniugati con dendrimeri o con peptidi e/o anticorpi che facilitano il riconoscimento del bersaglio molecolare verso il quale dirigersi. Tali sistemi mostrano grandi potenzialità per un impiego sia diagnostico che terapeutico. Se numerose sono le potenzialità delle nanoparticelle utilizzate per veicolare farmaci, ancora oggetto di studio sono altre problematiche legate all’uso di nanoparticelle su sistemi biologici. Un problema riguarda certamente la distribuzione delle nanoparticelle in un determinato tessuto in funzione della diversa perfusione tissutale. Ad esempio, quando nanoparticelle vengono usate come sistemi di drug delivery nel cancro, si sfrutta il cosiddetto fenomeno della EPR

(Enhanced Permeability and Retention): la maggior permeabilità della vascolatura tumorale favorisce una maggior penetrazione delle nanoparticelle nel tumore e, nel contempo, il particolare microambiente tumorale trattiene più a lungo il prodotto nanostrutturato all'interno della massa tumorale (7). Un altro punto oggetto di numerosi studi è la possibilità o meno delle nanoparticelle di essere inglobate, tramite un processo di endocitosi, all'interno delle cellule bersaglio. L'internalizzazione cellulare delle nanoparticelle è certamente favorita dalla funzionalizzazione delle particelle stesse con peptidi e anticorpi, un processo che viene attualmente sfruttato per facilitare il passaggio delle nanoparticelle veicolanti farmaci attraverso la barriera emato encefalica (BEE) (8). Tale possibilità sta aprendo la strada all'utilizzo delle nanoparticelle a scopo terapeutico per il trattamento di patologie (quali epilessie, demenze, certe forme di dolore) per le quali farmaci potenzialmente efficaci non trovano una possibile applicazione a causa della loro impossibilità di oltrepassare la BEE. Le caratteristiche dei nanoprodotto ne determinano anche una loro potenziale tossicità. Ciò ha portato la Comunità Europea ad adottare provvedimenti legislativi atti a definire (e quindi controllare) le potenziali tossicità dei nanoprodotto. Nel contempo, molte strategie chimiche si sono rivolte ad attenuare la tossicità dei nanoprodotto, ad esempio tramite il legame di residui chimici, come il polietilenglicole (PEG) alle particelle metalliche (9). Possiamo dire a questo punto che la nanomedicina è sempre più vicina. È probabile che entro i prossimi 3-5 anni verranno immessi sul mercato sistemi avanzati per la somministrazione mirata di farmaci, protesi mediche più resistenti e con migliorata biocompatibilità, che si aggiungeranno a nuovi e migliori sistemi di biomonitoraggio, non solo a livello ambientale, ma anche all'interno degli organismi viventi. Le applicazioni sono potenzialmente infinite.

### **Bibliografia:**

1. Commission Recommendation 2011/696/EU, OJ L 275, 20.10.2011.
2. Xia Y. et al., *Angew Chem Int Ed Engl*, 48: 60-103, 2009.
3. <http://www.nanolawreport.com/JulyCanadaReport.pdf>
4. Kim B. et al., *N Engl J Med* 363(25): 2434-2443, 2010.

5. Wagner V. et al., *Nat Biotechnol* 24(10): 1211-1217, 2006.
6. Young E.W.K., *Integr Biol*, 5: 1096-1109, 2013.
7. Fernandez-Fernandez A. et al., *Appl Biochem Biotechnol* 165(7-8): 1628-1651, 2011.
8. Alyaudtin R. N. et al., *J Drug Target* 9(3): 209-221, 2001.
9. Jokerst J. V. et al., *Nanomedicine (Lond)* 6(4): 715-728, 2011.

## **Fattori di Rischio Genetici e Acquisiti dell'Ictus Giovanile**

Licia Iacoviello

*Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale, Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli (IS)*

L'ictus, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori, è la terza causa più comune di morte nei Paesi industrializzati. L'ictus è la più importante causa di morbilità e disabilità a lungo termine sia in Europa sia in altre nazioni industrializzate. L'incidenza dell'ictus varia nelle diverse nazioni europee ed è compresa tra 100 e 200 per 100.000 abitanti per anno. Circa l'85 per cento degli ictus è di origine ischemica.

L'incidenza dell'IS aumenta esponenzialmente con l'età, tuttavia il ricovero di pazienti giovani con IS non è un'evenienza rara nelle neurologie e nelle "stroke unit". L'incidenza di ictus ischemico nei giovani varia tra 60 e 200 nuovi casi per anno per milione di abitanti, a seconda delle caratteristiche della popolazione, aumenta esponenzialmente con l'età ed è maggiore nei Paesi non-industrializzati e nelle popolazioni di colore. L'incidenza globale è di circa un episodio ogni 10.000 pazienti all'anno.

Le principali differenze tra ictus ischemici in giovani adulti e quelli che si verificano più avanti nel corso della vita, sono le cause con una predominanza di cause indeterminate (50% dei casi) o "altra causa", e una migliore prognosi.

L'aterosclerosi e la fibrillazione atriale, cause principali di ictus ischemico nelle persone anziane, sono molto meno frequenti nelle persone più giovani, dove invece è più rappresentata la dissecazione dei tronchi sovra-aortici, responsabile di circa il 20% dei casi di stroke ischemico in età giovanile e gli embolismi cardiaci (soprattutto associati a pervietà del forame ovale e ad aneurismi del setto atriale), responsabili di 1/5 dei casi.

Studi condotti in gemelli, famiglie e modelli animali evidenziano l'importanza del contributo genetico all'ictus ischemico, sebbene l'entità della predisposizione genetica sia incerto. Nei gemelli monozigoti è stato riportato un tasso di concordanza della malattia del 65% maggiore che nei gemelli dizigoti. Negli studi caso-controllo, una storia familiare di ictus aumenta il rischio di malattia di circa il 75%, soprattutto nei giovani. Stime di ereditabilità dello spessore intima-media (IMT), una misura sostitutiva di aterosclerosi subclinica, variano dal 30% al 60%, mentre

stime di ereditabilità di lesioni cerebrale della sostanza bianca, marker surrogato di malattia dei piccoli vasi cerebrali, variano dal 55% al 70%. Il nostro gruppo ha messo in evidenza come aplotipi del gene dell'interleuchina 1 e del fattore tissutale (TF) possano aumentare il rischio di malattia vascolare ischemica nel giovane sia a livello cerebrale che cardiaco.

D'altra parte i fattori di rischio modificabili contribuiscono a circa il 60% del rischio attribuibile di ictus, suggerendo che una parte significativa del rischio di ictus può essere spiegato da fattori non genetici. Nei pazienti giovani sono meno rappresentati fattori di rischio come il diabete e l'ipertensione ma più frequenti fattori di rischio come il fumo, contraccettivi orali, emicrania, sostanze stupefacenti, gravidanza o il puerperio, infezioni da HIV.

Nella patogenesi dello stroke ischemico giovanile sembra essere più importante l'interazione tra fattori di rischio di diversa natura, che singolarmente hanno un effetto molto piccolo, ma si potenziano sinergicamente quando sono co-presenti. Per esempio nelle giovani donne di età inferiore a 45 anni l'emicrania aumenta il rischio di stroke ischemico di circa tre volte e mezzo, ma se sono fumatrici il rischio aumenta di più di 9 volte, o di 7 volte se assumono contraccettivi orali. Altri studi indicano come polimorfismi del fattore V, dell'MTHFR e dell'apoE abbiano un'azione cumulativa sul rischio di ictus giovanile che sinergizza con fattori ambientali quali il fumo e l'ipertensione.

Lo studio IPSYS (Italian Project on Stroke in Young AdultS), coordinato dal Dr. Alessandro Pezzini dell'Università di Brescia, che coinvolge numerosi centri clinici neurologici in tutta Italia, si propone di raccogliere una casistica omogenea di ictus giovanili, con una numerosità adeguata e una standardizzazione delle procedure che permettano adeguate analisi epidemiologiche. Sotto la nostra supervisione del nostro gruppo, è stata creata una bio-banca di campioni ematici per la successiva estrazione del DNA.

### **Bibliografia essenziale:**

1. Pezzini A. Genetic determinants of juvenile stroke. *Thromb Res.* 2012 ;129(3):330-5.
2. Debette S, Metso T, Pezzini A, Abboud S, Metso A, Leys D, Bersano A, Louillet F, Caso V, Lamy C, Medeiros E, Samson Y, Grond-Ginsbach C, Engelter ST, Thijs V, Beretta S, Béjot Y,

- Sessa M, Lorenza Muiesan M, Amouyel P, Castellano M, Arveiler D, Tatlisumak T, Dallongeville J; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients (CADISP) Group. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011;123(14):1537-44.
3. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Dalla Volta G, Padovani A. The migraine-ischemic stroke relation in young adults. *Stroke Res Treat*. 2010;2011:304921.
  4. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Casoni F, Musolino R, Calabrò RS, Bovi P, Adami A, Delodovici ML, Del Zotto E, Rota LL, Rasura M, Del Sette M, Giossi A, Volonghi I, Zini A, Cerrato P, Costa P, Magoni M, Iacoviello L, Padovani A; Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the Italian project on stroke in young adults. *Stroke*. 2011; 42(1):17-21.
  5. de Gaetano M, Quacquareccio G, Pezzini A, Latella MC, DI Castelnuovo A, Del Zotto E, Padovani A, Lichy C, Grond-Ginsbach C, Gattone M, Giannuzzi P, Nowak M, Dorn J, Trevisan M, Donati MB, Iacoviello L. Tissue factor gene polymorphisms and haplotypes and the risk of ischemic vascular events: four studies and a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(9):1465-71.
  6. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Monastero R, Dalla Volta G, Archetti S, Zavarise P, Camarda C, Gasparotti R, Magoni M, Camarda R, Padovani A. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke*. 2007;38(12):3145-51.
  7. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Archetti S, Spezi R, Vergani V, Assanelli D, Caimi L, Padovani A. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2005;36(3):533-9.

8. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, Del Zotto E, Colombo M, Napoleone E, Amore C, D'Orazio A, Padovani A, de Gaetano G, Giannuzzi P, Donati MB; IGIGI Investigators. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):222-7.

## **Rischio di Trombosi e Livelli Plasmatici degli Anticoagulanti Naturali (Antitrombina, Proteina C E Proteina S)**

Paolo Bucciarelli

*Centro Emofilia e Trombosi "Angelo Bianchi Bonomi", Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

I deficit congeniti degli anticoagulanti naturali antitrombina (AT), proteina C (PC) e proteina S (PS) sono rari nella popolazione generale (prevalenza <1% complessivamente) e rappresentano un fattore di rischio noto di tromboembolismo venoso (TEV), con rischi relativi che variano da 5 a 50 a seconda del tipo di difetto, del disegno dello studio (caso-controllo di popolazione o di coorte su famiglie trombofiliche) e della selezione dei pazienti.<sup>1-4</sup> Generalmente la diagnosi di deficit di AT, PC e PS è basata su cut-off di laboratorio, costruiti prendendo come riferimento il 2,5° e il 97,5° percentile della distribuzione di tali proteine nella popolazione generale, che includono il 95% (cioè 2 deviazioni standard) di tale distribuzione. Nel nostro laboratorio il limite inferiore dei livelli plasmatici degli anticoagulanti naturali, corrispondente al 2,5° percentile della distribuzione di una popolazione sana di controllo, è pari a 81 IU/dL per l'AT, 70 UI/dL per la PC e 63 UI/dL per la PS (sia livelli funzionali che di antigeni della PS libera) ed è influenzato da vari fattori tra cui età, sesso e stato ormonale del soggetto.<sup>5</sup> Definire il rischio di TEV associato a deficit di AT, PC o PS sulla base di un cut-off di laboratorio non è realistico, poiché, come per tutte le variabili continue, la dicotomizzazione è inappropriata per stimare una relazione tra un predittore espresso su scala continua (in questo caso AT, PC o PS) e una variabile risposta (in questo caso TEV).<sup>6,7</sup> Infatti, individui con livelli plasmatici di AT, PC o PS appena al di sotto del cut-off di laboratorio (borderline) verrebbero posti sullo stesso livello di rischio di TEV rispetto a soggetti con livelli degli anticoagulanti naturali molto più bassi (ad es. 40-50%), tipici dei deficit eterozigoti. In passato, solo due studi hanno valutato l'esistenza di un gradiente di rischio di TEV associato ai livelli plasmatici di AT, PC e PS (effetto dose-risposta),<sup>1,8</sup> con risultati non univoci per tutti e tre gli anticoagulanti naturali, in parte per il tipo di disegno dello studio (come nello studio ARIC, dove è possibile ci sia stata una selezione di soggetti provenienti da famiglie con bassa penetranza del difetto) e in parte per la numerosità relativamente bassa del campione che non permette di ridurre in modo soddisfacente il problema legato all'aumento di varianza delle stime di rischio all'interno

di ciascuna categoria in caso di categorizzazione della variabile continua in più gruppi (come nello studio LETS, dove il gradiente di rischio è stato dimostrato per la PC, seppur con una certa incertezza statistica, in parte per l'AT ma non per la PS).

Recentemente, presso il nostro Centro è stato condotto uno studio caso-controllo su 1401 pazienti giunti all'Ambulatorio Trombosi per uno screening di trombofilia dal 1999 al 2009 dopo un primo episodio di TEV e 1847 controlli sani valutati nello stesso periodo, con lo scopo di stimare se il rischio di TEV associato a vari livelli di AT, PC e PS avesse un effetto dose-risposta e se tale rischio fosse aumentato anche in soggetti con livelli borderline degli anticoagulanti naturali.<sup>9</sup> A tutti sono stati misurati i livelli plasmatici di AT, PC e PS (per le ultime due sono stati esclusi i pazienti in terapia anticoagulante orale a lungo termine) e l'odds ratio è stato calcolato come stima del rischio di TEV in sei categorie di soggetti sulla base dei livelli plasmatici degli anticoagulanti naturali (>100, 86-100, 76-85, 61-75, 45-60 e <45 UI/dL), scelte in modo tale che il rischio di TEV potesse essere stimato anche nei soggetti con livelli borderline. Un effetto dose-risposta è stato osservato per tutti e tre gli anticoagulanti naturali (Tabella 1). In confronto a soggetti con livelli plasmatici di AT, PC o PS >100 UI/dL (gruppo di riferimento), l'odds ratio di TEV, aggiustato per età, sesso, body mass index e altri difetti trombofilici, è risultato essere circa 2 volte superiore nei soggetti con livelli borderline di AT (76-85 UI/dL), PC (61-75 UI/dL) e PS (61-75 UI/dL). Tale dato si è mantenuto restringendo l'analisi solo ai pazienti con TEV idiopatico, cioè non associato a chirurgia, fratture degli arti inferiori, immobilità prolungata, gravidanza, puerperio, o utilizzo di estroprogestinici [odds ratio aggiustato (IC 95%) pari a 1,93 (1,29 – 2,88), 2,30 (1,38 – 3,89) e 1,70 (1,03 – 2,83) in soggetti con livelli borderline di AT, PC e PS, rispettivamente]. Considerando solo soggetti con fattore V Leiden o mutazione G20210A del gene della protrombina, il rischio di TEV idiopatico associato a uno di questi due polimorfismi era da 2 a 3 volte più elevato in soggetti con livelli borderline di AT o PS rispetto a soggetti con lo stesso polimorfismo ma con livelli di AT o PS >100 UI/dL.

Questo studio dimostra che soggetti con livelli plasmatici borderline di AT, PC o PS hanno un rischio di TEV circa 2 volte più elevato. Tale rischio è inferiore rispetto a quello associato con livelli plasmatici molto più bassi degli anticoagulanti naturali ( $\leq 60$  UI/dL), ma è comunque da tenere in considerazione nella determinazione di un profilo di rischio personalizzato. A tale scopo, la determinazione in ogni individuo dei

livelli plasmatici di questi anticoagulanti naturali è molto migliore rispetto alla semplice definizione di un loro deficit sulla base di un cut-off di laboratorio.

**Tabella 1.** Rischio di TEV associato con diversi livelli plasmatici di AT, PC o PS

	N (%)		Odds ratio (IC95%)	Odds ratio <sub>adj</sub> (IC95%)*
	pazienti	controlli		
<b>Antitrombina (UI/dL)</b>				
> 100	569 (41)	807 (49)	1 (reference)	1 (reference)
86 - 100	648 (47)	739 (45)	1.24 (1.07 – 1.45)	1.31 (1.11 – 1.54)
<b>76 - 85</b>	<b>119 (9)</b>	<b>87 (5)</b>	<b>1.94 (1.44 – 2.61)</b>	<b>2.00 (1.44 – 2.78)</b>
61 - 75	22 (2)	7 (0.4)	4.46 (1.89 – 10.51)	4.77 (1.93 – 11.83)
45 - 60	9 (0.7)	2 (0.1)	6.38 (1.37 – 29.65)	7.74 (1.59 – 37.73)
< 45	4 (0.3)	0 (--)	---	---
<b>Proteina C (UI/dL)</b>				
> 100	537 (51)	929 (56)	1 (reference)	1 (reference)
86 - 100	281 (27)	444 (27)	1.10 (0.91 – 1.32)	1.13 (0.92 – 1.38)
76 - 85	129 (12)	197 (12)	1.13 (0.89 – 1.45)	1.21 (0.93 – 1.59)
<b>61 - 75</b>	<b>80 (8)</b>	<b>75 (5)</b>	<b>1.85 (1.32 – 2.57)</b>	<b>2.21 (1.54 – 3.18)</b>
45 - 60	10 (1)	3 (0.2)	5.77 (1.58 – 21.05)	5.35 (1.35 – 21.15)
< 45	6 (0.6)	0 (--)	---	---
<b>Proteina S (UI/dL)</b>				
> 100	586 (56)	985 (60)	1 (reference)	1 (reference)
86 - 100	245 (23)	400 (24)	1.03 (0.85 – 1.24)	1.17 (0.95 – 1.45)
76 - 85	97 (9)	150 (9)	1.09 (0.83 – 1.43)	1.22 (0.90 – 1.67)
<b>61 - 75</b>	<b>94 (9)</b>	<b>101 (6)</b>	<b>1.56 (1.16 – 2.11)</b>	<b>1.84 (1.31 – 2.59)</b>
45 - 60	12 (1)	4 (0.2)	5.04 (1.62 – 15.71)	6.14 (1.82 – 20.70)
< 45	16 (1.5)	4 (0.2)	6.72 (2.24 – 20.21)	7.43 (2.36 – 23.38)

Un paziente e 6 controlli con deficit di AT tipo II, 5 pazienti con deficit di PC tipo II, 1 paziente e 1 controllo con deficit di PS tipo II, e 182 controlli donne con estroprogestinici in corso sono stati esclusi dall'analisi.

I valori evidenziati in grassetto italiano identificano i soggetti con livelli borderline di AT, PC o PS

\*Odds ratio aggiustato per età, sesso, body mass index e trombofilia (tutti i difetti tranne quello in esame)

## **Bibliografia:**

1. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, van der Meer FJM, Colly LP, Trienekens PH, Poort SR, Reitsma PH, Vandenbrouke JP. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85:2756-2761.
2. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998;92:2353-2358.
3. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, Finazzi G, Baudo F, Quintavalla R, on behalf of the GIRTE (Italian Research Group on Inherited Thrombophilia). Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance. A multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1026-1033.
4. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-1231.
5. Franchi F, Biguzzi E, Martinelli I, Bucciarelli P, Palmucci C, D'Agostino S, Peyvandi F. Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status. *Thromb Res* 2013;132:e152-e157.
6. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomizing continuous variables. *BMJ* 2006; 332:1080.
7. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006; 25:127-141.

