

ITP management in real life Algoritmo terapeutico nella 2° linea in ITP: tempistiche e criteri di scelta volti a favorire un efficace tapering dei TPO-RA

Roma, 26 settembre 2018

F. Zaja¹, C. Baratè², A. Borchiellini³, M. Carpenedo⁴, F. Chiurazzi⁵, G. Finazzi⁶,
A. Lucchesi⁷, F. Palandri⁸, A. Ricco⁹, C. Santoro¹⁰, P.R. Scalzulli¹¹

¹SC Ematologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste - Ospedale Maggiore, Trieste;

²U.O Ematologia e Trapianto di Midollo, AOUP Ospedale Santa Chiara, Pisa;

³CRR Malattie Emorragiche e Trombotiche dell'adulto - Ematologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino - Ospedale Molinette, Torino;

⁴U.O Ematologia e Trapianto, ASST Ospedale San Gerardo di Monza;

⁵U.O Ematologia e Trapianti di Midollo, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli;

⁶UOC Ematologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo;

⁷SSD Ematologia, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola (FC);

⁸Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli", Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna;

⁹U.O Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari;

¹⁰Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Umberto I;

¹¹U.O di Ematologia, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG).

Indice

1. Introduzione.....	3
2. Metodologia di consenso	3
3. Valutazione e definizione univoca di fallimento della 1° linea	4
3.1 Best practices per i corticosteroidi	4
3.1.1 Quale steroide?	4
3.1.2 Impiego protratto dei corticosteroidi	5
3.1.3 Tapering dei corticosteroidi	5
4. La scelta dopo lo steroide finalizzata alla remissione	6
4.1. Raccomandazioni vigenti e letteratura	6
4.2. Rituximab	7
4.3. TPO-RA	7
5. Remissioni a lungo termine con i TPO-RA	8
6. Risultati dei questionari	8
7. ITP: Remissione sostenuta raggiungibile con i TPO-RA?	12
8. Definizione di remissione sostenuta	13
9. ITP: fisiopatologia della remissione sostenuta	14
10. Key points e conclusioni	16
Bibliografia.....	17
Lista degli acronimi.....	19

1. Introduzione

Negli ultimi 10-15 anni, le conoscenze riguardanti la porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP) sono aumentate considerevolmente sia nell'ambito eziopatogenetico e biologico, sia dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Questo è culminato in un rinnovato interesse per la patologia, determinando un approccio più sistematico anche grazie ai più recenti criteri di definizione e classificazione. Le nuove acquisizioni in campo biologico hanno consentito di conoscere meglio la complessa fisiopatologia di questa malattia, che mostra una gamma di presentazioni cliniche così ampia da suggerirne la definizione di sindrome. Da queste nuove conoscenze è nata l'esigenza di progettare e sviluppare nuovi farmaci che mimassero l'azione fisiologica della trombopoietina, ossia lo sviluppo dei cosiddetti "trombopoietino-mimetici" o "thrombopoietin receptor agonists" (TPO-RA).

La prima indicazione dei TPO-RA era limitata al trattamento di pazienti adulti con ITP splenectomizzati e refrattari ad altri trattamenti (es. corticosteroidi, immunoglobuline). Successivi dati di efficacia e sicurezza ne hanno anticipato l'opportunità di impiego che, in linea con gli studi registrativi, oggi riguarda pazienti con almeno 6 mesi di storia di ITP in base alla definizione delle linee guida dell'American Society of Hematology [1] che consideravano l'inizio della fase cronica a partire da 6 mesi dalla diagnosi.

La riclassificazione successiva della Consensus Conference del 2009 [2], che ha introdotto la definizione della fase persistente di ITP nell'intervallo tra i 3 e i 12 mesi dalla diagnosi e, di conseguenza, posticipato l'inizio della fase cronica a partire da 12 mesi, risulta indipendente dall'indicazione dei TPO-RA, ma consegue alla raccomandazione di attendere almeno 12 mesi prima di ricorrere ad una splenectomia. Nuove evidenze mostrano la possibilità di utilizzare i TPO-RA in setting diversi e con modalità diverse, ossia rimodulando la tempistica, considerandone l'impiego tempestivo per un periodo limitato, sfruttando un potenziale effetto emergente - che deve tuttavia essere maggiormente studiato e caratterizzato - ossia la possibilità di risposte più prolungate dopo tapering ed eventuale sospensione del trattamento.