8. Folsom AR, Aleksic N, Wang L, Cushman M, Wu KK, White RH. Protein C, antithrombin and venous thromboembolism incidence. A prospective population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1018-1022-
9. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F, Mannucci PM, Martinelli I. Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1783-1791.

## La Gestione Perioperatoria della Terapia Antitrombotica

Rossella Marcucci, Gabriele Cioni, Maddalena Pazzi

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze*

### Terapia antiaggregante

Il rischio connesso alla sospensione della terapia antiaggregante in occasione dell'esecuzione di un intervento chirurgico nel paziente con cardiopatia ischemica è influenzato da numerosi fattori tra cui:

- quadro acuto o stabile della cardiopatia ischemica
- tempo intercorso dall'evento indice (sindrome coronarica acuta e/o impianto di *stent*)
- precedente impianto di *stent* (tipologia, numero, tecnica di impianto)
- sospensione di uno oppure di entrambi i farmaci antiaggreganti
- durata della sospensione del trattamento antiaggregante
- potenzialità pro-trombotica dell' intervento chirurgico

La quantificazione nel singolo paziente del rischio connesso alla sospensione della terapia antiaggregante è quindi un esercizio prognostico reso estremamente complesso dalla numerosità e dalle reciproche interazioni dei fattori coinvolti nonché dalla scarsità di trial randomizzati sull'argomento essendo l'evidenza disponibile quasi esclusivamente basata su studi osservazionali, registri o analisi post-hoc di studi randomizzati per altro fine.

In una metanalisi condotta su oltre 50.000 pazienti con cardiopatia ischemica arruolati in 6 studi clinici, Biondi-Zoccai e coll. hanno evidenziato che il rischio di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) triplica con la sospensione dell'aspirina. Tale effetto era più evidente nei pazienti sottoposti a precedente impianto di *stent* medicato [relative risk (RR)=89.78,  $p<0.0001$ ] ma rimaneva significativo anche nei pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica indipendentemente dalla presenza di *stent* (RR1.82,  $p<0.0001$ ) e nei pazienti candidati a by-pass aorto-coronarico – BPAC – (RR 2.4,  $p<0.002$ ). Il rischio specificamente connesso alla sospensione dell'aspirina in pazienti candidati a chirurgia elettiva è stato valutato in un *trial* randomizzato. Lo studio, decisamente sottodimensionato rispetto all'*end-point* clinico (220 pazienti), ha comunque evidenziato un'incidenza significativamente più elevata di eventi cardiaci maggiori (infarto, aritmie severe, arresto cardiaco, morte

cardiovascolare) nei primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con aspirina (9.0 vs 1.8%,  $p=0.02$ ). La sospensione del trattamento con aspirina in prevenzione secondaria di pazienti vasculopatici è stata anche associata ad un aumentato rischio di *stroke* ischemico nelle quattro settimane successive alla sospensione. E' possibile che l'aumento di eventi avversi osservato dopo sospensione di aspirina sia, almeno in parte, riconducibile ad un effetto '*rebound*' della sospensione del farmaco (aumento dell'attività del trombossano A2, inibizione dei sistemi fibrinolitici).

Il rischio connesso alla sospensione di clopidogrel nel paziente con sindrome coronarica acuta trattato conservativamente è stato valutato in uno studio retrospettivo su 1568 pazienti arruolati nel "Department of Veterans Affairs Veterans Health Administration Cardiac Care Follow-up Clinical Study". Gli Autori hanno osservato un aumentato rischio di morte e infarto dopo la sospensione del farmaco con un *clustering* degli eventi nei primi 90 giorni dopo la sospensione (60.8, 21.3 e 9.7% degli eventi nell'intervallo 0-90, 91-180 e 181-270 giorni dalla sospensione). Tale aumentato rischio era presente anche nei pazienti che sospendevano il clopidogrel oltre 9 mesi dal ricovero per sindrome coronarica acuta.

Nel paziente portatore di *stent* la sospensione della terapia antiaggregante implica un rischio aggiuntivo rispetto alla situazione precedentemente descritta: la trombosi dello *stent*. Tale aspetto ha acquisito particolare rilevanza negli ultimi anni con l'avvento e la successiva sempre maggiore diffusione degli *stent* a rilascio di farmaco (*drug eluting stent* - DES). In effetti i primi studi sui predittori di trombosi di DES dimostravano una stretta relazione tra sospensione della doppia antiaggregazione e trombosi dello *stent* ad un anno ed oltre dall'impianto. Tuttavia la maggior parte dei dati sull'impatto prognostico della sospensione della doppia antiaggregazione sulla trombosi di *stent* derivano da studi di tipo osservazionale o retrospettivo, nei quali la larga maggioranza delle sospensioni era non programmata e causata in oltre il 70% dei casi da eventi emorragici o dalla necessità di eseguire interventi chirurgici, spesso per neoplasia. In questi casi è difficile distinguere tra un'effettiva relazione causa-effetto e una semplice associazione statistica in cui la sospensione della doppia antiaggregazione è solo l'epifenomeno associato ad una serie di fattori pro-trombotici (emorragie, trasfusioni, intervento chirurgico, neoplasie) reale causa della trombosi di *stent*. Al contrario, negli studi in cui la sospensione della doppia antiaggregazione è stata programmata per protocollo 3 o 6 mesi dopo impianto di *stent* a rilascio di sirolimus o paclitaxel anziché indotta da un evento

intercorrente l'incidenza di trombosi tardiva di stent è risultata dello 0.3-0.4%/ anno, ovvero circa 10 volte più bassa rispetto agli studi osservazionali che hanno valutato l'impatto della sospensione non programmata. Inoltre questi stessi studi osservazionali indicano che il rischio trombotico è massimo quando la sospensione del trattamento antiaggregante avviene nei primi 30 giorni dall'impianto dello *stent* (sia esso metallico che a rilascio di farmaco) con una prevalenza che in alcune casistiche raggiunge anche il 10% dei casi e con un aumento del rischio relativo rispetto alla non sospensione di oltre 4 volte [hazard ratio (HR)=4.5, confidence interval (CI)=2.0-10.4, p<0.001]. Nel caso di DES di prima generazione (a rilascio di sirolimus o paclitaxel) il rischio di trombosi di *stent* legato alla sospensione della doppia terapia antiaggregante è ancora significativamente aumentato tra 30 e 180 giorni ma la sospensione di solo clopidogrel sembra correlata con la trombosi di *stent* solo in alcuni studi (HR 2.4, CI 1.2-4.9, p=0.01) mentre in altri il rischio sembra limitato ai casi in cui la sospensione riguarda entrambi gli antiaggreganti. Nella casistica di Eisenberg e coll., l'intervallo temporale mediano tra sospensione del solo clopidogrel ed evento trombotico è risultato superiore a 90 giorni. Al contrario, nel caso di sospensione simultanea di entrambi gli antiaggreganti l'intervallo mediano tra sospensione ed evento avverso è risultato di soli 10 giorni con il 30% degli eventi entro 5 giorni. Oltre i 180 giorni dall'impianto di DES la sospensione di solo clopidogrel non sembra incrementare significativamente il rischio di eventi avversi (HR 1.7, CI 0.9-3.1, p=NS), ad eccezione forse dello *stent* a rilascio di paclitaxel.

Probabilmente la rilevanza della sospensione della terapia antiaggregante dopo i primi 30 giorni dall'impianto di *stent* si è ridotta ulteriormente con l'utilizzo di *stent* medicati di nuova generazione all'everolimus o allo zotarolimus che mostrano una minore tendenza alla trombosi tardiva. In un recente studio osservazionale su 1.622 pazienti in cui era stato impiantato uno *stent* medicato di seconda generazione nel 55% dei casi, la sospensione della doppia antiaggregazione dopo i primi 30 giorni dall'impianto, soprattutto se limitata al solo clopidogrel, non aumentava significativamente il rischio di eventi avversi (HR 1.29, CI 0.31-5.34, p=0.725). La rivisitazione retrospettiva dei principali trial XIENCE includenti oltre 13.000 pazienti non ha evidenziato un significativo incremento del rischio trombotico nei pazienti che interrompevano la doppia antiaggregazione dopo i primi 3 mesi dall'impianto di uno *stent* a rilascio di everolimus. Stessi risultati per una simile metanalisi su oltre 10.000 pazienti degli studi XIENCE e SPIRIT.

Analogamente, una *pooled patient-level* analisi su oltre 5.000 pazienti arruolati in studi randomizzati e osservazionali sottoposti ad impianto di *stent* a rilascio di zotarolimus non ha mostrato un significativo incremento di trombosi di *stent* nei pazienti che sospendevano la doppia antiaggregazione dopo 1 solo mese dall'impianto. Sulla base di questi dati gli *stents* a rilascio di everolimus e zotarolimus hanno ottenuto una revisione del marchio CE per la sospensione della doppia antiaggregazione dopo rispettivamente 3 mesi ed 1 mese dall'impianto. Riassumendo, il rischio di eventi avversi ischemici correlati alla sospensione della terapia antiaggregante è molto elevato nei pazienti sottoposti a impianto di *stent* da meno di trenta giorni e, oltre questo intervallo temporale, nei casi in cui vengano sospesi entrambi i farmaci antiaggreganti. La sospensione del solo inibitore P2Y<sub>12</sub> tra 30 e 180 giorni comporta un rischio elevato nei pazienti portatori di *stent* medicato, soprattutto se di prima generazione. Dopo 180 giorni dall'impianto di *stent* la sospensione dell'inibitore P2Y<sub>12</sub> non comporta rischi significativi ad eccezione, verosimilmente, di particolari situazioni anatomiche (ad es. *stents* medicati multipli, in *overlapping*, su biforcazioni o piccoli vasi) o di *stent* medicati a rilascio di paclitaxel. Elevato, anche se in genere sottostimato, il rischio legato alla sospensione della terapia antiaggregante entro l'anno da un episodio di sindrome coronarica acuta trattata conservativamente.

Premesso che una terapia antiaggregante non può essere sostituita da una terapia anticoagulante (es. eparina [sottocute (s.c.) o endovenosa (e.v.)] La semplice sospensione sistematica della terapia antiaggregante può esporre i pazienti ad eventi trombotici, mentre continuare routinariamente i farmaci antiaggreganti può esporre i pazienti ad un rischio emorragico non necessario. Prima di tutto è opportuno valutare accuratamente l'effettiva indicazione alla duplice terapia antiaggregante nel momento in cui viene programmata la procedura di impianto. Con l'eccezione di neurochirurgia intracranica e prostatectomia trans-uretrale, in cui sono riportati sanguinamenti fatali associati all'assunzione di aspirina, basse dosi di aspirina durante qualsiasi tipo di chirurgia sembrano aumentare solo quantitativamente i sanguinamenti, e non sempre in modo significativo, senza modificarli nella tipologia, e, pertanto, senza renderli a più alto rischio. Indicazioni non sindacabili alla duplice terapia antiaggregante che non ne permettono una sua sospensione poiché il rischio trombotico della patologia di base giustifica l'incremento del rischio emorragico connesso all'esecuzione

dell'impianto con la duplice terapia antiaggregante in atto sono rappresentate dalle seguenti condizioni cliniche:

- 1) Entro 12 mesi da una sindrome coronarica acuta indipendentemente dal trattamento eseguito
- 2) Entro 6-12 mesi dall'impianto coronarico di uno *stent* medicato, inclusi gli *stents* bio-riassorbibili
- 3) Entro 1 mese dall'impianto coronarico di un BMS o da un'angioplastica con solo pallone, inclusi i palloni a rilascio di farmaco
- 4) Entro 1 mese dall'impianto di uno *stent* a livello carotideo, renale, periferico o una procedura di impianto trans-catetere di valvola aortica (TAVI), chiusura percutanea dell'auricola sinistra, di forame ovale pervio (PFO) o altro difetto del setto inter-atriale (DIA), impianto di endoprotesi aortica o interventi percutanei similari con impianto endovascolare di dispositivi metallici.

Fuori dalle elencate condizioni, la duplice terapia antiaggregante può essere sospesa con un accettabile rischio di ricorrenza di eventi ischemici al fine di ridurre le complicanze emorragiche connesse all'impianto. Il clopidogrel dovrà in questi casi essere sospeso 5 giorni prima dell'impianto, mentre l'aspirina continuata indefinitamente. Potrà essere considerato l'utilizzo di test di funzionalità piastrinica al fine di accorciare l'attesa all'intervento. La duplice terapia antiaggregante potrà essere ripresa 48 ore, controllando l'avvenuta emostasi e salvo complicanze.

Il protocollo di '*bridging therapy*' ('terapia ponte') con inibitori dei recettori piastrinici GPIIb/IIIa con breve emivita per via endovenosa è riservato a pazienti ad alto rischio di trombosi dello *stent*, per i quali l'operatore richieda la sospensione della duplice terapia antiaggregante a causa di un inaccettabile rischio emorragico. Savonitto et al. hanno realizzato uno studio prospettico di fattibilità basato su 60 pazienti portatori di *stent* medicato, ritenuti ad alto rischio di trombosi di *stent* e candidati ad interventi di chirurgia maggiore o chirurgia oftalmologica. I pazienti sono stati sottoposti al protocollo che prevedeva la somministrazione di tirofiban fino a 4 ore prima dell'intervento e ripresa 2 ore dopo l'intervento. La terapia ponte non è stata associata ad alcun evento avverso, definito come morte, infarto, trombosi di *stent* e re-intervento legato a sanguinamento. Sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI si sono verificati in 2 pazienti, mentre 3 hanno presentato un sanguinamento minore.

## **Terapia anticoagulante orale**

La gestione periprocedurale dei pazienti che stanno assumendo una terapia anticoagulante orale si basa su:

- 1) Valutazione del rischio TROMBOEMBOLICO
- 2) Valutazione del rischio di SANGUINAMENTO peri-procedurale.

La risposta a queste domande consente di decidere se la terapia può/deve essere interrotta nel periodo peri-procedurale e se una terapia ‘ponte’ a sostituzione è o meno indicata. Attualmente, non esistono schemi di stratificazione del rischio, validati da studi ad hoc, per separare i pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K in strati di rischio per il tromboembolismo ed il sanguinamento. Di conseguenza, molte indicazioni sono basate su evidenze indirette ed indicazioni di consenso tra esperti.

### 1) Rischio TROMBOEMBOLICO

Le tre principali indicazioni cliniche per l’assunzione degli antagonisti della vitamina K sono: a) protesi valvolari cardiache; b) FA; c) tromboembolismo venoso (TEV). Il rischio di complicanza tromboembolica legata alla sospensione della terapia è molto diverso in un paziente con protesi valvolare meccanica mitralica (magari complicata da FA), rispetto ad un paziente con una pregressa trombosi venosa verificata più di 6 mesi prima. Ancora, diverso è il rischio del paziente fibrillante con un profilo CHADS<sub>2</sub> elevato (es, perché diabetico e con storia di pregresso ictus) rispetto ad un paziente con un profilo CHADS<sub>2</sub> 1-2 (che non comprenda una storia di pregresso ictus). Una proposta di classificazione sulla base del rischio – mutuata dalle linee guida sulla terapia antitrombotica 2012 dell’American College of Chest Physicians – distingue tre classi di rischio: ALTO (rischio annuale di evento tromboembolico >10%); MODERATO (5-10% rischio annuale di tromboembolismo); BASSO (rischio annuale di evento tromboembolico <5%) (Tabella 3). Un limite di questo schema – come di tutti i tentativi di semplificazione – è il fatto che alcuni elementi peculiari al singolo paziente non siano inclusi e possano far percepire al clinico il rischio trombotico diverso rispetto a questo schema. Ad esempio, un profilo CHADS<sub>2</sub> legato ad una storia di pregresso ictus oppure una storia di tromboembolismo venoso non recente ma grave (es. embolia polmonare massiva).

Un punto essenziale nella gestione di questi pazienti è che deve essere programmata una gestione integrata tra il paziente, un clinico

esperto nella gestione delle terapie antitrombotiche e il medico che esegue la procedura. Il paziente dovrebbe essere informato e condividere la scelta e ricevere un programma dettagliato sulle modalità di interruzione della terapia ed (eventualmente) di sostituzione con altre terapie.

In generale, la questione principale riguarda la decisione, in un paziente in terapia anticoagulante orale, di applicare o meno la cosiddetta '*bridging therapy*', per minimizzare il rischio tromboembolico nei pazienti ad alto rischio ed il rischio emorragico dopo procedure ad alto rischio di sanguinamento. Il primo punto da ricordare è che, nonostante l'uso di una terapia sostitutiva dell'anticoagulazione nelle procedure ad alto rischio sia considerata un trattamento standard, si tratta di una procedura valutata in due soli *trials* randomizzati controllati e rimane quindi oggetto di controversia. Essa si basa sull'interruzione dell'antagonista della vitamina K e sulla sua sostituzione con eparina a basso peso molecolare (bpm), sospesa prima della procedura (12-24 ore) e reintrodotta successivamente (24-48 ore).

Per la maggior parte delle procedure, la ripresa degli antagonisti della vitamina K è possibile la sera del giorno successivo. Uno studio prospettico su 650 pazienti ha dimostrato che il tempo medio per riottenere un INR in *range* dopo ripresa del warfarin è di  $5.1 \pm 1.1$  giorni. Uno studio ha verificato la strategia di reintroduzione del warfarin con un dosaggio raddoppiato nei primi due giorni di ripresa della terapia, con un tempo medio per riottenere un  $\text{INR} > 2.0$  di 4.6 giorni.

### **'Bridging therapy'**

Oltre alla decisione se applicare o meno la '*bridging therapy*', una questione rilevante è valutare il 'tipo' di '*bridging therapy*' da applicare. Infatti, sono stati studiati tre regimi diversi: 1) '*bridging therapy*' ad ALTO dosaggio (equivalente al dosaggio impiegato nella terapia del TEV): inserimento di eparina a bpm a dosaggio anticoagulante: es. enoxaparina 1 mg/kg 2 volte al giorno; dalteparina 100 IU/Kg 2 volte al giorno; 2) '*bridging therapy*' a BASSO dosaggio (equivalente al dosaggio impiegato nella profilassi del TEV): es. enoxaparina 40 mg al giorno; dalteparina 5000 IU al giorno; 3) '*bridging therapy*' a dosaggio INTERMEDIO (pari a 70 unità anti FXa/Kg 2 volte al giorno).

Questa ultima modalità – '*bridging therapy*' a dosaggio INTERMEDIO – è stata validata in uno studio italiano su 1262 pazienti, in cui ne è stata dimostrata la fattibilità, sicurezza ed efficacia: i dati non sono, tuttavia, conclusivi per i pazienti ad alto rischio trombo embolico con protesi valvolari meccaniche, poco rappresentati nello studio (15%).

## **Bibliografia di Riferimento:**

1. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.
2. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the peri-operative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104:305-12.
3. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-9.
4. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
6. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
7. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011;107:186-94.
8. Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745-54.
9. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-42.

10. Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, et al. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1333-9.
11. Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B, et al; Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE); Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). [Coronary stenting and surgery: perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing surgery after coronary stent implantation]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012;13:528-51.
12. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
13. Savonitto S, Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-91.
14. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al.; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-74.
15. Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2008;83:639-45.
16. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-26.
17. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin

K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-9.

18. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-98S.
19. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.
20. Larson BJ , Zumberg MS , Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Ches* 2005;127:922-7.
21. Steib A, Barre J, Mertes M, et al. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? *J Thromb Haemost* 2010;8:499-503.
22. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al.; Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized low molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920-7.

## **Variazioni del conteggio delle piastrine in Italia: è necessario modificare gli intervalli di normalità?**

Carlo L. Balduini

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pavia-Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Sino alla metà degli anni 50 del secolo scorso il conteggio delle piastrine del sangue periferico veniva effettuato con tecniche lunghe ed indaginose ed i valori di normalità di questo parametro erano oggetto di discussione. Con la tecnica indiretta, che calcola il numero delle piastrine il funzione del rapporto piastrine/globuli rossi sugli strisci di sangue periferico, il limite inferiore del range di normalità variava da 130 a 500  $\times 10^9$  piastrine/L, quello superiore da 350 a 900  $\times 10^9$ /L. Con il conteggio diretto al microscopio in camera di Neubauer il limite inferiore oscillava invece tra 140 e 273  $\times 10^9$ /L, quello superiore tra 340 e 545  $\times 10^9$ /L.<sup>1</sup> L'ampia variabilità derivava non solo dalla imprecisione delle metodiche utilizzate ma anche dal fatto che tutti gli studi per l'individuazione dei valori di riferimento utilizzavano poche decine di soggetti sani, per lo più giovani.

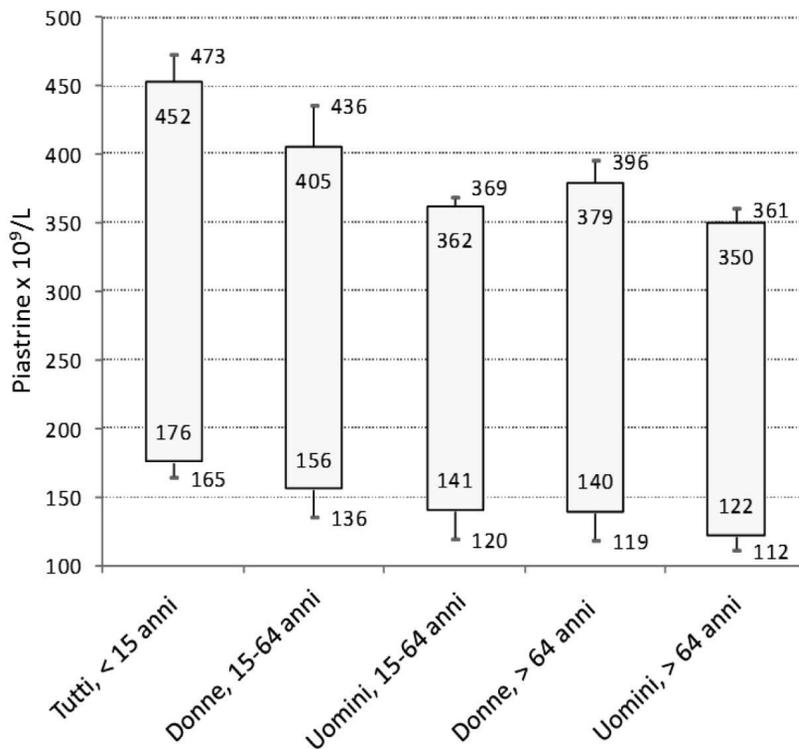
Nel 1953 l'ingegnere Wallas Coulter brevettava negli Stati Uniti uno strumento elettrico in grado di contare particelle in sospensione e poco dopo iniziava la produzione industriale di strumenti "automatici" per il conteggio delle cellule del sangue. Negli anni 80 venivano proposti i valori di normalità del conteggio piastrinico con questa metodica, che risultavano compresi tra 150 e 400 o 450  $\times 10^9$ /L. Anche in questo caso la "normalità" veniva definita dallo studio di campioni limitati di adulti sani (alcune centinaia di soggetti), con poca attenzione alla loro età ed al loro sesso.<sup>2,3</sup>

La quasi totalità dei laboratori d'analisi dei paesi occidentali fa ancor'oggi riferimento a questi valori anche se nel frattempo numerose evidenze hanno messo in dubbio la loro correttezza. Già sul finire dello scorso secolo infatti lo studio preoperatorio di 447 soggetti evidenziava conteggi piastrinici più elevati nel sesso femminile rispetto a quello maschile e nei bambini rispetto agli adulti.<sup>4</sup> Nel 2006, un ampio studio delle popolazioni americane di età compresa tra 17 ed 80 anni non solo confermava un numero di piastrine più elevato nelle donne e nei giovani, ma osservava anche variazioni legate all'origine etnica delle popolazioni.<sup>5</sup> L'influenza di età, sesso e origine etnica veniva

successivamente confermata da altri ampi lavori,<sup>6-9</sup> rendendo non più credibile un unico intervallo di normalità che non tenga conto di queste variabili.

Uno studio molto recente ha posto rimedio al problema per la popolazione italiana esaminando in dettaglio il variare del conteggio piastrinico in relazione ad età, sesso ed origine geografica in 40978 abitanti di 7 ben definite aree geografiche italiane distribuite nel nord, centro e sud del paese, oltre che in Sardegna.<sup>10</sup> Molto importante è risultata l'influenza dell'età (riduzione media di oltre  $100 \times 10^9$  piastrine/L nella vecchiaia estrema rispetto alla prima infanzia), meno rilevante quella legata al sesso (conteggio piastrinico medio nella donna maggiore di  $24 \times 10^9$ /L rispetto all'uomo) ed all'origine geografica (differenza di  $50 \times 10^9$  piastrine /L tra le zone con maggiore e minore concentrazione piastrinica media). La figura riportata sotto descrive i nuovi intervalli di normalità scaturiti dallo studio. Per facilitarne l'applicazione clinica, sono state identificate solo tre classi di età e la distinzione per sesso è suggerita solo per adulti ed anziani.

Non è al momento noto se il nuovo range sia applicabile ad altre popolazioni, anche se i pochi dati disponibili sembrano indicare la sua appropriatezza per le popolazioni di origine caucasica, ma non per quelle della Cina, dell'Iran, dei Caraibi e di molte aree africane. Un interessante quesito aperto è la definizione dei meccanismi fisiologici della variabilità del conteggio piastrinico correlata al sesso ed all'età. Studi recenti hanno invece cominciato a chiarire le determinanti genetiche della variabilità interindividuale.<sup>11</sup>



**Figura. Intervalli di normalità del conteggio piastrinico nella popolazione italiana in funzione di sesso ed età.**

I numeri all'interno dei rettangoli indicano il range di normalità nell'intera popolazione, quelli al di fuori dei rettangoli identificano un "range esteso" che tiene conto della variabilità massima degli intervalli in funzione dell'area geografica. I valori che sono al di fuori del range di normalità ma sono ancora compresi nel "range esteso" possono essere espressione di una patologia così come possono derivare dalla fisiologica variabilità inter-individuale. Identificano cioè soggetti meritevoli di approfondimento diagnostico ed attento follow-up clinico.

## **Bibliografia:**

1. Sloan AW. The normal platelet count in man. *J Clin Path* 1951;4:37-46.
2. Giles C (1981) The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981;48:31-7.
3. Dacie JV, Lewis SM (1991) *Practical Haematology*, 7th Edition. London: Churchill Livingstone. 668 p.
4. Graham SS, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987;87:365-9.
5. Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16:123-30.
6. Zeh C, Amornkul PN, Inzaule S, et al. Population-based biochemistry, immunologic and hematological reference values for adolescents and young adults in a rural population in Western Kenya. *PLoS One* 2011;6:e21040.
7. Biino G, Balduini CL, Casula L, et al. Analysis of 12,517 inhabitants of a Sardinian geographic isolate reveals that predispositions to thrombocytopenia and thrombocytosis are inherited traits. *Haematologica* 2011;96:96-101.
8. Biino G, Gasparini P, D'Adamo P, et al. Influence of age, sex and ethnicity on platelet count in five Italian geographic isolates: mild thrombocytopenia may be physiological. *Br J Haematol* 2012;157:384-7.
9. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, et al. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica* 2011;96:1180-8.
10. Biino G, Santimone I, Minelli C, et al. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PLoS One* 2013;8:e54289.

11. Qayyum R, Snively BM, Ziv E, Nalls MA, Liu Y, et al. A meta-analysis and genome-wide association study of platelet count and mean platelet volume in african americans. *PLoS Genet* 2012;8: e1002491.

## **Parole e Sangue: Un Caso Inusuale di Sperimentazione Clinica**

Giovanni de Gaetano

*Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli (Isernia)*

---

«Canto XIII, ove tratta de l'essenzia del secondo girone ch'è nel settimo circolo, dove punisce coloro ch'ebbero contra sé medesimi violenta mano....»

(Anonimo commentatore dantesco del XIV secolo)

Questa relazione sarà una lettura e un commento della prima parte del canto XIII dell'Inferno dantesco (versi 1-78).

Per comodità, accludo qui di seguito, un commento “classico” del testo (derivato da internet), che potrà essere utile per riportare alla memoria questo famoso episodio della Divina Commedia.

Riporto anche il testo del canto dantesco e, per confronto, il brano del III canto dell'Eneide di Virgilio, al quale Dante fa riferimento. Non sarà difficile notare la profonda differenza tra i due brani poetici, a tutto vantaggio - è una mia personale opinione - del nostro Sommo Poeta.

Il materiale qui riprodotto servirà a introdurre una lettura nuova del XIII canto dell'Inferno dantesco che rivelerà affascinanti e inaspettate metafore della sperimentazione clinica, dalle linee guida al consenso informato, dall'importanza della storia clinica alla sofferenza che accompagna l'intervento su un soggetto già sofferente con accenni di straordinaria attualità al processo infiammatorio e all'autoimmunità, nel contesto di un'intensità poetica che toccherà il culmine in un'immagine che nessun esperto di emostasi avrebbe mai potuto immaginare...

*sì de la scheggia rotta usciva insieme parole e sangue;*

A differenza delle “letture” fiorentine di Roberto Benigni, la presentazione sarà corredata da diapositive di testo e di commento.

Preferisco non anticipare altro, in modo da lasciare ai partecipanti al XXXIX Corso l'esperienza dell'ascolto diretto.

## Il XIII canto dell'Inferno: commento scolastico

### *La selva dei suicidi (versi 1-30)*

Dante e Virgilio, attraversato il Flegetonte grazie all'aiuto del centauro Nesso, si ritrovano in un bosco tenebroso. Non ci sono sentieri (vedremo poi che ciò è dovuto alla nascita casuale delle piante e al fatto che il dover farsi strada tra gli sterpi sia parte della pena degli scialacquatori) e Dante evoca il sinistro luogo con una famosa terzina scandita dalla tecnica della "Privatio" -o antitesi- "Non... ma...", anafora che si ripete nei vv. 1-4-7.

«Non fronda verde, ma di color fosco;  
non rami schietti, ma nodosi e 'nvolti;  
non pomi v'eran, ma stecchi con tòsco.»

Non ci sono piante verdi quindi, ma di colore scuro, non rami dritti ma nodosi e contorti, nessun frutto ma solo spine avvelenate. Dante precisa la descrizione con una similitudine: le dimore tra Cecina e Corneto (cioè la Maremma) di quelle bestie che odiano i terreni coltivati non sono in confronto così fitte e con vegetazione tanto aspra. Qui, dice il poeta, le Arpie (le "brutte" Arpie, che cacciarono con presagi funesti i troiani dalla Strofade, da un episodio del III libro dell'Eneide) fanno i loro nidi: esse, descrive il poeta, hanno corpo di uccello e volto umano, ed emettono strani lamenti (*fanno lamenti in su li alberi strani*). La descrizione delle Arpie è piuttosto statica ed esse non compiono nessuna azione diretta nel canto: Dante le sente e le vede, ma parla come se ce le stesse descrivendo senza guardare, a prescindere dalla percezione.

Virgilio, prima di entrare nel bosco, ricorda a Dante che si tratta del secondo girone del VII cerchio, quello dei violenti contro se stessi, al quale seguirà il "sabbione" dei violenti contro Dio e contro natura. Inoltre la guida dice a Dante di guardare bene, che vedrà cose a cui non crederebbe se gli venissero raccontate.

Infatti Dante nota come si sentano lamenti ovunque, senza vedere nessuno, al che pensa che ci siano delle anime nascoste tra la boscaglia. Virgilio gli legge nel pensiero e lo invita a troncare un rametto da una pianta perché la sua idea venga confutata (*"li pensier c'hai si faran tutti monchi"*, v. 30). Inizia al verso 25 lo stile di figure retoriche tipico di questo canto, ispirato allo stile ufficiale delle lettere dei funzionari di Stato come Pier delle Vigne che si incontrerà tra breve: *"Cred'io ch'ei credette ch'io credesse"*.

Questa foresta quindi è mostruosamente intricata e il poeta si sofferma nel descrivere i dettagli più angoscianti perché il lettore non immagini il luogo come un ameno boschetto: niente foglie, frutti e fiori, e al posto del cinguettio degli uccelli si sentono solo le grida delle arpie e i lamenti. Non dobbiamo poi immaginare maestosi alberi ad alto fusto, ma sterpi, arbusti nodosi, come ve ne sono in Maremma, alti comunque abbastanza da appendere un corpo umano (come verrà detto ai vv. 106-108).

È la selva dei violenti contro se stessi. Per Dante la violenza contro se stessi è più grave della violenza contro il prossimo, confermando in pieno la visione teologica di San Tommaso D'Aquino: il comandamento di "amare il prossimo tuo come te stesso" postula prima un amore verso la nostra persona in quanto riflesso della grazia e della grandezza divina.

Questa selva richiama l'immagine del *locus horridus*, caratterizzato da una natura cupa, accidentata, squassata da terribili sconvolgimenti ed animata da paurose e misteriose forze soprannaturali. Nelle letterature classiche ne troviamo testimonianza in Euripide, Virgilio (Eneide, III, vv. 13-68), Ovidio e Seneca.

### ***L'arbusto sanguinante (versi 31-54)***

Dante "coglie" un ramicello da un grande arbusto e viene sorpreso dal grido "*Perché mi schiante?*" seguito dal fuoriuscire di sangue dal punto reciso. Di nuovo arrivano parole dalla pianta "*Perché mi scerpi? / non hai tu spirito di pietade alcuno? / Uomini fummo, e or siam fatti sterpi*" (vv. 35-37) cioè "perché mi laceri? Eravamo uomini e ora siamo piante, perciò la tua mano dovrebbe essere più clemente". Al che Dante impaurito lascia cadere subito il ramo.

Come quando si brucia un legno verde, dal quale esce liquido linfatico da un capo e l'altro cigola soffiando vapore, così dal punto della frattura "usciva" parole e sangue (Dante usa il verbo al singolare per indicare i due sostantivi, con uno zeugma).

Si tratta quindi di uomini trasformati in piante, un decadimento verso una forma di vita inferiore, pena principale dei dannati di questo girone. Essi hanno rifiutato la loro condizione umana uccidendosi e per questo (per contrappasso) non sono degni di avere il loro corpo. Questa situazione paradossale si manifesta anche in maniera pratica nel canto: i due pellegrini non hanno un volto da guardare e in due occasioni essi non capiscono se il dannato ha finito di parlare o stia per continuare, perché non possono vedere l'espressione del suo volto. La figura dell'albero sanguinante è ripresa dal III canto dell'Eneide, dove si narra dell'episodio di Polidoro: Enea, sbarcato sulle rive del mare di Tracia, vuole preparare un'ara e strappa alcuni rami da una pianta, ma dal legno troncato esce sangue, seguito, dopo alcuni

tentativi, dalle parole di Polidoro, l'ultimogenito di re Priamo, che in segreto lo aveva affidato al re di Tracia affidandogli un'ingente quantità d'oro perché Troia era sotto assedio. Egli si è trasformato in pianta dopo essere stato trucidato e crivellato dalle frecce di Polimestore per impadronirsi del suo oro. Polidoro a questo punto invita Enea a lasciare al più presto quella terra maledetta. Al verso 48 Dante ammette di aver usato come fonte Virgilio, anzi è il Virgilio stesso che dice come quella scena Dante l'abbia veduta già nella "sua" rima (*vedi più sotto il testo virgiliano, ndr*)

A questo punto Virgilio dice che se Dante avesse saputo non avrebbe tagliato il ramoscello, ma in verità era necessario che Dante lo recidesse per il processo pedagogico della *Commedia*, affinché conoscesse la pena di questi dannati e promette che comunque in riparazione del danno, se vorrà presentarsi, Dante potrà ricordarlo tra i vivi.

### ***Pier delle Vigne (versi 55-78)***

Il tronco, adescato dalle dolci parole, non può tacere e spera di non annoiarli se li "invischierà" un po' con i suoi discorsi: si notino due verbi tipicamente mutuati dalla pratica venatoria, passatempo tipico della corte di Federico II di Svevia, come *adescare*, prendere con l'esca, e *invischiare*, afferrare con vischio. Il tono della conversazione si alza e diventa ricercato e artificioso, con rime difficili, discorsi intricati e ricchi di figure retoriche come ripetizioni, allitterazioni, metafore, similitudini, ossimori, ecc.

L'anima finalmente si presenta: egli è colui che tenne entrambe le chiavi del cuore di Federico II (quella dell'aprire e del chiudere, ovvero del sì e del no, immagine presente anche in Isaia a proposito di Re Davide), e che le girò aprendo e chiudendo così soavemente da diventare l'unico partecipe dei segreti del sovrano; compì il suo incarico glorioso con fedeltà, perdendo prima il sonno e poi la vita; ma quella meretrice che non manca mai nelle corti imperiali (dall'"ospizio di Cesare"), cioè l'invidia, mise gli occhi su di lui e infiammò contro di lui tutti gli animi; e questi infiammati infiammarono a loro volta l'Imperatore (si noti la ripetizione di *infiammò, 'nfiammati, infiammar*), che mutò gli onori in lutti. Il suo animo allora, per spirito di sdegno, credendo di sfuggire lo sdegno del sovrano con la morte (*disdegnoso/disdegno*, altra ripetizione), fece contro di sé ingiustizia sebbene fosse nel giusto (*ingiusto/giusto*, terza ripetizione). Ma giurando sulle nuove radici del suo legno (la sua morte non è avvenuta da molto), egli proclama la sua innocenza, e se qualcuno di loro (dei due poeti) tornasse nel mondo dei vivi, il tronco prega di confortare lassù la sua memoria, ancora abbattuta del colpo che le diede l'invidia.

### Il XIII canto dell'Inferno: il testo

3 Non era ancor di là Nesso arrivato,  
quando noi ci mettemmo per un bosco  
che da neun sentiero era segnato.

6 Non fronda verde, ma di color fosco;  
non rami schietti, ma nodosi e 'nvolti;  
non pomi v'eran, ma stecchi con tòsco.

9 Non han sì aspri sterpi né sì folti  
quelle fiere selvagge che 'n odio hanno  
tra Cecina e Corneto i luoghi còliti.

12 Quivi le brutte Arpie lor nidi fanno,  
che cacciar de le Strofade i Troiani  
con tristo annunzio di futuro danno.

15 Ali hanno late, e colli e visi umani,  
piè con artigli, e pennuto 'l gran ventre;  
fanno lamenti in su li alberi strani.

18 E 'l buon maestro "Prima che più entre,  
sappi che se' nel secondo girone",  
mi cominciò a dire, "e sarai mentre

21 che tu verrai ne l'orribil sabbione.  
Però riguarda ben; sì vederai  
cose che torrien fede al mio sermone".