Le obiettive difficoltà cliniche poste dalla ITP spiegano la scarsità, a livello nazionale e internazionale, di dati evidence based tratti da trial clinici randomizzati sui quali costruire linee guida e/o raccomandazioni con cui orientare il lavoro clinico quotidiano; di conseguenza, così come per molte altre patologie in ambito ematologico e non solo, l'evidenza ricavabile da case reports o case series è particolarmente preziosa per la ITP. Pertanto, la sintesi dell'esperienza *real life*, sviluppata negli anni presso alcuni centri italiani con esperienza clinica nella gestione dell'ITP, rappresenta una fonte unica di dati per meglio classificare e identificare sottopopolazioni di pazienti, per definire *best practices* di diagnosi e per personalizzare la terapia.

Analisi retrospettive, case reports e alcuni studi prospettici degli ultimi anni hanno rimarcato come, a differenza di quanto inizialmente ritenuto, il 10-30% dei pazienti responsivi al trattamento con i TPO-RA non necessita di un trattamento continuativo, ma sia in grado di ridurre gradualmente il dosaggio e di mantenere la risposta anche dopo la sospensione della terapia.

Lo scopo della presente consensus è quello di analizzare tale fenomeno basandosi sulle limitate evidenze ad oggi disponibili e sull'esperienza *real life* di un panel di esperti, al fine di sintetizzare quanto presente in letteratura e/o derivante dalla pratica clinica sull'utilizzo dei TPO-RA con modalità di trattamento "temporaneo" e non continuativo.

I principali temi su cui il lavoro di consensus si è focalizzato sono stati sia l'identificazione dei pazienti che il panel ha ritenuto essere candidati ideali al trattamento temporaneo con TPO-RA, sia le modalità con le quali procedere al tapering e all'eventuale sospensione.

2. Metodologia di consenso

Ai componenti del panel di esperti è stato preliminarmente sottoposto un questionario per raccogliere l'opinione di ogni singolo centro, non influenzata dalla discussione in aula.

Le domande del questionario per la ricerca di consenso riguardavano:

- definizione di adeguata risposta al trattamento e di remissione;
- aree importanti ma ancora controverse come:
 - quando considerare una paziente stabile, ossia con quale conta piastrinica, in quale arco temporale e con quali caratteristiche;
 - quando considerare un paziente idoneo al tentativo di tapering e sospensione o, viceversa, indicare le caratteristiche dei pazienti non ritenuti idonei per tale procedura;
 - come meglio implementare il tapering e la sospensione per ottenere il miglior risultato: quali fattori possono indicare la maggior probabilità del paziente di ottenere e mantenere la remissione rispetto a quelli che possono indicare una ricaduta.

Otto degli undici membri del team che hanno risposto ai questionari hanno partecipato alla riunione di consenso, in cui hanno analizzato e discusso sia i risultati emergenti dalla raccolta dei questionari di tutti i membri, sia le *best practices* d'impiego dei corticosteroidi.

3. Valutazione e definizione univoca di fallimento della 1° linea

Prima di definire le migliori modalità di impiego delle nuove terapie in base all'esperienza *real life* di alcuni centri di riferimento, si è ritenuto opportuno fare una sintesi dell'esperienza consolidata con la terapia con corticosteroidi (CS). In particolare, l'attenzione si è focalizzata sulle distorsioni prodotte dall'uso prolungato della terapia steroidea, dei suoi effetti collaterali e sulla necessità di un adeguato tapering dello steroide, soprattutto per i pazienti a lungo esposti a questa terapia.

La disponibilità di farmaci di 2° linea meglio tollerati come i TPO-RA facilita la gestione dei pazienti refrattari o di quelli che ottengono una risposta transitoria o dose-dipendente con i CS.

3.1 Best practices per i corticosteroidi

3.1.1 Quale steroide?

Il trattamento di 1° linea nei pazienti con trombocitopenia immune primitiva condiviso dalle linee guida internazionali prevede l'impiego di CS, di cui i più utilizzati sono prednisone (PDN) e desametasone ad alte dosi (DXM-HD), eventualmente associati all'uso di immunoglobuline endovena (IVIg) nei pazienti con piastrinopenia severa e alto rischio di sanguinamento grave.