24 Io sentia d'ogne parte trarre guai,  
e non vedea persona che 'l facesse;  
per ch'io tutto smarrito m'arrestai.

27 Cred'io ch'ei credette ch'io credesse  
che tante voci uscisser, tra quei bronchi,  
da gente che per noi si nascondesse.

30 Però disse 'l maestro: "Se tu tronchi  
qualche fraschetta d'una d'este piante,  
li pensier c'hai si faran tutti monchi".

Allor porsi la mano un poco avante,  
e colsi un ramicel da un gran pruno;  
33 e 'l tronco suo gridò: "Perché mi schiante?".

Da che fatto fu poi di sangue bruno,  
ricominciò a dir: "Perché mi scerpi?  
36 non hai tu spirto di pietade alcuno?"

Uomini fummo, e or siam fatti sterpi:  
ben dovebb'esser la tua man più pia,  
39 se state fossimo anime di serpi".

Come d'un stizzo verde ch'arso sia  
da l'un de'capi, che da l'altro geme  
42 e cigola per vento che va via,

sì de la scheggia rotta usciva insieme  
parole e sangue; ond'io lasciai la cima  
45 cadere, e stetti come l'uom che teme.

"S'elli avesse potuto creder prima",  
rispuose 'l savio mio, "anima lesa,  
48 ciò c'ha veduto pur con la mia rima,

non averebbe in te la man distesa;  
ma la cosa incredibile mi fece  
51 indurlo ad ovra ch'a me stesso pesa.

Ma dilli chi tu fosti, sì che 'n vece  
d'alcun'ammenda tua fama rinfreschi  
54 nel mondo sù, dove tornar li lece".

E 'l tronco: "Sì col dolce dir m'adeschi,  
ch'i' non posso tacere; e voi non gravi  
57 perch'io un poco a ragionar m'inveschi.

Io son colui che tenni ambo le chiavi  
del cor di Federigo, e che le volsi,  
60 serrando e diserrando, sì soavi,

che dal secreto suo quasi ogn'uom tolsi:  
fede portai al glorioso officio,  
63 tanto ch'i' ne perde' li sonni e ' polsi.

- 66 La meretrice che mai da l'ospizio  
di Cesare non torse li occhi putti,  
morte comune e de le corti vizio,
- 69 infiammò contra me li animi tutti;  
e li 'nfiammati infiammar sì Augusto,  
che ' lieti onor tornaro in tristi lutti.
- 72 L'animo mio, per disdegnoso gusto,  
credendo col morir fuggir disdegno,  
ingiusto fece me contra me giusto.
- 75 Per le nove radici d'esto legno  
vi giuro che già mai non ruppi fede  
al mio signor, che fu d'onor sì degno.
- 78 E se di voi alcun nel mondo riede,  
conforti la memoria mia, che giace  
ancor del colpo che 'nvidia le diede".

In tutta questa lunga perifrasi il dannato non ha mai pronunciato il suo nome, ma ha lasciato elementi sufficienti per la sua identificazione: si tratta di Pier della Vigna, ministro di Federico II che ebbe una brillante carriera nella corte imperiale, almeno fino al culmine nel 1246, quando fu nominato protonotaro e logoteta del Regno di Sicilia ed era di fatto il consigliere più potente e vicino al sovrano. Nel 1248, dopo la sconfitta di Vittoria, l'Imperatore cominciò a perdere fiducia nel suo consigliere e un anno dopo, forse a causa di un sospetto di complotto, venne arrestato a Cremona e incarcerato a San Miniato al Tedesco (o a Pisa), dove venne accecato con un ferro arroventato; dopodiché si suicidò pare fracassandosi la testa contro il muro della cella. La sua vicenda atroce destò molto scandalo all'epoca e molte storie circa suoi presunti complotti, spesso frutto di voci non vere. In ogni caso la storiografia moderna ha trovato a suo carico un colloquio sospetto con Papa Innocenzo IV a Lione e alcuni rilevanti abusi di potere.

Dante stesso è colpito da una forte pietà verso il dannato, tanto che non riuscirà a porgergli alcuna domanda e dovrà farlo Virgilio per lui. Il poeta inoltre ribadisce la sua innocenza, anche se da un punto di vista teologico questa costituisce un'aggravante al suicidio, perché uccidendosi, egli ha tolto la vita a un innocente.

### Il III canto dell'Eneide di Virgilio (versi 13-68)

Mentre che 'n su la riva un bianco toro  
al supremo Tonante offro per vittima,  
udite che m'avvenne. Era nel lito  
un picciol monticello, a cui sorgea  
di mirti in su la cima e di corniali  
una folta selvetta. In questa entrando  
per di fronde velare i sacri altari,  
mentre de' suoi piú teneri e piú verdi  
arbusti or questo, or quel diramo e svelgo;  
orribile a veder, stupendo a dire,  
m'apparve un mostro: ché, divelto il primo  
da le prime radici, uscìr di sangue  
luride gocce, e ne fu 'l suolo asperso.  
Ghiado mi strinse il core; orror mi scosse  
le membra tutte; e di paura il sangue  
mi si rapprese. Io le cagioni ascose  
di ciò cercando, un altro ne divelsi;  
ed altro sangue uscinne: onde confuso  
vie piú rimasi; e nel mio cor diversi  
pensier volgendo, or de l'agresti ninfe,  
or del scitico Marte i santi numi  
adorando, porgea preghiere umili,  
che di sí fiera e portentosa vista  
mi si togliesse, o si temprasse almeno  
il diro annunzio. Ritentando ancora,  
vengo al terzo virgulto, e con piú forza  
mentre lo scerpo, e i piedi al suolo appunto,  
e lo scuoto e lo sbarbo (il dico, o 'l taccio?),  
un sospirioso e lagrimabil suono  
da l'imo poggio odo che grida e dice:  
"Ahi! perché sí mi laceri e mi scempi?  
Perché di cosí pio, cosí spietato,  
Enea, vèr me ti mostri? A che molesti  
un ch'è morto e sepolto? A che contamini  
col sangue mio le consanguinee mani?  
Ché né di patria, né di gente esterno  
son io da te; né questo atro liquore  
esce da sterpi, ma da membra umane.

Ah! fuggi, Enea, da questo empio paese:  
fuggi da questo abbominevol lito:  
ché Polidoro io sono, e qui confitto  
m'ha nembo micidiale, e ria semenza  
di ferri e d'aste che, dal corpo mio  
umor preso e radici, han fatto selva".  
A cotal suon, da dubbia téma oppresso,  
stupii, mi raggricciai, muto divenni,  
di Polidoro udendo. Un de' figliuoli  
era questi del re, ch'al tracio rege  
fu con molto tesoro occultamente  
accomandato allor che da' Troiani  
incominciossi a diffidar de l'armi,  
e temer de l'assedio. Il rio tiranno,  
tosto che a Troia la fortuna vide  
volger le spalle, anch'ei si volse, e l'armi  
e la sorte seguí de' vincitori;  
sí che, de l'amicizia e de l'ospizio  
e de l'umanità rotta ogni legge,  
tolse al regio fanciul la vita e l'oro.

## **Risk of pregnancy-related venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis**

Valerio De Stefano

*Institute of Hematology, Catholic University, Rome, Italy*

### **Introduction**

During pregnancy hemostasis is shifted towards hypercoagulability.<sup>1,2</sup> The annual incidence of venous thromboembolism (VTE) among women of childbearing age is 0.18 per 1,000,<sup>3</sup> and it does increase to 0.71-1.3 per 1,000 when pregnancy-related.<sup>4-6</sup> The approximately 4-fold increased risk of a first VTE in pregnancy increases up to 14-fold during puerperium,<sup>7</sup> and is further increased in carriers of inherited thrombophilia.<sup>8,9</sup> Age >35 years and caesarean section are well established factors further enhancing the thrombotic risk.<sup>10</sup> A recent population-based study has shown that the risk of VTE was 5-fold increased during pregnancy and 60-fold increased during the first 3 months after delivery compared with non-pregnant women.<sup>11</sup>

### **Primary antithrombotic prophylaxis**

Previous VTE and thrombophilia are two well-established risk factors for pregnancy-related VTE. However, pregnant women should be assessed for the presence of other additional risk factors for VTE (Table 1).<sup>12,13</sup> According to the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Guidelines,<sup>12</sup> any woman with three or more additional risk factors should be considered for antenatal prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH). After delivery, the presence of two or more persisting risk factors, other than previous VTE or thrombophilia, should encourage LMWH prophylaxis for at least 7 days; class-III obesity (BMI >40) or emergency caesarean section are considered sufficient reasons to give postpartum prophylaxis.<sup>12</sup>

In most guidelines, special attention is paid to asymptomatic women with a family history of VTE and/or a familial antithrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) deficiency, homozygous factor V Leiden (FVL) or prothrombin (PT) 20210A, or double heterozygous FVL and PT20210A (Table 2).<sup>12,14-21</sup> A meta-analysis reported a risk of pregnancy-related VTE 34.4- and 26.4-fold increased in homozygous FVL or PT20210A, respectively, and 3.2- to 8.3-fold increased in carriers of AT, PC, and PS deficiency, and in heterozygous FVL or PT20210A;<sup>22</sup> considering a baseline VTE incidence of 1.4 per 1,000 pregnancies, the estimated absolute risk of pregnancy-related VTE was 4.8 and 3.7 per cent pregnancies in homozygous FVL or PT20210A, respectively, and 0.5 to 1.2 per cent

pregnancies in the remaining cases.<sup>19</sup> Moreover, the 2012 American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines analysed some family-based cohort studies in which the observed absolute risk of a first pregnancy-related VTE was 14 per cent pregnancies in homozygous for FVL, and between 1.7 and 6.6 per cent pregnancies in the remaining cases.<sup>19</sup>

Antenatal clinical surveillance is suggested in heterozygotes for FVL or PT20210A, due to the low rate of first antepartum VTE (Table 2).<sup>23,24</sup> In them, LMWH should be considered in the presence of additional risk factors (e.g. family history of VTE, immobility, obesity, age >35 years, gross varicose veins).<sup>12,14-17,20</sup>

On the other hand, antenatal LMWH prophylaxis is recommended for carriers of AT deficiency or homozygous FVL or PT20210A or carriers of multiple thrombophilia abnormalities even in the absence of additional risk factors.<sup>12,14-18</sup> Some guidelines suggest antenatal LMWH prophylaxis in women with a PC or PS deficiency,<sup>14,16,18</sup> whereas others judge to be sufficient clinical surveillance in the absence of additional risk factors.<sup>12,15,17,20</sup>

After delivery, LMWH prophylaxis is recommended for 6 weeks in all carriers of inherited thrombophilia.<sup>14-18,20</sup> Some guidelines suggest for asymptomatic women with PC or PS deficiency or heterozygous FVL or PT20210A, LMWH prophylaxis after delivery for at least 7 days,<sup>12</sup> extended for 6 weeks only in cases with additional risk factors.<sup>12,18</sup>

In contrast with other recommendations,<sup>12,16,18,20</sup> the family history of VTE is the only risk factor considered by the 2012 ACCP Guidelines that can discriminate management of pregnant women, considering antenatal LMWH prophylaxis only for homozygotes for FVL or PT20210A with a family history of VTE. LMWH for 6 weeks after delivery is suggested for homozygous FVL or PT20210A carriers, regardless of the family history, and for women with the other inherited thrombophilias if they have a family history of VTE; in such cases (except women with a PC or PS deficiency), anti-vitamin K agents targeted at INR range from 2.0 to 3.0 are also suggested (Table 2).<sup>19</sup>

Indeed, a family history of VTE has been consistently reported as a risk factor for VTE either in the general population and in the carriers of thrombophilia.<sup>25-28</sup> However, it should be kept in mind that sensitivity of family history (presence of disease in relatives of the informant) is less accurate than specificity (absence of disease), and that accuracy is higher for information related to first-degree relatives than more distant relatives.<sup>29</sup> Therefore such limitations could produce an underestimation of risk, failing to report VTE events occurred in relatives. Moreover, the magnitude of increased risk due

to family history of VTE appears quite similar to that reported for other risk factors such as obesity, varicose veins, hyperemesis, or lower than that reported for immobility (7-fold increased) (Table 1), so that it appears contradictory emphasizing it as the only risk factor to be considered for making decisions in women with thrombophilia abnormalities, without first considering other risk factors.

The 2012 ACCP Guidelines have been critically reviewed, pointing out that the risk associated with AT deficiency has been likely underestimated and that ignoring the coexistence of risk factors other than family history of VTE could be harmful for women not receiving antithrombotic prophylaxis.<sup>30</sup>

### **Secondary antithrombotic prophylaxis**

In the 2012 ACCP Guidelines, the recommendation for antenatal prophylaxis of recurrent VTE was driven by the circumstances of the first event, suggesting clinical surveillance for pregnant women with a single episode of VTE associated with a non-hormonal transient risk factor (independently of the presence of thrombophilia), and antenatal prophylaxis with LMWH for those with a previous single unprovoked, oestrogen- or pregnancy-related VTE or multiple episodes of VTE.<sup>19</sup>

The denial of thrombophilia as risk factor for pregnancy-related recurrent VTE in women with previous provoked VTE is consistent with some guidelines,<sup>17,25</sup> but not with others.<sup>12,16,18,20</sup> Evidences on this issue are scarce. The rate of antenatal recurrent VTE in the absence of antithrombotic prophylaxis in one prospective study that excluded women with known thrombophilia was 2.4%<sup>32</sup> and in two large retrospective studies was 4% and 5.8%, respectively.<sup>33,34</sup> In the latter studies, women with a previous oestrogen- or pregnancy-related VTE had a rate of antenatal recurrent VTE higher than that of those with a previous unprovoked or non-hormonal provoked VTE (9.5-10% vs 2.7-4.2%). In three such studies, no thrombophilia was found in the unique woman out of the pooled 106 cases with a first non-hormonal provoked VTE who had recurrent VTE,<sup>32-34</sup> supporting the indications of the 2012 ACCP Guidelines. Indeed, the paucity of the overall cases analysed should prompt to a great caution not to administer antithrombotic prophylaxis during pregnancy to women with thrombophilia and a previous non-hormonal provoked VTE. At least, the risk associated with thrombophilia should be weighed as for women without history of VTE. The 2009 RCOG Guidelines recommend antenatal prophylaxis with LMWH for all women with previous VTE if they have a history of VTE in a first-degree relative.

12

Finally, all women with previous VTE should be offered antithrombotic prophylaxis for 6 weeks after delivery, independently of the circumstances of the first VTE.<sup>16-20</sup>

However, efficacy of prophylaxis with LMWH has been recently debated, reporting in a cohort of 85 women with previous VTE and receiving low-dose LMWH (nadroparin 2850 IU) during their first pregnancy after VTE one antepartum recurrence (1.1%) and 4 postpartum recurrences (4.7%).<sup>35</sup> On the other hand, in a nationwide prospective study using body weight-adjusted LMWH in 326 pregnant women only two antepartum (0.6 %) and two postpartum (0.6%) recurrences were recorded.<sup>36</sup> In a retrospective cohort of 84 women with a history of VTE, 40 received antenatal b.w.-adjusted LMWH (nadroparin/enoxaparin 3800/4000 IU for b.w. <70 kg or 5700/6000 IU o.d. for b.w. >70 kg). The rate of ante-partum recurrent VTE was significantly reduced by 86% among the women receiving prophylaxis in comparison with women not prophylaxed (2.5% vs. 13.6%).<sup>37</sup>

### **References:**

1. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb. Haemost.* 81: 527-531, 1999.
2. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin. Thromb. Hemost.* 29: 125-130, 2003.
3. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J. Intern. Med.* 232: 155-160, 1992.
4. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 78:1183-1188,1997.
5. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, et al. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium - an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 77: 170-173, 1998.
6. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet. Gynecol.* 94: 595-599, 1999.
7. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 82: 610-619, 1999.

8. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 86: 800-803, 2001.
9. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb. Haemost.* 87: 791-795, 2002.
10. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353: 1258–1265, 1999.
11. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.* 6: 632 - 637, 2008.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Reducing the risk. Green-top Guideline No. 37a (2009), [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk).
13. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012: 203-207, 2012.
14. European Genetics Foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology; Mediterranean League on Thromboembolism, Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 24: 1-26, 2005.
15. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 197: 457.e1-21, 2007.
16. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy:

Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb. Res.* 124: e19-25, 2009.

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, "Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline", SIGN publication no. 122 (2010), [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
18. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 118: 730-740, 2011.
19. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al.; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e691S-736S, 2012.
20. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al.; Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 52: 3-13, 2012.
21. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb. Haemost.* 110: 697-705, 2013.
22. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al.; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 132: 171-196, 2006.
23. Tormene D, De Stefano V, Grandone E, et al. The G20210A prothrombin variant and the risk of venous thromboembolism or fetal loss in pregnant women: a family study. *J. Thromb. Haemost.* 5: 2193-2196, 2007.
24. Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, et al.; GIT (Gruppo Italiano Trombofilia). The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double

- heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J. Thromb. Haemost.* 6: 494-498, 2008.
25. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 169: 610-615, 2009.
  26. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J. Thromb. Haemost.* 9: 64-70, 2011.
  27. Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, et al. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 9: pp. 320-324, 2011.
  28. Rossi E, Ciminello A, Za T, et al. In families with inherited thrombophilia the risk of venous thromboembolism is dependent on the clinical phenotype of the proband. *Thromb. Haemost.* 106: 646-654, 2011.
  29. Wilson BJ, Qureshi N, Santaguida P, et al. Systematic review: family history in risk assessment for common diseases. *Ann. Intern. Med.* 151: 878-885, 2009.
  30. De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines. *J. Thromb. Haemost.* 11: 1779-1781, 2013.
  31. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al.; British Committee for Standards in Haematology, Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 149: 209-220, 2010.
  32. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N. Engl. J. Med.* 343: 1439-1444, 2000.
  33. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 3: 949-954, 2005.

34. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br. J. Haematol.* 135: 386-391, 2006.
35. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J. Thromb. Haemost.* 9: 473-480, 2011.
36. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M; Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG), Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 90: 648-653, 2011.
37. De Stefano V, Betti S, Za T, et al. Efficacy of low molecular weight heparin in preventing pregnancy-related recurrent venous thromboembolism. *Haematologica*, 97 (suppl 1): 190, 2012 [abstract].

<b>Risk factor for VTE</b>	<b>Adjusted OR</b>	<b>95% CI</b>
Previous VTE	24.8	17.1 – 36
Immobility	7.7	3.2 – 19
If combined with BMI > 25	62	
BMI >30	5.3	2.1 – 13.5
Smoking	2.7	1.5 – 4.9
Weight gain >21 Kg (vs 7-21 Kg)	1.6	1.1 – 2.6
Parity >1	1.5	1.1 – 1.9
Age >35 years	1.3	1.0 – 1.7
Preeclampsia	3.1	1.8 – 5.3
Preeclampsia with fetal growth restriction	5.8	2.1 – 16
Assisted reproductive techniques	4.3	2.0 – 9.4
Twin pregnancy	2.6	1.1 – 6.2
Antepartum haemorrhage	2.3	1.8 – 2.8
Postpartum haemorrhage	4.1	2.3 – 7.3
Cesarean section	3.6	3.0 – 4.3
Medical conditions such as systemic lupus erythematosus, heart disease, anemia, active infection, or varicose veins	2.0 – 8.7	
Blood transfusion	7.6	6.2 – 9.4

**Table 1** Risk factors other than thrombophilia and their odds ratio for pregnancy-related VTE, reproduced from ref. [13].

	<b>Antenatal prophylaxis with LMWH</b>	<b>Postpartum prophylaxis with LMWH for 6 weeks</b>
International Consensus Statement, 2005 (14)	AT or PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A § Multiple abnormalities or homozygotes	AT or PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A Multiple abnormalities and homozygotes
Pregnancy and Thrombosis Working Group, 2007 (15)	AT deficiency PC or PS deficiency § Heterozygous FVL or PT20210A § Multiple abnormalities or homozygotes	The consensus panel did not make a formal recommendation.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2009 (12)	AT deficiency PC or PS deficiency § Heterozygous FVL or PT20210A § Multiple abnormalities or homozygotes	AT deficiency PC or PS deficiency § Heterozygous FVL or PT20210A § Multiple abnormalities or homozygotes In women with a PC or PS deficiency or heterozygous for FVL or PT20210A without family history of VTE or other risk factors, duration of prophylaxis can be 7 days.
Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST), 2009 (16)	AT or PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A § Multiple abnormalities or homozygotes	AT or PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A Multiple abnormalities or homozygotes
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010 (17)	AT deficiency PC or PS deficiency ¶ Heterozygous FVL or PT20210A ¶ Multiple abnormalities Homozygous FVL	AT or PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A Multiple abnormalities or homozygotes

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2011 (18)	AT deficiency PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A Multiple abnormalities or homozygotes In women with a PC or PS deficiency or heterozygous for FVL or PT20210A surveillance without anticoagulation can be an alternative	AT deficiency PC or PS deficiency § Heterozygous FVL or PT20210A § Multiple abnormalities or homozygotes
American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines, 2012 (19)	Homozygous FVL or PT20210A ¶	AT or PC or PS deficiency ¶ Heterozygous FVL or PT20210A ¶ Multiple abnormalities ¶ Homozygous FVL or PT20210A Anti-vitamin K agents (INR 2.0 to 3.0) can be an alternative (except for women with a PC or PS deficiency)
Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) and Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH), 2012 (20)	AT deficiency PC or PS deficiency § Heterozygous FVL or PT20210A Multiple abnormalities § Homozygous FVL §	AT or PC or PS deficiency Heterozygous FVL or PT20210A Multiple abnormalities Homozygous FVL

**Table 2.** Guidelines for prophylaxis during pregnancy and puerperium in asymptomatic women with inherited thrombophilia, reproduced from ref. [21].

§ antithrombotic prophylaxis is recommended only if family history of VTE or other risk factors are present  
 ¶ antithrombotic prophylaxis is recommended only if family history of VTE is present  
 § antithrombotic prophylaxis is recommended only if other risk factors are present  
 LMWH: low molecular weight heparin, AT: antithrombin; PC: protein C; PS: protein S; FVL: factor V Leiden; PT: prothrombin.

## **Gravidanza e sindrome da anticorpi antifosfolipidi**

Amelia Ruffatti

*U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova*

Gli anticorpi antifosfolipidi rappresentano un gruppo eterogeneo di autoanticorpi specifici per complessi fosfolipide-proteina o per le singole componenti proteiche dei complessi, vale a dire le proteine come la  $\beta$ 2-glicoproteina I, la protrombina, l'annessina V ed altre. Tra questi vengono attualmente considerati criterio per la diagnosi di Sindrome da antifosfolipidi (APS) gli anticorpi anticardiolipina, gli anti- $\beta$ 2-glicoproteina I ed i lupus anticoagulants. Essi sono ritenuti responsabili di trombosi arteriose, venose e del microcircolo in qualsiasi distretto corporeo, nonché di complicanze in corso di gravidanza. La positività per anticorpi antifosfolipidi ed una ben definita storia ostetrica di perdita fetale o prematurità costituiscono i criteri per la classificazione di APS (1) e l'indicazione per un trattamento preventivo delle complicanze materno-fetali nelle successive gravidanze.

La donna con APS in corso di gravidanza può risultare di difficile gestione terapeutica, specie quando presenta positività anticorpali multiple e una storia di trombosi vascolare (2). In questi casi ad altissimo rischio per la vita sia della madre che del feto si rendono necessarie terapie aggiuntive alla terapia convenzionale, definite anche di secondo livello.

Molte pazienti che non incontrano completamente i criteri diagnostici vengono seguite durante la gravidanza senza poter essere trattate con protocolli ben definiti. Invece quelle che rientrano nei criteri diagnostici seguono generalmente protocolli di trattamento convenzionali a base di eparina  $\pm$  aspirina a basso dosaggio (100 mg/die). Questi protocolli consentono di ottenere l'esito favorevole della gravidanza mediamente nell'80% dei casi (3,4).

Nel 2011 (5) attraverso uno studio europeo multicentrico abbiamo dimostrato che il fallimento della gravidanza nel rimanente 20% dei casi trattati con terapia convenzionale può essere sostenuto da fattori di rischio aggiuntivi come pregressa trombosi, un particolare profilo anticorpale o l'associazione dell'APS con un'altra connettivite. Abbiamo quindi suggerito, in accordo con altri autori (6-15), di trattare queste donne ad alto rischio con terapie aggiuntive di II livello. Recentemente con un altro studio europeo multicentrico di tipo retrospettivo, i cui risultati sono attualmente "submitted" è stato evidenziato che le donne che presentano fattori di rischio aggiuntivi (pregressa trombosi + triplice positività antifosfolipidica) e che hanno sofferto di una precedente perdita gravidica in corso di trattamento

convenzionale, quando seguono un protocollo di II livello hanno un numero significativamente più alto di nati vivi rispetto a quelle che seguono la sola terapia convenzionale (92% *versus* 58%).

La nostra esperienza comprende 184 donne in trattamento convenzionale e 23 in trattamento di II livello. Il protocollo di II livello da noi attualmente più utilizzato comprende oltre alla terapia antitrombotica convenzionale l'uso della plasmafèresi o dell'immunoassorbimento finalizzati alla rimozione di una gran parte degli anticorpi patogeni e dei boli di immunoglobuline endovena (IVIG) finalizzati a bloccare i rimanenti anticorpi. Si tratta di un protocollo innovativo, che va iniziato alla 5<sup>a</sup> settimana di gestazione e applicato fino al parto. E' interessante osservare che in corso di trattamento non sono mai stati osservati effetti collaterali di rilievo. Il suddetto protocollo è stato più volte da noi riportato in letteratura (16-19).

I protocolli di trattamento addizionale usati nelle pazienti con APS che hanno fallito una precedente gravidanza in corso di terapia convenzionale non sono standardizzati. Infatti comprendono l'impiego di boli di immunoglobuline e.v., il cortisone a basso dosaggio, le tecniche di aferesi come la plasmafèresi e l'immunoassorbimento, l'idrossiclorochina o la loro combinazione. I risultati ottenuti con questi protocolli non sono omogenei. Di qui l'esigenza di intraprendere uno nuovo studio osservazionale esteso a Centri italiani ed europei, finalizzato a registrare i diversi tipi di trattamento addizionale usati e a confrontarne gli effetti allo scopo di individuare il protocollo di trattamento di II livello caratterizzato da maggiore efficacia e sicurezza

### **Bibliografia:**

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4: 295-306.
2. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006;96:337-41.
3. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44.

4. Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009;33:92-8.
5. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology*. 2011;50:1684-9.
6. Szodoray P, Bacskó G, Lakos G, Zeher M. Combined therapy in pregnancy with primary antiphospholipid syndrome. *Orv Hetil*. 2003;144:2411-3.
7. Chang P, Millar D, Tsang P, Lim K, Houlihan E, Stephenson M. Intravenous immunoglobulin in antiphospholipid syndrome and maternal floor infarction when standard treatment fails: a case report. *Am J Perinatol*. 2006;23:125-9.
8. Kaaja R, Julkunen H, Ammälä P, Palosuo T, Kurki P. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy losses associated with antiphospholipid antibodies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:63-6.
9. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:122-7.
10. Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med*. 2013;5:287-91.
11. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011;117:6948-51.
12. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone. *Lancet*. 1987;2:1023-4.

13. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:236-41.
14. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, et al. Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41:307-11.
15. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:399-401.
16. Ruffatti, A, Favaro M, Tonello M, et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus* 2005; 14: 120-8.
17. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2007;6:196-202.
18. Bortolati M, Marson P, Chiarelli S, et al. Case reports of the use of immunoabsorption or plasma exchange in high-risk pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. *Ther Apher Dial.* 2009;13:157-60.
19. Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, et al. Plasma exchange and immunoabsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher.* 2012;27:200-4.

## **Placentazione e Coagulazione**

Cetin I., Parisi F., Personeni C.

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Ospedale Luigi Sacco Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*

*Centro di Ricerche Fetalì Giorgio Pardi, Dipartimento di Scienze Cliniche L. Sacco, Università di Milano*

Con il termine trombofilia si fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di anomalie, ereditarie o acquisite, che determinano un aumentato rischio di tromboembolismo. Mutazioni di fattore V e II rappresentano insieme più del 50% delle trombofilie note. Nonostante la trombofilia interessi circa l'8-15% della popolazione caucasica, questa viene diagnosticata in più del 50% dei casi di tromboembolismo venoso.

Durante la gravidanza, la fisiologica modificazione del sistema emocoagulativo in senso pro-trombotico determina un ulteriore aumento del rischio tromboembolico associato ad alterazioni trombofiliche preesistenti. La potenziale sequela meglio documentata è pertanto rappresentata da trombosi venosa profonda ed embolia polmonare durante la gestazione.

L'associazione tra trombofilia e complicanze ostetriche, quali aborti ricorrenti, morte endouterina fetale (MEF), ritardo di crescita intrauterino (IUGR), preeclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae, è risultata invece molto variabile nell'ambito dei diversi studi, in funzione sia del tipo di difetto trombofilico, sia della complicanza ostetrica considerata. Una certa variabilità dei risultati dipende anche dalla bassa qualità degli studi, per lo più di tipo retrospettivo, con piccoli campioni e con selezioni di pazienti non omogenei dovute a definizioni diverse di complicanze ostetriche.

Dal punto di vista fisiopatologico, uno dei possibili meccanismi in grado di spiegare l'aumentato rischio di complicanze ostetriche in donne con diagnosi di trombofilia è la possibilità che si verifichino alterazioni a livello della circolazione negli spazi intervillosi materni ad alta capacitanza, determinati da fenomeni di trombosi ed ischemia placentare, reperti istologici di frequente riscontro in donne con complicanze ostetriche. E' stato infatti ipotizzato che l'ipoperfusione, conseguente alla disfunzione endoteliale trombofilia-correlata, possa essere alla base dello squilibrio nella produzione di fattori pro-(VEGF, PLGF) e antiangiogenici (sFlt-1) a livello placentare. L'esito di tale processo sarebbe rappresentato dalla riduzione dell'angiogenesi con conseguente insufficienza placentare, ridotto apporto vascolare all'unità feto-placentare ed elaborazione e rilascio nel circolo materno

di una varietà di fattori in grado di determinare disfunzione endoteliale sistemica e patologie materne quali la preeclampsia. A testimonianza di ciò, studi in vitro dimostrano che il citotrofoblasto è in grado di incrementare la produzione del fattore antiangiogenico sFlt-1 in condizioni di bassa tensione di ossigeno quali quelle potenzialmente associate a trombosi placentare.

Ciononostante, è improbabile che la trombofilia rappresenti una causa maggiore di outcomes avversi in gravidanza. Meta-analisi di studi caso-controllo suggeriscono un'umentata prevalenza di trombofilie in donne con preeclampsia, IUGR, distacco di placenta, MEF e aborti ricorrenti, rispetto a gravidanze non complicate. Tuttavia l'odds ratio stimato è modesto (range 1-4), indicando quindi un debole effetto.

Rodger et al. (PLoS Med. 2010) in una recente metaanalisi di studi prospettici di coorte ha riscontrato un incremento del rischio di aborto in donne con mutazione del fattore V (OR = 1.52, 95% confidence interval [CI] 1.06-2.19) rispetto ai controlli. Nessuna associazione significativa è emersa tra la suddetta mutazione e pre-eclampsia (OR = 1.23, 95% CI 0.89-1.70) o IUGR (OR = 1.0, 95% CI 0.80-1.25) nè tra fattore II e le complicanze citate.

- **Trombofilia e Aborto spontaneo ricorrente/MEF.** Controversi i risultati in letteratura. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) su un totale di 843 donne con trombofilia e 541 controlli ha rilevato un incremento significativo dell'incidenza di MEF in donne trombofiliche rispetto ai controlli (OR 3.6, 95% CI 1.4-9.4; se trombofilie multiple OR 14.3, 95% CI 2.4-86.0), ma non di aborto spontaneo precoce, in accordo con una metaanalisi di 31 studi caso-controllo, di coorte ed osservazionali (Rey et al., Lancet 2003) e con uno studio prospettico su 491 pazienti con trombofilia e aborto tardivo (Roqué et al, Thromb Haemost 2004). L'apparente paradosso che la trombofilia materna sia protettiva nei confronti di aborti precoci non è inaspettata. A tale riguardo si ipotizza che l'effetto avverso di condizioni trombofiliche sul flusso uteroplacentare e sull'apporto di ossigeno sia dannoso negli stadi avanzati della gravidanza ma non in quelli iniziali quando la bassa tensione di ossigeno risulta necessaria e protettiva dello sviluppo embrionario.
- **Trombofilia e IUGR.** Nessuna associazione significativa tra IUGR e mutazione omozigote/eterozigote FV (12 studi caso-controllo and 4 di coorte), FII (11 studi caso-controllo), and

MTHFR C677T omozigote (10 caso-controllo and 2 coorte) (Facco et al., *Obstet Gynecol* 2009; Alfirevic et al., *Reprod Biol* 2002).

- **Trombofilia e Preeclampsia.** Evidenze contrastanti e insufficienti. Metaanalisi dell'associazione tra mutazione del FV e preeclampsia (Lin et al, *Obstet Gynecol* 2005) hanno riscontrato in genere un lieve ma significativo incremento del rischio tra le portatrici, tuttavia studi prospettici hanno confutato tale associazione (Dizon-Townson et al., *Obstet Gynecol* 2005). Diversi studi hanno invece riscontrato un incremento del rischio di preeclampsia in donne portatrici della mutazione del FII e con deficit di proteina C o S (OR 12.7; 95% CI 4–39.7 e OR 21.5; 95% CI 1.1–414.4, respectively). Facchinetti et al. (*Am J Obstet Gynecol* 2009) ha inoltre valutato il rischio di ricorrenza di preeclampsia in relazione a specifiche trombofilie identificando in particolare un rischio di ricorrenza massimo (59%) per mutazioni del FV.
- **Distacco di placenta.** Dati insufficienti per stabilire un'associazione. Studi prospettici non hanno rilevato associazioni tra FV, FII e distacco di placenta. The Hordaland Homocysteine Study ha rilevato un'associazione tra livelli di omocisteina maggiori di 15 micromol/L, ma non polimorfismi MTHFR, e rischio di ricorrenza di distacco placentare. (Vollset et al., *Am J Clin Nutr* 2000).

**Prevenzione delle complicanze ostetriche.** Le evidenze disponibili non supportano un'associazione significativa ed univoca tra trombofilia e patologie ostetriche, così come non è stata dimostrata l'utilità della profilassi anticoagulante al fine di prevenirle (Martinelli et al, *Blood* 2012; *Cochrane* 2013).

### **Bibliografia:**

1. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:6.
2. Dudding T, Heron J, Thakkinstian A, et al. Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1869.

3. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 91:700.
4. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005; 106:517.
5. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1206.
6. Kahn SR, Platt R, McNamara H, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:151.e1.
7. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105:182.
8. Lockwood C, Wendel G, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:730.
9. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, et al. HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. Blood. 2012 Apr 5;119(14):3269-75.
10. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025.
11. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348:913.
12. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901.
13. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008; 112:320.

14. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7:e1000292.
15. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91:290.
16. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010; 115:5.
17. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:962.
18. Walker C, Ferguson S, Allen. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Rev* 2003.

## **Obstetrical complications and placental thrombosis: which treatment?**

Ida Martinelli

*A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy*

The association between thrombophilia and such complications of pregnancy as multiple miscarriages, is established for the antiphospholipid antibody syndrome. Recently, such an association has also been addressed for inherited thrombophilia, and is more convincing for pregnancy loss than for preeclampsia, placental abruption and intrauterine growth retardation [1]. However, several studies have various limitations, particularly in sample size, so that they do not adequately assess the true size of the association. Since the relation between thrombophilia and pregnancy complications lies in the formation of thrombi in the placental circulation, it appears plausible that tackling hypercoagulability with anticoagulants should reduce thrombus formation and therefore improve pregnancy outcome [2,3]. With this pathogenic hypothesis, an antithrombotic treatment with low molecular weight heparin and/or aspirin may be effective in preventing obstetrical complications. The issue is whether or not we are evidence based in treating women for 40 weeks during pregnancy, considering the side effect of the drugs. In the past three years results of 5 randomized control trials appeared in the literature and in general discourage to use low molecular weight heparin and/or aspirin to prevent recurrent obstetrical complications, perhaps apart from placental abruption. Heparin may be effective in women with thrombophilia, but this remains to be demonstrated. A metanalysis on this issue is ongoing. A more convincing evidence in favor of anticoagulant treatment exists for women with antiphospholipid antibodies, who benefit from the combination of heparin plus aspirin more than from each single drug [4].

### **References:**

1. Brenner B. Thrombophilia and fetal loss. *Semin Thromb Haemost* 2003;29:165-170.
2. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications: yes. *J Thromb Haemost* 2003;1:2070-2072.

3. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications: no. J Thromb Haemost 2003;1:2073-2074.
4. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). Br Med J 1997;314:253-257.

## **Procreazione medico assistita: rischio di trombosi e significato dei test di trombofilia**

Edgardo Somigliana

*Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Il primo caso di trombosi venosa profonda successivo a iperstimolazione ovarica fu pubblicato su *Lancet* nel 1965 (Mozes *e coll.*, 1965). Da allora, numerosi altri casi sono stati segnalati in letteratura. Alcune recenti revisioni sistematiche di questi casi hanno messo in evidenza che la trombosi successiva a iperstimolazione ovarica ha alcune caratteristiche peculiari. Può coinvolgere sia il distretto venoso che arterioso (anche se prevale il primo), tende a localizzarsi soprattutto nei distretti superiori (collo, arti superiori e distretto cerebrale), può manifestarsi anche molte settimane dopo la fine della stimolazione ed il rischio è maggiore se la paziente ottiene la gravidanza e sviluppa la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome) (Chan 2009; Nelson, 2009). Vi sono inoltre varie evidenze sperimentali che dimostrano che livelli sovra-fisiologici di estrogeni quali quelli che si raggiungono in corso di iperstimolazione determinano uno stato di ipercoagulabilità. Aumentano i fattori di coagulazione come il fattore di Von Willebrandt, il fattore VIII, il fattore V, il fibrinogeno, la resistenza alla proteina C attivata e diminuiscono i fattori anticoagulanti come l'anti-trombina, la proteina C e la proteina S (Chan e Dixon, 2008; Nelson, 2009; Westerlund *e coll.*, 2012).