La risposta iniziale a PDN si attesta attorno al 60-80%, ma le risposte sostenute non sono superiori al 20-40% [3]. In molti centri viene preferito DXM-HD per la capacità di indurre un più rapido incremento della conta piastrinica e un più alto tasso di risposta completa nel breve termine [4]. Lo studio di Wei et al. (2016) ha evidenziato che, con una schedula di una dose di DXM-HD di 40 mg per 4 giorni ogni 14 giorni per un massimo di 2 cicli e una schedula per PDN di una dose di 1 mg/kg per 4 settimane, il DXM-HD ha fornito maggiori risposte iniziali, maggiori risposte complete e maggior rapidità di risposta; tuttavia non è stata osservata nessuna differenza nella risposta sostenuta a seguito dei due trattamenti (40% vs 41,2%) e a 3 anni le due curve che rappresentano le percentuali di risposta tendono a sovrapporsi [5].

Quindi, **indipendentemente dalla scelta tra i due CS, si dovrebbe tenere conto dei diversi tipi di risposta attesa e preferita rispetto al tipo di paziente**. Per esempio, per il paziente emorragico, per il quale è auspicabile una risposta più rapida e più profonda, è preferibile DXM-HD rispetto a PDN, tenendo comunque in considerazione che le risposte di lunga durata sono sovrapponibili.

3.1.2 Impiego protratto dei corticosteroidi

L'uso protratto dei CS per un periodo non congruo, ossia nei pazienti in cui non è stata ottenuta una buona risposta, conduce alla rapida perdita del beneficio dello steroide rispetto alla comparsa degli effetti collaterali che sono rappresentati soprattutto da: aumento di peso, infezioni, osteoporosi, cataratta (compresa la cataratta nel bambino), alterazioni dell'umore e ipertensione [6].

Tutte le principali società mediche coinvolte nella **gestione dell'osteoporosi** come la SIOMMMS/SIT e SIOT hanno identificato i principali eventi avversi dei vari CS a diversi tempi di trattamento e hanno fornito linee guida di prevenzione del danno iatrogeno da CS [7], che si esprime con danni al rachide (i più gravi soprattutto nei pazienti anziani), con l'avvallamento fino al crollo vertebrale.

Il meccanismo con cui i CS creano danno iatrogeno si basa, oltreché sul **riassorbimento osseo**, sulla riduzione della formazione di tessuto osseo, inibendo la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti e promuovendo l'apoptosi di osteoblasti e osteociti. In pazienti trattati da 5 anni si ha la possibilità di fratture osteoporotiche iatrogene dal 30% al 50% (dato corretto in base a determinate caratteristiche del paziente come menopausa e storia di precedenti fratture).

Nel 2017 la società americana di Reumatologia ha stabilito che per i pazienti costretti ad assumere una dose di PDN maggiore o uguale a 2,5 mg/giorno per un tempo uguale o superiore a 2-3 mesi, è raccomandato un trattamento con bisfosfonati, vitamina D e calcio per prevenire i danni ossei da CS [8].

Un altro problema (spesso sottovalutato e legato ad una terapia steroidea non congrua e prolungata) è quello delle **infezioni**. Uno studio caso-controllo di un registro francese ha arruolato 1800 pazienti con ITP in trattamento con CS nel periodo dello studio, oppure pazienti che erano in trattamento fino ad 1, 3 o 6 mesi prima [9]. Tutti i trattamenti sono stati convertiti in PDN-equivalenti per poter dare un giudizio sulla reale dose di farmaco. Durante il periodo dello studio (2009-2012) ci sono stati 161 casi d'infezione, di cui 9 opportunistiche. La dose PDN-equivalente di 5 mg è stata individuata come quel limite oltre il quale il rischio d'infezione aumenta. Le infezioni più frequenti sono state quelle polmonari, gastrointestinali e urogenitali e i patogeni più rappresentati sono stati i bacilli Gram-negativi, Gram-positivi come *S. pneumoniae* e il virus *Varicella zoster*. Il suggerimento finale dello studio è quello di ridurre al minimo il dosaggio dei CS.

L'insorgenza di **iperglicemia** dovrebbe essere considerata nei pazienti anziani, soprattutto in quelli che hanno già avuto un ciclo di CS nella fase persistente della ITP. I meccanismi con cui i CS possono determinare un danno diabetico, soprattutto nei pazienti predisposti, che richiedono una terapia insulinica sono: aumento della produzione di glucagone, inibizione della produzione di insulina, aumento della lipolisi, proteolisi e mobilitazione del glucosio dal fegato.

Questo sottolinea la particolare criticità dell'uso di CS nei pazienti con ITP refrattari a precedenti trattamenti, anche dopo splenectomia, sintomatici con bleeding, che difficilmente risponderanno alle basse dosi di CS [10].

Per concludere, un trattamento anche on demand con CS, implica la conoscenza dei fattori di rischio del paziente (es. obesità, ipertensione arteriosa, etc.) per ben valutare tipologia, dosaggio e durata del trattamento [11].

3.1.3 Tapering dei corticosteroidi

La società inglese "The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust" ha fornito linee guida per un corretto tapering dello steroide, distinguendo tra steroide orale e steroide per via endovenosa (ev), sia per i pazienti ricoverati che per quelli ambulatoriali. Per lo steroide orale si consiglia un tapering programmato in 3-6 settimane, mentre per lo steroide ev si suggerisce un tapering più lento. Il monitoraggio a domicilio deve essere eseguito due volte alla settimana, riducendo PDN di 10 mg ogni 3 giorni e poi progressivamente di 5 mg ogni 5 giorni, fino alla sospensione totale. Per i pazienti che hanno avuto un trattamento ospedaliero ev con alte dosi di CS si indica un lento decremento della somministrazione per poi passare alla somministrazione di 60 mg di PDN orale, momento in cui si può dimettere il paziente e proseguire la riduzione del PDN con lo schema: 10 mg ogni 7 giorni fino

ad una riduzione di 5 mg ogni 7 giorni e successiva sospensione totale.

Queste linee guida forniscono anche suggerimenti per trattare gli effetti che possono insorgere a seguito di trattamenti prolungati con CS:

- iperglicemia: monitorare l'emoglobina glicata, eseguire glicemie frazionate e coinvolgere l'endocrinologo in caso di diabete conclamato per una terapia insulinica adeguata;
- trattare l'insonnia che si può sovrapporre a condizioni preesistenti di alterazione dell'umore;
- prevenire l'osteoporosi con vitamina D e calcio;
- infezioni: per i pazienti che assumono più di 25 mg di PDN per più di 6 settimane è indicata la profilassi contro *Pneumocystis Carinii* con cotrimossazolo; per i pazienti trattati con micofenolato si suggerisce di monitorare regolarmente le infezioni da *Citomegalovirus*.

Conoscere il livello e la qualità di risposta durante i trattamenti, tenendo conto delle linee guida internazionali, contribuisce a ridurre il rischio d'insorgenza del danno iatrogeno. Insorgenza di complicanze iatrogene in corso di steroide può spesso costituire un limite al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. In particolare, **i pazienti che dopo aver fatto una terapia d'induzione in 1° linea hanno necessità di CS on demand, devono essere considerati pazienti "non responder", quindi candidati ad iniziare un trattamento alternativo.**

È possibile ricorrere ad una strategia alternativa anche in presenza di risposta subottimale ottenuta con un trattamento continuo.

Il dosaggio iniziale di CS può essere indicato in 1 mg/kg/die, in genere, per periodi di non oltre le 3-4 settimane (79%). Si suggerisce un tapering di CS non eccessivamente rapido e oggi esistono linee guida per la riduzione-sospensione e la prevenzione dei danni di un tapering di CS troppo rapido. Si suggerisce di **anticipare una 2° linea piuttosto che proseguire con trattamenti steroidei che, nel tempo, perdono efficacia e aumentano il danno iatrogeno.**

Tanto più il TPO-RA viene utilizzato in maniera precoce, tanto più le risposte (parziali o complete) sono maggiori [12, 13].

In un recente studio di Rodeghiero et al. (2017) si è cominciato a porre le basi per l'impiego dei TPO-RA in pazienti in fase precoce di malattia [14] e oggi è opportuno definire parametri di valutazione e sottopopolazioni di pazienti potenzialmente candidabili per la riduzione e sospensione dei TPO-RA.