Nonostante una relazione causale tra iperstimolazione e trombosi sia nota da molti anni, solo di recente sono stati riportati in letteratura i primi studi di popolazione. In un studio caso-controllo retrospettivo cui hanno collaborato 18 ospedali norvegesi, Jacobsen *e coll.* hanno osservato un odds ratio (OR) di avere una trombosi venosa profonda in pazienti che hanno ottenuto una gravidanza mediante procreazione medico-assistita di 4.3 (95%IC: 2.0-9.4) (Jacobsen *et al.*, 2008). Rova *et al.* hanno incrociato dati epidemiologici svedesi ottenuti dai registri di nascita, di dimissione ospedaliera e di fecondazione in vitro (FIVET) e hanno osservato un rischio 10 volte superiore di trombosi venosa profonda nel primo trimestre di gravidanza in pazienti che avevano ottenuto una gravidanza mediante FIVET (OR=9.8, 95%CI: 6.7-14.3). Questo aumento di rischio era però limitato al primo trimestre di gravidanza e svaniva nei successivi trimestri e in puerperio. Questi risultati sono stati confermati da un recentissimo studio pubblicato sul *BMJ* sempre derivato da registri svedesi. In questo studio, gli autori erano però stati in grado di ottenere dati anche da pazienti non ricoverati e hanno analizzato separatamente i casi di

trombosi venosa profonda e quelli complicati da embolia polmonare. Il rischio relativo (RR) di trombosi in gravidanza è stato 1.8 (95%IC: 1.4-2.2). L'aumento era particolarmente evidente nel primo trimestre di gravidanza (RR=4.0, 95%IC: 2.5-6.5). I corrispettivi per l'embolia polmonare erano 1.8 (95%CI: 0.9-3.7) e 7.0 (95%CI: 2.2-22.0), rispettivamente (Henriksson *et al.*, 2013). L'ultimo studio disponibile in letteratura è esclusivamente focalizzato su pazienti che hanno eseguito FIVET ma non hanno ottenuto la gravidanza. Lo studio si basava sull'impiego dei registri ospedalieri e di FIVET danesi e non ha evidenziato alcun aumento di rischio. Il RR di trombosi venosa e arteriosa era di 1.0 (95%IC: 0.4-2.0) e 0.4 (0.04-1.3), rispettivamente (Hansen *e coll.*, 2012).

In conclusione, l'iperstimolazione ovarica aumenta il rischio trombotico. Tuttavia, tale rischio si manifesta solo se si associa la gravidanza. Diviene clinicamente rilevante nelle pazienti gravide che devono essere ricoverate per OHSS. In questo gruppo, il rischio è di circa il 2% (Rova *e coll.*, 2012). In queste donne, è lecito raccomandare l'impiego di una strategia di tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare fino alla fine del primo trimestre di gravidanza. Non esistono invece dati sul significato clinico degli esami di screening della trombofilia per cui è consigliabile solo un'accurata raccolta anamnestica. Una strategia di tromboprofilassi in corso di iperstimolazione appare indicata solo in pazienti che riportano precedenti episodi tromboembolici.

### **Bibliografia:**

1. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Jun;21(3):207-18.
2. Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res.* 2008;121(6):713-26.
3. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008 Jun;6(6):905-12.
4. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. No evidence that assisted reproduction increases the risk of thrombosis: a Danish national cohort study. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1499-503.

5. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013 Jan 15;346:e8632.
6. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, David A, Salomy M. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet*. 1965 Dec 11;2(7424):1213-5.
7. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 3:S8-S15.
8. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):95-100.
9. Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, Hovatta O, Wallberg KR, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res* 2012;130:649-653.

## Aspirina in prevenzione primaria: luci ed ombre

Rosanna Abbate e Gabriele Cioni

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze Malattie Aterotrombotiche AOUCareggi, Firenze*

In questi ultimi anni l'accumularsi di pubblicazioni di metanalisi e revisioni sistematiche sulla protezione da eventi cardiovascolari da un lato, e sul rischio emorragico dall'altro, dell'aspirina in prevenzione primaria mantiene vivace la discussione su questo tema. Ed il dibattito (Cleland, 2013; Patrono, 2013) si è fatto più ampio per i risultati di studi che suggeriscono un effetto dell'aspirina nel prevenire anche patologie neoplastiche e nel ridurre il rischio di metastasi

Nel 2011 (Raju, 2011) e nel 2012 (Seshai, 2012) sono state pubblicate due importanti metanalisi che hanno stimato l'effetto dell'aspirina sulla mortalità e, rispettivamente su eventi vascolari e non vascolari, nella prevenzione primaria della malattia cardiovascolare. I risultati utilizzati nelle 2 metanalisi provenivano da 9 trial randomizzati e controllati che avevano arruolato 100000 partecipanti: lo studio British Doctors' Trial (BDT), il Physicians' Health Study (PHS), il Women's Health Study (WHS) (Ridker, 2005), l'Hypertension Optimal Trial (HOT) (Hansson, 1998), il Trombosis Prevention Trial (TPT) ed il Primary Prevention Project (PPP) (De Gaetano, 2001), il Japanese Primary Prevention Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial (JPAD) (Ogawa, 2008) ed il Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAP) (Belch, 2008), che sono stati condotti esclusivamente nei diabetici, e l'Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA) trial (Fowkes, 2010), condotto su individui con indice caviglia-braccio patologico.

Nella metanalisi di Raju l'aspirina riduceva la **mortalità per tutte le cause** con un RR 0,94, 95% IC 0,88-1,00), ma non la **mortalità cardiovascolare** RR 0,96, 95% IC 0,84 - 1,09). Simili i risultati dalla metanalisi di Seshasai che non riportava riduzione della morte per malattia cardiovascolare o per cancro. Consistente nelle due metanalisi la riduzione **dell'infarto miocardico non fatale** di circa il 20% con un number needed to treat (NNT) di 162, mentre l'NNT dell'end point composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke era di 314 in Raju e di 384 in Seshasai. Nella metanalisi di Raju si calcolava una riduzione del rischio di **stroke ischemico** pari ad un RR 0,86, 95%CI 0,75-0,98, ma con un incremento significativo dello **stroke emorragico** (RR 1,36; 95% CI 1.01-1,82).

In relazione agli eventi emorragici Raju e coll. hanno riportato che l'aspirina aumenta il rischio di sanguinamenti gastrointestinali del

37%, di sanguinamenti maggiori del 66%, pari a un NNH di 300 e Seshasai e coll. hanno calcolato un NNH di 73 per sanguinamenti clinicamente rilevanti .

La protezione dell'aspirina dalle **neoplasie**, ed in particolare da i tumori del colon retto, è stata analizzata in numerosi studi sia caso controllo che in studi di coorte, che suggeriscono come l'aspirina possa ridurre la mortalità da cancro. Follow up a lungo termine di trial randomizzati per la prevenzione cardiovascolare hanno mostrato una riduzione della mortalità da cancro del colon-retto, rilevabile dopo circa 8-10 anni, e da altre neoplasie dopo circa 5-15 anni (Flossmann e Rotwell 2007, Rotwell, 2010; Rotwell, 2011).

Tali risultati sono di particolare interesse in considerazione delle basse dosi utilizzate negli studi (75-100 mg) e che appaiono essere efficaci tanto quanto dosi elevate.

Nel 2012 l'analisi (Rotwell, 2012) dei 6 studi di prevenzione primaria con aspirina a basse dosi dimostrava una riduzione di simile entità (HR=0,76 CI 95% 0,66-0,88, P=0,0003 ) dell'incidenza di cancro nel follow up a 3 anni e una riduzione della mortalità totale nei successivi 5 anni (HR=0,63,CI 95% 0,47-0,86, P=0,004 ).

I dati di riduzione della mortalità sono significativi sia per le donne che per gli uomini (Rotwell, 2012 ).

Non vi è dubbio che l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria ha mostrato risultati più favorevoli negli studi che risalgono ad un periodo di pubblicazione precedente agli anni 2000, mentre quelli non favorevoli erano successivi.

Queste differenze nel tempo possono in realtà derivare dalla estensione, nella pratica clinica, dell'impiego di farmaci essenziali, nel controllo dei fattori di rischio, quali statine e ACE-inibitori.

In prevenzione primaria, quindi, la valutazione del bilancio fra effetto favorevole di riduzione dell'infarto miocardico e rischio emorragico, gastrico, ma ancor più rilevante quello cerebrale, richiede una accurata definizione clinica dell'entità del rischio vascolare ischemico. Solo in presenza di alto rischio-6-10% in 10 anni - (Guidelines of American Heart-American Stroke Association, Goldstein e coll 2011, European Guidelines for cardiovascular disease 2012) - è indicato l'uso dell'aspirina. Introdurre nel calcolo del rischio di eventi clinici quelli legati a patologia neoplastica sulla base di risultati, ottenuti da analisi post hoc favorevoli per riduzione di malattia neoplastica appare prematuro.

Ci offriranno chiarezza gli ampi studi attualmente in corso che arruoleranno oltre 50.000 partecipanti con endpoint multipli fra cui anche neoplasie e demenza.

## **Bibliografia:**

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
2. Bartolucci A, Tendera M, Howard G. Meta-Analysis of Multiple Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. *Am J Cardiol* 2011;107:1796-1801.
3. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107:1796-1801.
4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:a1840.
5. Cannon CP. Elderly patients with acute coronary syndromes; higher risk and greater benefit from anti-platelet therapy and/or interventional therapies. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:259-62.
6. Cleland JK. Is aspirin useful in primary prevention? *EJH* 2013.
7. De Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357:89-95.
8. Dornbrook-Lavender KA, Pieper JA, Roth MT. Primary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003;37:1654-63.
9. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163: 2006-10.

10. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135.
11. Flossman E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369: 1603 - 1613.
12. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:841-848.
13. Goldstein e coll. Guidelines for primary prevention of Stroke. Stroke 2011.
14. Hansson L, Zanchett A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomized trial. HOT study group. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
16. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Mallion LG, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatments and acetylsalicylic acid. The HOT Study. *J Hypertens* 2000;18:629-42.
17. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134-2141.
18. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-2383.

19. Patrono C, Low dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both or neither?. *EHJ* 2013.
20. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.
21. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, e coll. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*. 2011.
22. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-1304.
23. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patients data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
24. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750.
25. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. PPP Collaborative Group Primary prevention of cardio-vascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26: 3264-72.
26. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and non vascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:209-216.
27. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.

28. The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. EHJ 2012.
29. Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet 1998; 351:233-241.
30. Thrombosis Prevention Trial. Randomized trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of is-chemic heart disease in men at increased risk. MRC General Practice Research Framework. Lancet 1998;351:233-41.

## **D-Dimero, PAI, Trombosi e Tumori: Nuove Prospettive**

Maria Benedetta Donati e Licia Iacoviello

*Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli (Isernia)*

Da tempo è stata avanzata l'ipotesi che malattie ischemiche e tumori, i due killer principali del mondo occidentale, possano riconoscere dei meccanismi di base comuni, come alberi diversi che affondino le loro radici in un terreno comune (ipotesi del "common soil").

In particolare, nell'ambito della complessità delle forme oncologiche, sarebbero i tumori del tratto gastro-intestinale e le neoplasie ormono-dipendenti (mammella, utero, ovaio nella donna, prostata nell'uomo) a condividere con le malattie ischemiche meccanismi patogenetici e fattori di rischio comuni; questa ipotesi, se adeguatamente confermata, porterebbe non solo ad accrescere le nostre conoscenze patogenetiche, ma anche, e soprattutto, ad impostare strategie di prevenzione a più largo raggio e, di conseguenza, ad un grande vantaggio per la salute pubblica.

Il nostro gruppo è impegnato da tempo a raccogliere evidenze sperimentali, cliniche ed epidemiologiche sulla solidità dell'ipotesi del "common soil" ed in questo contesto sta valutando il ruolo di due marker misurabili in circolo e considerati inizialmente solo in associazione a malattie cardiovascolari, quali il PAI-1 ed il D-Dimero.

### **PAI-1**

Il PAI-1 è il principale inibitore fisiologico della fibrinolisi (inibisce gli attivatori sia di tipo t-PA che di tipo urochinasi) ed è prodotto principalmente dalle cellule endoteliali; un aumento dei suoi livelli plasmatici viene considerato un fattore di rischio per cardiopatie ischemiche e ictus. Studi più recenti hanno sottolineato il ruolo del PAI-1 anche nei processi di invasione tumorale e angiogenesi a livello sperimentale e hanno indicato aumentati livelli sia circolanti che intratumorali del PAI-1, come un fattore prognostico negativo, associato a recidive metastatiche più frequenti.

Tuttavia, non c'erano fin a ora dati disponibili sul possibile ruolo predittivo dei livelli di PAI-1 nei confronti di malattie croniche degenerative nella popolazione generale. In questo contesto, si rivelano particolarmente utili gli studi "case-cohort" inseriti in coorti longitudinali, in quanto permettono la valutazione simultanea di fattori di rischio per diverse forme patologiche e quindi, nel nostro caso, ci hanno permesso di valutare l'ipotesi che il PAI-1 rappresenti un mediatore importante del "common soil" tra tumori ormono-dipendenti e malattie ischemiche cardiovascolari.

Abbiamo infatti condotto uno studio caso-coorte inserito nella coorte italiana (oltre 34.000 partecipanti) dello studio internazionale EPIC (Studio europeo prospettico su alimentazione e tumori) da cui è emerso per la prima volta che livelli plasmatici alti di PAI-1 risultano associati a un aumentato rischio sia di tumore del seno e del colon-retto, che di sindromi coronariche acute e di ictus ischemico (complessivamente 920 casi di tumore e 846 di cardio- e cerebro-patie ischemiche, osservati durante un follow-up medio di 11.9 anni).

Si tratta certamente dello studio prospettico più esteso che abbia valutato fino ad oggi l'associazione dei livelli circolanti di questo inibitore con il rischio di patologie croniche degenerative e della prima dimostrazione del ruolo del PAI-1 come un mediatore del "common soil".

### **Il progetto MOLI-SANI**

Al tempo stesso, l'ipotesi del "common soil" ci ha spinto a disegnare uno studio prospettico randomizzato, di coorte, sulla popolazione della regione Molise, allo scopo di valutare le interazioni gene-ambiente nel rischio di malattie cardiovascolari e di tumori, il progetto Moli-sani. Tale progetto ha reclutato, nel periodo 2005-2010, oltre 24.000 soggetti adulti, dai 35 anni in su, senza limiti superiori d'età, selezionati in maniera random dalle liste elettorali; sono state prese in esame variabili antropometriche, cliniche e biochimiche di rischio per malattie cronic-degenerative; è stata compiuta una caratterizzazione dettagliata delle abitudini di vita e dei fenotipi intermedi di rischio, che predispongono sia a malattie cardiovascolari che tumorali, quali sindrome metabolica, diabete, obesità.

Nel corso degli ultimi tre anni, è iniziato il follow-up della coorte e, sulla base degli eventi registrati, sarà possibile valutare il rischio di markers periferici di tipo infiammatorio o correlato al sistema emostatico e alla trombogenesi.

### **D-DIMERO**

Tra questi ultimi, il primo studio è stato riservato al D-dimero, una proteina ad alto peso molecolare derivata dalla lisi della fibrina stabilizzata dal fattore XIII della coagulazione. Il D-dimero riflette perciò sia la tendenza alla formazione di trombina, che l'attivazione della fibrinolisi; in studi precedenti i suoi livelli nel plasma sono risultati aumentati in casi di trombosi clinica sia venosa che arteriosa; secondo una metanalisi di alcuni anni fa, il rischio di malattia coronarica ischemica era risultato quasi raddoppiato nei soggetti con livelli più alti di D-dimero. D'altra parte, in pazienti con tumore, si osserva spesso un processo di attivazione sistemica della coagulazione, anche in assenza di trombosi clinicamente osservabile: in questi casi, livelli elevati di D-dimero si associano a prognosi infausta.

Il D-dimero, come il PAI-1, appare, pertanto, un candidato plausibile tra i possibili mediatori del “common soil”, che verrà valutato quando il numero di eventi cardiovascolari e tumorali, come nello studio EPIC, lo consentirà.

Sulla base dei dati di follow-up disponibili attualmente, abbiamo nel contempo condotto un’analisi sul rischio di mortalità per tutte le cause nella popolazione generale dello studio Moli-sani (oltre 17.000 soggetti considerati, senza segni di malattie cardiovascolari o tumorali al reclutamento, seguiti per un follow-up mediano di 4.2 anni). In questa coorte, sono stati registrati sinora 280 eventi fatali :nei soggetti con livelli di D-dimero all’esordio superiore a 221ng/ml (25% del totale della popolazione), il rischio di mortalità aumentava progressivamente nei tre terzili di valori di D-dimero considerati. Tale associazione si attenuava leggermente, ma rimaneva altamente significativa, anche correggendo per la conta dei globuli bianchi o i livelli di Proteina C-Reattiva.

Pertanto sembra ragionevole ipotizzare che livelli elevati di D-dimero, probabilmente in sinergia con altri parametri infiammatori, possano rappresentare, in una popolazione apparentemente sana, una “sentinella” di alterazioni infiammatorie croniche predisponenti alla manifestazione clinica delle maggiori patologie cronico-degenerative, quali le forme cardiovascolari ischemiche e tumorali, contribuendo così ad un aumento della mortalità totale. Se confermati, questi dati potrebbero suggerire la misura del D-dimero nel contesto dei criteri di stratificazione del rischio di mortalità.

Più in generale, il prosieguo del follow-up dello studio Moli-sani potrà fornirci dati “autoctoni”, non importati dal mondo oltralpe o oltreoceano, sui biomarkers più sensibili del “common soil” e sui possibili target di una prevenzione allargata a coprire le più importanti malattie croniche degenerative.

### **Ringraziamenti**

Le autrici desiderano ringraziare i ricercatori del progetto EPIC-Italy e del progetto Moli-sani. Il lavoro del nostro gruppo qui menzionato si è avvalso del prezioso sostegno e della collaborazione di lunga data di Instrumentation Laboratory, Milano.

### **Bibliografia di riferimento:**

1. Donati MB. Thrombosis and Cancer: A personal view. *Thromb.Haemost.* 2007;98:126-8.

2. Iacoviello L, Santimone I, Latella MC, de Gaetano G, Donati MB. Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes Nutr.* 2008;3:19-24.
3. Donati MB. The "common soil hypothesis": evidence from population studies? *Thromb Res.* 2010;125 Suppl 2:S 92-5.
4. Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:226-36.
5. Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator inhibitor in young survivors of myocardial infarction. *NEJM* 1985;313:1557-63.
6. Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation.* 1998;98:2241–7.
7. Johansson L, Jansson J-H, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke.* 2000;31:26–32.
8. Lowe GD, Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost.* 1998;79:129–33.
9. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, Zito F, Marchioli R, Donati MB. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998;80:1029-30.
10. Bajou K, Noel A, Gerard RD, et al. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nat Med.* 1998;4:923-8.

11. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature* 2005;434:396–400.
12. Riboli E and Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S6-14.
13. Pala V, Sieri S, Palli D, Salvini S, Berrino F, Bellegotti M, et al. Diet in the Italian EPIC cohorts: presentation of data and methodological issues. *Tumori* 2003;89:594-607.
14. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8:e53916.
15. Sidenius N, Blasi F. The urokinase plasminogen activator system in cancer: recent advances and implication for prognosis and therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:205–22.
16. Iacoviello L, Agnoli C, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Giordanella MC, Krogh V, Mattiello A, Matullo G, Sacerdote C, Tumino R, Vineis P, de Gaetano G, Panico S, Donati MB. Type 1 plasminogen activator inhibitor as a common risk factor for cancer and ischemic vascular disease: **the EPICOR study**. *BMJ Open*, in press.
17. Donati MB. Assays for fibrinogen-fibrin degradation products in biological fluids: some methodological aspects. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34:652-60.
18. Lowe GDO, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, tissue plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost*. 1998;79:129–33.
19. Lowe GDO, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost*. 1999;82:667–72.

20. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Mussoni L, Donati MB, Cardillo M, et al. Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients. A case-control study. The PLAT Group. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:1412-7.
21. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood.* 2003;101(4):1243-8.
22. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97:1158-64.
23. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2001;103:2323-7.
24. Marcucci R, Gori AM, Giannotti F, Baldi M, Verdiani V, Del Pace S, et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1017-22.
25. Iacoviello L, Bonanni A, Costanzo S, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Olivieri M, et al. On behalf of the Moli-sani Project Investigators. The Moli-Sani Project, a randomized, prospective cohort study in the Molise region in Italy; design, rationale and objectives. *Italian J Pub Health.* 2007;4:110-8.
26. Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Olivieri M, Zito F, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L; MOLI-SANI Project Investigators. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica.* 2013;98:1476-80.

## **Gamma GT: un nuovo marker di rischio cardiovascolare?**

Michele Emdin, Maria Franzini, Claudio Passino, Aldo Paolicchi \*

*Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa*

*Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana, Pisa,*

*\*Dipartimento di Ricerca Translazionale, Università degli Studi di Pisa*

La determinazione sierica dell'attività della gamma-glutamilttransferasi (GGT) è un test di laboratorio di basso costo, sensibile ed accurato, frequentemente utilizzato, comunemente considerato come indice di disfunzione epatobiliare e di abuso di alcool (1), con specificità peraltro modesta: è esperienza di ogni medico il riscontro di individui che non presentano nessuna patologia epatica apprezzabile, pur presentando livelli elevati di GGT. Alcuni studi condotti nei nostri Centri dal 1998 ad oggi hanno evidenziato un ruolo patogenetico della GGT nella progressione dell'aterosclerosi e nelle sue complicanze (2) e la sua presenza nella placca aterosclerotica carotidea (3) e coronarica (4). Studi epidemiologici hanno confermato il ruolo prognostico del suo dosaggio sierico non solo per ciò che concerne il rischio di mortalità per tutte le cause (5,6), ma anche per l'incidenza di ictus cerebrale (7), infarto miocardico e morte cardiaca (8), in modo del tutto indipendente dalle malattie epatiche e dall'abuso di alcool (8-10). Le prime osservazioni sono state consolidate da uno studio epidemiologico austriaco su larghissima scala, condotto su dati raccolti nel periodo 1985-2001 (17 anni) da 163.944 volontari del "Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program". È stato riconosciuto un rischio cardiovascolare aumentato di 1,5 volte nei soggetti con GGT elevata di entrambi i sessi, che sale a 2 volte nei soggetti con età inferiore a 60 anni, confermando un impatto prognostico su eventi fatali collegati con cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco e ictus ischemico ed emorragico (11).

Il ruolo patogenetico della GGT nella progressione dell'aterosclerosi e nelle sue complicanze (2) è confermato da studi istochimici che hanno dimostrato la sua presenza nella placca aterosclerotica carotidea (3) e coronarica (4), nella sua frazione b-GGT (12) in studi autoptici e da endarteriectomia chirurgica. La GGT è evidenziabile nella placca, dove è presente anche ferro libero, nella forma cataliticamente attiva, colocalizzata con lipoproteine a bassa densità (LDL), ossidate e cellule schiumose CD68+3,4 ed anche sulla superficie della placca, in corrispondenza di microtrombi piastrinici (13). La cisteinilglicina (CysGly) è un riducente potente del Fe<sup>3+</sup>, capace di generare, attraverso la medesima reazione, Fe<sup>2+</sup> ed un

radicale libero tiile, anione superossido ed acqua ossigenata, che contribuiscono ad un effetto proossidante.

Lo stress ossidativo mediato dalla GGT potrebbe avere un ruolo rilevante nell'evoluzione della placca aterosclerotica e della sua instabilizzazione, favorendo l'ossidazione delle LDL e contribuendo ad altri processi come l'attivazione di metalloproteinasi, la proliferazione ed apoptosi di elementi cellulari, l'aggregazione piastrinica e la trombosi (2).

### **GGT come fattore di rischio cardiovascolare: evidenze da studi osservazionali**

Già da tempo era stato osservato che i livelli di GGT sierica correlano in modo statisticamente significativo con il rischio di morte in soggetti adulti, ma a causa dell'associazione tra aumento dei livelli di GGT sierica ed epatopatie ed abuso di alcool si era supposto che l'eccesso di mortalità associato all'aumento della GGT sierica dipendesse da epatopatie o dagli effetti tossici o sociali dell'abuso di alcool (5). In seguito, Wannamethee ha confermato il valore prognostico negativo indipendente della GGT: valori sierici più elevati, sebbene sempre nei limiti di riferimento (24 U/L), erano associati con un aumento significativo di mortalità per tutte le cause e di mortalità cardiaca, specie in pazienti con un'anamnesi di cardiopatia ischemica, suggerendo un legame con la malattia aterosclerotica coronarica (10). Solo nel 2001 un nostro studio prospettico sull'arco di 6 anni condotto su 469 pazienti con sindrome ischemica e coronaropatia aterosclerotica angiograficamente documentata metteva in evidenza per la prima volta il fatto che livelli più alti di GGT (sempre comunque nei limiti di riferimento, 25-40 U/L) si associavano ad una prognosi peggiore per morte cardiaca e infarto miocardico non fatale (8). Il valore prognostico rimaneva dopo la correzione per altri fattori di rischio cardiovascolare (età, fumo, ipercolesterolemia, frazione di eiezione ventricolare sinistra, indice di massa corporea, diabete mellito, ipertensione, estensione dell'aterosclerosi coronarica) e fattori confondenti, come la transaminasi glutammico-ossalacetica sierica ed il consumo di alcool.

### **Bibliografia:**

1. Whitfield JB. Gamma-glutamyl transferase. Crit Rev Clin Lab Sci 2001; 38: 263-355.

2. Pompella A, Emdin M, Passino C, Paolicchi A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1085-91.
3. Emdin M, Passino C, Donato L, Paolicchi A, Pompella A. Serum gamma-glutamyltransferase as a risk factor of ischemic stroke might be independent of alcohol consumption. *Stroke* 2002; 33: 1163-4.
4. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, et al. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase enzyme activity. *Circulation* 2004; 109: 1440.
5. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, Whitfield JB. Prediction of alcohol-related harm by laboratory test results. *Clin Chem* 1993; 39: 2266-70.
6. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner TM. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of constructionworkers from South Germany. *Prev Med* 1997; 26: 305-10.
7. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. Serum gamma-glutamyltransferase, self-reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke* 2000; 31: 1851-5.
8. Emdin M, Passino C, Michelassi C, et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 1802-7.
9. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjolind M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000; 247: 449-56.
10. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gammaglutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischaemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 699-708.

11. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Hanno Ulmer H. Gamma-glutamyl transferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiologic investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130-7.
12. Franzini M, Corti A, Martinelli B, et al. Gamma-glutamyltransferase activity in human atherosclerotic plaques-biochemical similarities with the circulating enzyme. *Atherosclerosis*. 2009;202:119-27.
13. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and low density lipoprotein oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47: 151-60.

## **Mutazione JAK2: un fattore di rischio di trombosi?**

Serena M. Passamonti

*Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

La mutazione somatica nel gene Janus Kinase 2 (*JAK2*) nell'esone 14 nel braccio corto del cromosoma 9 è stata descritta per la prima volta nel 2005. La sostituzione dell'aminoacido valina con l'aminoacido fenilalanina al codone 617 (V617T) comporta un'aumentata attività della proteina tirosin-chinasica *JAK2*, coinvolta nei meccanismi di regolazione della proliferazione cellulare. La mutazione *JAK2* (V617T) è caratteristica del clone patologico nelle malattie mieloproliferative croniche cromosoma Philadelphia negative.<sup>1</sup> E' presente infatti nel 95% dei pazienti affetti da policitemia vera e nel 50-60% dei pazienti con trombocitemia essenziale e mielofibrosi idiopatica.<sup>1,5</sup> Non si riscontra invece nei soggetti sani o in pazienti con eritrocitosi o trombocitosi secondarie. Dal 2008 la ricerca della mutazione *JAK2* (V617T) è stata inserita tra i criteri diagnostici delle malattie mieloproliferative nelle linee guida della World Health Organization (WHO).<sup>6</sup>

La trombosi è tra le principali cause di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da malattie mieloproliferative croniche cromosoma Philadelphia negativo (policitemia vera, trombocitemia essenziale e mielofibrosi idiopatica).<sup>2</sup> La patogenesi della trombosi nei pazienti con malattia mieloproliferativa è dovuta a complessi meccanismi di interazione tra leucociti, piastrine e cellule endoteliali. La trombosi venosa interessa frequentemente le sedi atipiche, quali il distretto splancnico e i seni venosi cerebrali. La trombosi splancnica interessa principalmente le vene sovra epatiche ma può interessare la vena porta, mesenterica e splenica, e insorge nel 5-10% dei pazienti con malattia mieloproliferativa.<sup>3,4</sup> Nel 25-66% dei pazienti la trombosi splancnica è la prima manifestazione clinica di una malattia mieloproliferativa latente non ancora diagnosticata.<sup>5</sup> La ricerca della mutazione *JAK2* è perciò raccomandata nei pazienti con trombosi venosa in questa sede anche se non sono presenti alterazioni significative all'emocromo.<sup>7,8</sup>

La mutazione *JAK2* nei pazienti con trombosi venosa idiopatica delle sedi tipiche (arti inferiori con o senza embolia polmonare) ha una prevalenza invece bassa, e non va ricercata se non in casi particolari (es presenza di alterazioni dell'emocromo).<sup>9</sup>

La trombosi venosa cerebrale è una patologia rara che insorge in circa l'1% dei pazienti con malattia mieloproliferativa<sup>3</sup>. Dato che in letteratura gli studi sulla prevalenza della mutazione JAK2 nei pazienti con trombosi venosa cerebrale erano pochi e di piccole dimensioni e i risultati controversi<sup>8,10-13</sup>, nel 2011 abbiamo valutato la presenza della mutazione *JAK2* (V617T) in una coorte di 151 pazienti con trombosi venosa cerebrale, seguiti per circa 10 anni. Il nostro studio mostra una prevalenza della mutazione JAK2 pari al 6.6%. I pazienti con trombosi venosa cerebrale possono avere una malattia mieloproliferativa sottostante in concomitanza all'evento trombotico oppure svilupparla negli anni successivi se sono portatori della mutazione *JAK2* (V617T); i pazienti che non hanno la mutazione al tempo della trombosi non la acquisiscono durante il follow-up e non hanno un rischio maggiore di sviluppare la malattia mieloproliferativa rispetto alla popolazione generale.<sup>14</sup>

### **Bibliografia:**

1. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
2. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-66.
3. Anger BR, Seifried E, Scheppach J, Heimpel H. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. *Klin Wochenschr* 1989;67:818-25.
4. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocytemia. *Ann Haematol* 1999;78:539-43.
5. Austin SK, Lambert JR. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol* 2008;143:307-20.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris ML, et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2008.
7. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59:171-91.

8. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost* 2007;5:708-14.
9. Ugo V, Le Gal G, Lecucq L, et al. Prevalence of the JAK2 V617F mutation is low among unselected patients with a first episode of unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2008 Jan;6(1):203-5.
10. Bellucci S, Cassinat B, Bonnin N, Marzac C, Crassard I. The V617F JAK2 mutation is not a frequent event in patients with cerebral venous thrombosis without overt chronic myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 2008;99:1119-20.
11. De Stefano V, Rossi E, Za T, Chiusolo P, Leone G. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis: a rebuttal. *Thromb Haemost* 2008;99:1121.
12. Xavier SG, Gadelha T, Schaffel R, et al. Low prevalence of the JAK2V617F in patients with ischemic stroke or cerebral venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 2008;19:468-9.
13. Koopman K, Mulder AB, De Heyser J, Luijckx GJ, Van Der Meer J. JAK2-V617F mutation in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1039-40.
14. Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M, et al. The JAK2V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2012 Jun;10(6):998-1003.

## **Cardiovascular Oncology: a new discipline inside Internal Medicine?**

Domenico Prisco, Mario Milco D'Elis, Caterina Cenci, Lucia Ciucciarelli, Anna Maria Cameli, Carlo Tamburini

*Dept of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence and SOD Patologia Medica, AOU Careggi, Florence, Italy*

### **Introduction**

Cardiovascular disease and cancer incidence and prevalence have risen over the last decades to become the leading causes of death. There are several common risk factors for both cardiovascular disease and cancer. (Albini 2007) Now that efforts to prevent cardiovascular diseases have been effective, cancer is rising as the major cause of death. A patient with a neoplasm or preneoplastic condition who undergoes cancer therapy or chemoprevention is now at a substantial risk for the deterioration of cardiovascular health. Thus, even if (and due to the fact that) survival after cancer has recently improved (in Italy over 4% of population has had a previous diagnosis of cancer), cardiovascular problems induced by antineoplastic drugs have emerged as a relevant issue. On one hand, patients with healthy heart and cardiovascular system will be treated with old and new cardiotoxic chemotherapies, on the other cardiovascular patients will receive a new diagnosis of cancer and will have to face treatments which could worsen their disease. The National Cancer Institute defines cardiotoxicity in general terms as “toxicity that affects the heart” ([http:// www.cancer.gov/dictionary](http://www.cancer.gov/dictionary)). This definition embraces a variety of side effects affecting both the heart and circulation: valvular injury, dysrhythmias, changes in blood pressure (BP), arterial/venous thrombosis or impairment in myocardial contraction or relaxation (i.e., systolic and diastolic dysfunction). Thus, potential cardiovascular damage linked to anticancer agents includes QT prolongation and arrhythmias, myocardial ischemia and infarction, hypertension, left ventricular (LV) dysfunction and heart failure (HF), arterial and venous thromboembolism. (Albini 2010) But beyond these relevant issues it is now clear that the so called “long survivors” have a number of general problems in which the Internist is deeply involved. As a matter of fact a relevant proportion of patients hospitalized in Internal Medicine wards have a positive history for (previous or active) cancer. Over the past years the relevance of cardiovascular problems , mainly (but not only) related to cardiac toxicity of old and new anticancer treatments, has been underlined and Cardiooncology has been founded as a new subspecialty of

Cardiology [Albini A, 2010]. In Western countries there is an increasing interest for Cardiooncology as an interdisciplinary field of cooperation of cardiologists and Oncologists (Raschi 2012, Albini 2012). On the other hand, thrombosis has been long known to be the second cause of death in cancer patients (Sorensen 2000, Khorana 2007-2, Khorana 2010) and this is considered a competence of Internists or Haematologists. Here we propose: 1) the change of the recent term Cardiooncology into Cardiovascular Oncology to underline that the problems in this field are not limited to cardiotoxicity of chemotherapies and to the interaction between Cardiologists and Oncologists; 2) the role of holistic approach of the Internist, as the first partner of the Oncologist in the care of cancer long “survivors”.

### **Cardiovascular issues in oncology**

Cytotoxic agents and targeted therapies used to treat cancer, including classic chemotherapeutic agents, monoclonal antibodies that target tyrosine kinase receptors, small molecule tyrosine kinase inhibitors, and even antiangiogenic drugs and chemoprevention agents, all affect the cardiovascular system (Albini 2010, Raschi 2012) (Table 1). From the clinical stand-point, drug-related cardiotoxicity has been defined by the Cardiac Review and Evaluation Committee supervising trastuzumab clinical trials as one or more of the following: (1) cardiomyopathy in terms of a reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF), either global or more severe in the septum; (2) symptoms associated with congestive heart failure (CHF); (3) signs associated with CHF (e.g., tachycardia); (4) reduction in LVEF from baseline that is in the range of less than or equal to 5% to less than 55% with accompanying signs or symptoms of HF, or a reduction in LVEF in the range of equal to or greater than 10% to less than 55%, without accompanying signs or symptoms (Seidman 2002).

In Cardiology, left ventricular (LV) dysfunction and heart failure (HF) are the more common and relevant issues (Albini 2010, Raschi 2012, Albini 2012) and are object of specific monitoring. LV dysfunction is variable in severity, may be reversible or irreversible, and can occur soon, after, or as a delayed consequence of anticancer treatments. The induction of late-onset HF after anthracyclines has historically been the most relevant problem. However, biological drugs, targeted to affect specific growth signaling pathways, do not act exclusively on cancer cells but also contribute to cardiomyocyte injury. Exposure of cardiomyocytes to targeted drugs can be deleterious, exerting damages per se to the myocardium or exacerbating anthracycline-related cardiotoxicity (Tocchetti 2013). Among the biological anticancer

drugs inducing HF, the best known is the ErbB2 blocker trastuzumab (Tocchetti 2012).

Furthermore, biological therapies that interfere with the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway are widely used in cancer treatment. So far, at least five VEGF targeting agents have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA): bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, and vandetanib. By inhibiting VEGF signaling, these compounds inhibit tumor angiogenesis. Since VEGF is a major player in the maintenance of cardiovascular homeostasis, the association between anti-angiogenic drugs and hypertension, LV systolic dysfunction and HF is not surprising.

The main clinical issue to be clarified regards the uncertainty surrounding definition and assessment of cardiac dysfunction (Ewer 2008). Despite universal adoption, LVEF does not represent the flawless method to evaluate cardiac functional reserve: because of its inherent subjectivity in the interpretation of LVEF as assessed by echocardiography (ECHO), a drop in this parameter does not always reflect cardiac injury. Conversely, a stable LVEF should not be taken as evidence of lack of cardiotoxicity. Moreover, there are different approaches in monitoring LVEF among trials (e.g., a single LVEF drop vs. an absolute decline of at least 10 percentage points from baseline). Given the inconclusive evidence from clinical experience, a step back to basic science is advisable to gain insight into mechanisms underlying cardiotoxicity. (Raschi 2012)

The relationships between cancer and ischaemic heart disease (IHD) are complex: cancer is associated to an increased risk of arterial thrombosis (see also below), some chemotherapeutic agents have been associated to IHD and, finally, IHD patients may receive a new diagnosis of cancer and therapeutic strategies must take into account their baseline status. Cardiac ischemia associated with antineoplastic therapy has been most commonly described in patients who received purine analogues, such as 5-fluoruracil, topoisomerase inhibitors, and antitumor antibiotics (Hong 2010). The most commonly described cardiotoxic effect of fluoruracil is angina-like chest pain, often with ECG changes, with an incidence up to 68% (Bovelli 2010) and events occur within 5 years from first administration. Possible mechanisms are coronary artery thrombosis, interaction with haemostatic system, vasospasm and myocardium toxicity. Other agents associated to cardiac ischemia have been bevacizumab, sorafenib and taxanes (Hong 2010).

Cardiac arrhythmias have been reported with many therapeutic protocols. Among arrhythmias a special role is played by Atrial Fibrillation (AF). AF, a common finding in the elderly, can be exacerbated by anticancer treatments and may complicate the outcome of patients with malignancies as side effects of surgical or medical therapies (Lainscak 2008). AF may be due to patient stress but also can be induced by various cytostatic agents, such as ifosfamide, gemcitabine, melphalan, cisplatin, docetaxel, 5-fluorouracil, or etoposide, or by high doses of corticosteroids (van der Hooft 2004, van der Hooft 2006). Inflammation plays an important role in cancer and could provide a possible explanation for a relationship between AF, inflammation, and cancer.