4. La scelta dopo lo steroide finalizzata alla remissione

Gli scopi della terapia con CS per i pazienti con ITP sono: ottenere rapidamente una conta piastrinica a livelli di sicurezza per prevenire o interrompere le emorragie, assicurare una qualità di vita accettabile ed evitare il più possibile effetti avversi correlati alla terapia [15]. Gli obiettivi terapeutici possono essere diversi a seconda delle diverse fasi della malattia:

- nella fase iniziale è necessario ottenere un rapido incremento della conta piastrinica per ridurre il rischio di sanguinamento;
- nella fase persistente occorre raggiungere lo stesso obiettivo, ma evitando un'immunosoppressione tossica o comunque differire o allontanare la splenectomia, se possibile;
- nella fase cronica il trattamento ha uno scopo curativo della patologia;
- nei pazienti refrattari, recidivanti o comunque non rispondenti, minimizzare il rischio di sanguinamento, mentre l'aumento della conta piastrinica ha un peso meno rilevante.

4.1 Raccomandazioni vigenti e letteratura

L'ampia disponibilità di trattamenti di 2° linea pone il problema di quale trattamento scegliere e quando. Pur essendo ancora vigenti, le linee guida anglosassoni sono in fase di aggiornamento e non forniscono

una raccomandazione preferenziale di un farmaco di 2° linea rispetto ad un altro e delle rispettive tempistiche [6]. Le attuali linee guida americane sono più strutturate ma non sono aggiornate, rimanendo ferme alla precedente indicazione per la quale l'impiego dei TPO-RA era limitato ai pazienti refrattari e con controindicazione alla splenectomia [1].

In base alla letteratura, **la splenectomia** [16, 17]:

- offre una risposta iniziale nell'85% dei casi, ma si mantiene duratura nel 60-65%;
- comporta recidiva nel 20-30% dei responsivi, soprattutto durante i 10 anni dopo la risposta iniziale (più frequentemente entro i 2 anni dopo l'intervento);
- è correlata a complicanze a breve e lungo termine (10% dei pazienti nei 30 giorni post chirurgia);
- richiede una gestione di lungo termine per prevenire la sepsi, come vaccinazioni, antibiotico-profilassi nel lungo termine e sorveglianza delle recidive.

Purtroppo ad oggi non esistono chiare evidenze relative a fattori predittivi di risposta alla splenectomia sulla base dei quali selezionare i pazienti; inoltre la mancanza della funzione splenica può comportare infezioni e incremento del tromboembolismo.

4.2 Rituximab

L'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab è registrato per l'impiego in alcuni tumori ematologici e nell'artrite reumatoide, ma non per l'ITP [16, 17]. Questo farmaco, quando impiegato in pazienti con ITP refrattari ad una precedente linea terapeutica, si associa ad un tasso di risposta a breve termine di circa il 50-60% e, a lungo termine, del 20-30%. Probabilmente, sulla base di dati ottenuti in sottogruppi di pazienti ITP come donne giovani con storia di malattia più breve, rituximab può fornire migliori risultati mantenuti nel tempo [18].

Nonostante i possibili effetti infusionali legati a sindrome da rilascio di citochine, questo farmaco è generalmente ben tollerato e il rischio di ipogammaglobulinemia può comparire dopo molteplici cicli di terapia.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, rituximab fornisce una ridotta risposta ai vaccini. Inoltre, la terapia con questo farmaco è associata a rare ma fatali complicanze come la riattivazione dell'epatite B e la leucoencefalopatia multifocale, che viene descritta in pazienti pesantemente trattati dal punto di vista immunosoppressivo.

4.3 TPO-RA

In Italia, per il trattamento dell'ITP sono disponibili due TPO-RA con meccanismi d'azione ben distinti tra loro, anche se legati alla stimolazione dello stesso recettore cMPL: eltrombopag e romiplostim.

Entrambi i TPO-RA sono risultati molto efficaci sia nei trial clinici che nella pratica clinica, con il 70-80% di risposte e l'85-95% di risposte nei trial clinici di estensione a lungo termine, con una esposizione mediana di circa 2 anni.

I TPO-RA hanno mostrato una risposta iniziale già dopo 1-2 settimane di trattamento, con riduzione dei sanguinamenti e del numero di accessi di emergenza in ospedale. In conseguenza del loro effetto, i TPO-RA hanno mostrato un significativo impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti.