Prolongation of the QT interval can lead to life-threatening cardiac arrhythmias, including “torsade de pointes”. Although not optimal, the prolongation of the QT interval represents the principal clinical surrogate marker by which to evaluate the arrhythmic risk of a drug. However, in some cases, the clinical benefit of therapy in the oncologic setting may outweigh the potential risk of QT prolongation, even when the prolongation is significant, which implies special needs of patient evaluation and monitoring (Curigliano 2012).

Pericarditis has been reported in particular in patients treated with cyclophosphamide, cytarabine and bleomycin (Hong 2010).

Hypertension and cancer often coexist in the same patient, and treatment with antiangiogenic agents exacerbates hypertension, with acute and long-term effects on cardiac hypertrophy and insufficiency. Hypertension is a common adverse effect in patients who are treated with bevacizumab, sorafenib, and sunitinib (Sereno 2008). The mechanism of antiangiogenic therapy - related hypertension is not fully understood but it is thought to be related to vascular endothelial growth factor inhibition, which, through decreased NO-synthase activity, leads to decreases in NO production in the walls of arterioles and other resistance vessels (Kamba 2007). The incidence and severity of hypertension depend on the drug regimen and underlying coexisting diseases. On the other hand, hypertension can be life-threatening (malignant hypertension) and cause systemic damage such as neurological complications, namely the reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. However, because hypertension is an established side effect of angiogenesis inhibitors and can occur at anytime after therapy initiation, clinicians must be aware of this issue and add periodic BP monitoring to standard medical care.

An important clinical issue in the prophylactic approach to cardiac problems in Oncology is the identification of patients at high cardiovascular risk, e.g. by biomarker assessment and instrumental techniques such as echocardiography. This is an appropriate strategy

to evaluate the underlying risk and to reduce morbidity and mortality associated to chemotherapy. Patient screening, optimal therapeutic schemes, cardiovascular function monitoring during treatment and management of cardiovascular adverse events are crucial in the care of cancer patients. Health systems should organize an optimal approach to these relevant issues.

### **Thrombosis Issues in oncology**

Abundant evidence is available on the relations between cancer and venous thromboembolism (VTE) whereas less documented are those with arterial thromboembolism (ATE). Recently, vascular complications, including VTE or ATE and hemorrhage, have emerged as significant toxicities with angiogenesis inhibitors, especially when administered in combination with standard chemotherapy (). Because cancer per se increases the risk of these events, the relative contribution of anticancer drugs is currently only partially defined.

VTE can commonly complicate the natural course of patients with cancer in an apparently spontaneous manner, or can be triggered by a clinical event such as surgery, a course of chemotherapy or radiotherapy, the placement of a central venous catheter (CVC), or the use of hormonal therapy (Falciani 2006, Blom 2006, Chew 2006). This makes clear that great importance must be given to the use of effective antithrombotic prophylaxis because VTE results in increased morbidity, mortality, medical care, and costs (Sørensen 2000, Stein 2006). In addition to surgery (Agnelli 2006) and prolonged hospital stays, (Khorana 2007) chemotherapy is increasingly recognized as a risk factor for VTE in patients with cancer. (Otten 2004, Khorana 2005, Chew 2008) Different agents are implicated but the only commonly associated to VTE is thalidomide in myeloma. As a general rule the risk derives by several different conditions and is not strictly related to specific drugs. Current guidelines recommend antithrombotic prophylaxis for patients with cancer who are admitted to the hospital for medical illness (administered for the duration of the hospital stay) and for patients who have undergone surgery for cancer (extended for up to 5 weeks) but not for routine use in ambulatory patients receiving chemotherapy (Lyman 2013, Mandalà 2010, Kahn 2012, Farge 2012, Streiff 2010). The risk of VTE in patients receiving chemotherapy for cancer is dependent on many contributing factors, including the site and stage of the primary cancer, type and intensity of the chemotherapeutic regimen, age, coexisting conditions, and performance status. (Khorana 2007-2) The mechanism underlying the prothrombotic effect of cancer chemotherapy has been only partially elucidated and is likely to be multifactorial. (Bick 2003) Cancer cells can promote the activation of blood coagulation directly by generating

thrombin or indirectly by stimulating endothelial cells and circulating mononuclear cells to synthesize and express several procoagulant factors. Cancer chemotherapy has been shown to both amplify the prothrombotic effect of cancer cells and cause direct damage to the vascular endothelium (Haddad 2006). Some recent studies have suggested that antithrombotic therapy, in particular with LMWHs may be useful in cancer patients undergoing chemotherapy, at least in those at higher thrombotic risk (Agnelli G 2009, Agnelli G 2012, Barni 2011). Regardless of the mechanism, the benefit of antithrombotic drugs could be due to counteraction of the prothrombotic effect of chemotherapy. (Weitz 2002) But the choice of outpatient patients to treat with LMWH during chemotherapy is still a matter of debate (Khorana 2012).

As far as treatment is concerned, we can say that, in general, VTE among patients with cancer is treated in a similar fashion to that in other patient populations. However, the greater risk of VTE in patients with cancer, the multitude of risk factors, and the greater risk of VTE recurrence and mortality among patients with cancer pose important challenges for surgeons, oncologists, internists and other providers (Falciani 2006).

Most ATE episodes observed in cancer patients are myocardial or cerebrovascular events.

Several meta-analyses and literature reviews address the incidences of ATE and VTE events with targeted agents. (Zangari 2009) As above mentioned myocardial ischemia as been reported in patients treated with fluoruracil, paclitaxel and, rarely, cisplatin. For bevacizumab, available data show consistently an increased risk of ATE, in particular high-grade ATE, but contradictory data were reported on VTE (Raschi 2012, Scappaticci 2007).

### **Other Internal Medicine issues in Oncology**

Patients with cancer not only contend with their primary diagnosis, but also may need to be treated for pre-existing medical conditions or comorbidities and side effects that arise in response to the cancer itself or its treatment. It may be the role of Internist to help identify and manage comorbidities and side effects as well as educate patients on prophylaxis, and treatment. Most of malignancies occur in patients aged 65 or older. For lung, colon, breast, and prostate cancer, at least half of newly diagnosed patients are over 65 years of age. Comorbidities are common in this population, with elderly patients having an average of 3 comorbidities. Furthermore, aging is associated with loss of function, which can decrease survival and necessitate modified treatment. The most common pre-existing condition observed in all patients with cancer is hypertension.

Diabetes is the second most prevalent pre-existing condition in middle-aged patients, while a previous solid tumor is a frequent pre-existing condition in the very old patients. Other comorbidities, together with cardiovascular and thrombotic ones, that may occur with cancer include chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other pulmonary conditions, digestive system disease, arthritis, dementia, depression and other psychiatric illnesses, and osteoporosis. The prevalence and severity of some comorbidities, including dementia and congestive heart failure, increase with age. A strictly related problem is polypharmacy. Commonly reported medications taken by patients with cancer to manage comorbid conditions may include:

- Anti-thrombotic agents, such as warfarin and aspirin
- Antihypertensives
- Medications for the relief of pulmonary disorders such as asthma and COPD
- Pain medications including NSAIDs and opioids
- Psychoactive medications for depression or anxiety
- Dietary supplements

Cancer and its treatment can cause several general symptoms/signs such as pain, fatigue, dyspnea, nausea, diarrhea or constipation, weight loss (oncologists tend to take care of them when they are related to cancer treatment) but also more complex complications such as paraneoplastic syndromes. Because the latter may be the first signs of an occult cancer, very often they are studied by the Internists. Moreover, as cancer advances, it may metastasize to other parts of the body leading to new clinical symptoms that require a diagnostic approach. Other internist issues are related to kidney function, electrolyte balance and infections (Table 2). Comorbidities influence survival in older patients and can minimize or negate the benefit of adjuvant treatment

## **Conclusions**

In recent years, thanks to advances in early diagnosis and especially to substantial improvements in therapy, there has been a significant increase in the survival of cancer patients. Almost all cancers can be cured today, and survival over 5-10 years is a reasonable goal for many patients. Cardiovascular complications are a growing problem in clinical practice that may frustrate modern oncological outcome of therapy. For this reason, a careful evaluation of the patient risk profile

through a close collaboration among physicians and careful monitoring of patients are necessary for a successful treatment.

Despite significant reductions of acute phase cardiotoxicity, late onset cardiotoxicity, occurring years or decades after the last anthracycline treatment, remains a serious problem. An effective partnership between internists, cardiologists and oncologists is required if strategies for dealing with the new and unexplored field of toxicity caused by biological therapies are to be developed. The newest biological drugs tend to determine high rates of cardiovascular side effects, either acute or subacute. Nevertheless, cardiotoxicity induced by targeted therapies, after resolution of acute events, is reversible in the majority of cases, but the overall survival rate of these patients is completely unknown. As targeted drugs therapies continue to be introduced, their side effects must to be further studied. The long-term prognosis of patients who received biological therapy must, in many cases, be re-evaluated in clinical trials with a longer follow up. It is clear that the role of cardiologists is, in theory, in all the steps of prevention, instrumental diagnosis and follow-up and treatment. However, only a few patients have simply cancer and related treatments and cardiac problems in the absence of comorbidities. Thus, the role of cardiologist in practice is limited to that of a consultant in specific, although repeated, moments of cancer patient history.

Another important issue is the primary and secondary prevention of thromboembolism, especially VTE. VTE may have serious outcomes in cancer patients and tend to recur.

But, together with cardiovascular, there are several possible acute and chronic medical comorbidities in cancer patients and this problem increases with aging and is of special relevance in fragile patients unsuitable for or refractory to oncological treatments. In elderly patients with comorbidities, when therapeutic anti-cancer options are exhausted and the patient is sick and needs hospitalization, the role of the Internist is pivotal. The Internist is the only health care giver able to face the multiple problems the patient eventually undergoes such as infections, electrolyte disturbances, renal failure taking into account the patient as a whole. We propose the creation of Internal Medicine units with special expertise in cardiovascular problems, devoted to the care of these patients in the different stages of cancer.

## **References:**

1. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study

on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project (2006) *Ann Surg* 243:89-95.

2. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al (2009) Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 10:943-949.
3. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al (2012) Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601-609.
4. Albini A, Sporn MB (2007) The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 7: 139 - 147 .
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM (2010) Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst* 102:14-25.
6. Albini A, Donatelli F, Focaccetti C, D'Elios MM, Noonan DM (2012) Renal dysfunction and increased risk of cardiotoxicity with trastuzumab therapy: a new challenge in cardio-oncology *Intern Emerg Med* 7: 399-401.
7. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al (2011) Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 9:179.
8. Bick RL (2003) Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 349:109-111.
9. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR (2006) Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*; 4:529-535.

10. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F on behalf of the ESMO Guidelines working Group (2010) Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 21: 277-282.
11. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH (2006) Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 166:458-464.
12. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH (2008) The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. J Thromb Haemost 6:601-608.
13. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al (2012) Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agent and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 23 155-166.
14. Ewer MS, Lenihan DJ (2008) Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? J Clin Oncol 26: 1201-1203.
15. Falciani M , Imberti D, Prisco D (2006) Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: an update Intern Emerg Med 1: 273-278.
16. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al (2012) International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer J Thromb Haemost 11:56-70.
17. Haddad TC, Greeno EW (2006) Chemotherapy-induced thrombosis Thromb Res 118:555-568.
18. Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM (2010) Cardio-Oncology/Onco-Cardiology Clin. Cardiol. 33: 733-737.

19. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Elie A, et al (2012) Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) CHEST 14: 195-226.
20. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer (2007) Br J Cancer 96: 1788-1795.
21. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH (2005) Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study Cancer 104:2822-2829.
22. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients (2007) Cancer 110:2339-2346.
23. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH (2007) Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 5:632-634.
24. Khorana AA (2010) Venous thromboembolism and prognosis in cancer Thromb Res 125. 490-493.
25. Khorana AA (2012) Cancer-associated thrombosis: updates and controversies Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012: 626-630.
26. Lainscak M, Dagres N, Filippatos GS, Anker SD, Kremastinos DT (2008) Atrial fibrillation in chronic non-cardiac disease: where do we stand? Int J Cardiol 128: 311-315.
27. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. (2013) Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology practice guidelines update J Clin Oncol 31:2189-2204.

28. Mandalà M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group (2010) Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 21 274-276.
29. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al (2004) Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon *Arch Intern Med* 164:190-194.
30. Raschi E, De Ponti F (2012) Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the era of cardio-oncology 7: 111-131.
31. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F et al (2007) Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99: 1232-1239.
32. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20:1215–1221.
33. Sereno M, Brunello A, Chiappori A, Barriuso J, Casado E, Belda C, et al (2008) Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs *Clin Transl Oncol* 10: 35-46.
34. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA (2000) Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:1846-850.
35. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Kayali F, Skaf E, Olson RE (2006) Pulmonary embolism as a cause of death in patients who died with cancer. *Am J Med* 119:163-165.
36. Streiff MB, National Comprehensive Cancer Center Network (2010) The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients *Thromb Res* 125: 128-133.

37. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C et al (2012) Detection, monitoring and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 14:130–137.
38. Tocchetti CG, Gallucci G, Coppola C et al (2013) The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur J Heart Fail* 15:482-489.
39. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH (2004) Drug-induced atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol* 44: 2117-2124.
40. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Wittteman JC, Kingma JH, et al (2006) Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation *Arch Intern Med* 166: 1016-1020.
41. Weitz IC, Israel VK, Waisman JR, Presant CA, Rochanda L, Liebman HA (2002) Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation *Thromb Haemost* 88:213-220.
42. Zangari M, Fin LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ (2009) Thrombotic events in patients with cancer receiving anti-angiogenetic agents *J Clin Oncol* 27: 4865-4873.

### **Table 1**

#### **Cardiac issues in oncology (modified from Hong 2010)**

1. Left ventricle dysfunction/ heart failure
2. Cardiac ischemia
3. Arrhythmias and repolarization abnormalities (QT prolongation)
4. Pericarditis
5. Arterial hypertension

### **Table 2**

#### **Some Internal Medicine issues in Oncology**

1. Thrombosis prevention and treatment
2. Renal function
3. Hydrsaline disequilibrium
4. Infections
5. Cachexya

## **Quando la gente diffida della scienza: opinione pubblica e divulgazione scientifica oggi**

Americo Bonanni

*I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli (IS)*

La diffusione della cultura scientifica al grande pubblico, un fenomeno che possiamo considerare iniziato in modo sistematico nel XVIII secolo, ha attraversato una serie di trasformazioni, non solo nei mezzi utilizzati, nel tipo di messaggio, negli argomenti trattati e nel modo di affrontarli da parte degli scienziati stessi, ma anche nell'atteggiamento del pubblico non specializzato.

Si tratta di un aspetto niente affatto marginale quando si considera che attualmente la gran parte delle ricerche ha, con intensità e modalità certamente diverse, un impatto diretto sulla vita dei cittadini. Le scelte politiche vengono influenzate dalla percezione e dalle convinzioni della gente su decine di argomenti scientifici. Spesso è la stessa classe politica a cavalcare atteggiamenti populistici su questioni scientifiche.

L'evoluzione storica della comunicazione scientifica fornisce interessanti spunti di riflessione. Da fenomeni di celebrazione e di entusiasmo verso le nuove scoperte, di chiara impostazione illuminista, la comunicazione (o divulgazione) ha conosciuto ben presto il dibattito, la contrapposizione. Nella seconda metà del XIX secolo arrivano ai non addetti ai lavori anche le grandi dispute scientifiche, magari in forma di vignetta, e i contrasti tra personaggi scientifici di rilievo diventano oggetto di battute.

E' l'abbozzo di una nuova percezione popolare: la scienza non ha tutte le risposte, gli scienziati discutono, quando non litigano, e spesso hanno torto, ciò che viene detto oggi sarà smentito domani. A ciò bisogna necessariamente aggiungere gli effetti della "perdita di verginità" che la scienza ha mostrato con i gas della prima guerra mondiale e le atomiche della seconda.

Questa visione di una scienza incerta, in continua trasformazione, che è l'essenza stessa del metodo scientifico, nella popolazione generale sarà destinata ad assumere accezioni negative, gradualmente rafforzate, ramificate e sviluppate fino a generare, negli ultimi anni, quei fenomeni che potremmo definire "estremi" delle pseudoscienze, del cosiddetto complottismo scientifico e, in generale, di tutte le amenità che possiamo riscontrare in qualsiasi chiacchiera da bar.

Parallelamente si sviluppa nel XX secolo quella che Ulrik Beck ha definito "la società del rischio", in cui la coscienza e la percezione del rischio vanno di pari passo con la considerazione del ruolo che scienza e tecnica hanno assunto nel mondo moderno.

Percezione del rischio e comunicazione scientifica diventano così strettamente legati nel mondo moderno. Di fatto, è difficile trovare una scoperta scientifica la cui diffusione tra i cittadini non venga accompagnata da informazioni e commenti sui possibili effetti, sull'ambiente, sulla salute, sull'economia. E naturalmente l'intreccio diventa inestricabile nei casi in cui alla scienza viene chiesto di intervenire in merito a eventi catastrofici. In questo l'Italia, con il terremoto de L'Aquila e la sentenza di condanna per i ricercatori componenti della Commissione grandi rischi, ha stimolato un dibattito mondiale i cui contorni sono ancora da definire.

L'atteggiamento dei cittadini, le credenze e le conoscenze effettive, le fonti di informazioni usate e il grado di fiducia riposto in tutti gli attori del processo di comunicazione scientifica sono pertanto indicatori indispensabili per affrontare questo dibattito. L'ultimo sondaggio *Eurobarometer* su Scienza e tecnologia mostra, effettivamente, come le questioni di ordine scientifico (con al primo posto i problemi ambientali) siano considerate più interessanti dello sport, delle arti e della politica. D'altro canto, lo stesso sondaggio mostra diversi dati negativi nella percezione che i cittadini europei hanno della capacità della scienza di essere attore positivo nella società.

Queste trasformazioni intervenute nel tempo hanno reso necessario ripensare il modello di comunicazione tra ricercatori e cittadini. Dallo schema unicamente "top-down" degli inizi, con la cultura scientifica da distribuire in modo verticistico, oggi appare indispensabile adottare un concetto che preveda il dialogo costante tra ricercatori e cittadini, questi ultimi visti come soggetti consapevoli, informati e capaci di partecipare alle decisioni.

Il problema centrale, rimasto immutato nel corso degli anni, è però la diffusione del "metodo" scientifico. Se le conoscenze e le scoperte possono essere discusse, come anche deve essere fatto per gli indirizzi da seguire nella ricerca scientifica, una distorta percezione del metodo con cui la ricerca procede continuerà a generare confusione, disorientamento e, nella peggiore delle ipotesi, un fiorire di pseudoscienze.

Trasmettere il metodo scientifico, prima ancora che la scoperta o la promessa di chissà quale beneficio, è la vera sfida futura della comunicazione scientifica. Einstein non era un "ribelle" ostacolato dalla scienza ufficiale, come alcuni esponenti delle pseudoscienze amano suggerire, ma era un paziente scienziato che ha sottoposto le sue teorie alla prova degli esperimenti. Come migliaia e migliaia di ricercatori prima e dopo di lui.

### **Approfondimenti:**

1. Sturloni G. (2006) - *Le mele di Chernobyl sono buone*, Sironi Editore, Milano.
2. Research Directorate General, European Commission, *Science and Technology - Special Eurobarometer 340*, June 2010.
3. Bucchi, M. Trench, B. (Eds) *Handbook of public communication of science and technology*. Routledge International, New York, 2008.