Entrambi i TPO-RA sono risultati ben tollerati, anche con uso a lungo termine; il rischio trombotico si è rivelato non essere strettamente correlato al loro trattamento, ma viene comunque suggerita cautela soprattutto per i pazienti con preesistenti fattori di rischio trombotico, così come nei pazienti con fattori di rischio a carico della funzione epatica. La tollerabilità midollare dei TPO-RA è stata valutata a lungo termine e sebbene siano stati registrati singoli casi di comparsa di alcune anomalie midollari, la fibrosi midollare di grado elevato (>2) e l'aumento di depositi di collagene o la comparsa di anomalie midollari clinicamente rilevanti non costituisce un rischio sostanziale con l'uso cronico di questi farmaci [19,20].

5. Remissioni a lungo termine con i TPO-RA

I TPO-RA sono ancora oggi considerati farmaci concepiti per un uso cronico continuativo, anche se stanno aumentando le evidenze in letteratura circa una loro risposta sostenuta, ossia una remissione di lungo termine dopo il loro tapering e sospensione, che si attesta attorno al 10-30% secondo le diverse casistiche (Figura 1).

Study	Number of patients (n)	Number of patients with discontinued TPO-RA (n, % from all patients)	Number of patients in sustained remission (n, % from all patients)	Median follow-up (months)
Gonzalez-Lopez ¹	12	12 (100%)	12 (100%)	7
Newland ²	4	3 (75%)	3 (75%)	29.5
Ghadaki ³	31	9 (29%)	3 (8%)	20
Bussel ⁴	302	10 (3%)	9 (3%)	>6
Stasi ⁵	38*	11 (29%)	11 (29%)	12
Mahevas ⁶	54	20 (37%)	8 (15%)	13.5
Cervinek ⁷	46	11 (24%)	11 (24%)	33

* No heavily pretreated patients.

1. Gonzales-Lopez, TJ et al. Platelets 2015;26(1):83-6. 2. Newland, A et al. Haematologica 2011;96:ABS237. 3. Ghedaki, B et al. Transfusion 2013;53:2807-12. 4. Bussel, J et al. Blood 2013 122:2315. 5. Stasi, R et al. Blood 2013;122:1074. 6. Mahévas, M et al. Br J Haematol 2014;165:865-9. 7. Cervinek, L et al. Int J Hematol 2015;102:7-11.

Figura 1. Principali studi pubblicati sulla risposta sostenuta off treatment dei TPO-RA

Dai dati esistenti in letteratura, l'incidenza più elevata del fenomeno sembra verificarsi quando il TPO-RA viene iniziato precocemente, cioè prima della splenectomia e comunque in 2° linea terapeutica. Le remissioni dopo sospensione del trattamento sembrano dovute ad un recupero della tolleranza immunologica da parte del paziente il cui squilibrio potrebbe essere la causa della ITP [21]. Appare evidente al panel di esperti che l'opportunità di sospendere il TPO-RA andrebbe valutata nei pazienti che hanno una risposta stabile al farmaco: tale argomento è stato approfondito nelle domande dei questionari e negli statement di consenso.

6. Risultati dei questionari

6.1 Quali sono le caratteristiche principali per definire una buona risposta al trattamento e suscettibilità al tapering?

Gli elementi considerati sono:

- buona conta piastrinica come fattore predittivo di possibilità di tapering e sospensione del TPO-RA anche se, al momento, non ci sono evidenze per supportare uno specifico valore (per esempio di $100 \times 10^9/L$);
- stabilità della risposta, quindi assenza di fluttuazioni, a basse dosi di TPO-RA;
- durata della risposta (6-12 mesi) con basse dosi di TPO-RA;
- diagnosi recente di ITP.

L'obiettivo è ottenere una qualità di **risposta definita dai parametri delle linee guida**, tenendo conto che la

risposta parziale o completa (misurata dalla conta piastrinica) è anche in funzione della dose di farmaco somministrato, **senza l'uso di altri farmaci** concomitanti (rescue therapy).

Per eltrombopag la dose iniziale di farmaco sarà quella indicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), adattata al paziente e al tipo di risposta che si ottiene in base ai diversi obiettivi prestabiliti, a loro volta in accordo alle specifiche esigenze, e considerando sempre una soglia di piastrine di sicurezza.

È difficile prevedere la risposta in termini di conta piastrinica rispetto ad una data dose di farmaco, così come scegliere tra i due valori di *cut off* della conta piastrinica di $50 \times 10^9/L$ o $100 \times 10^9/L$. Anche il tempo di esposizione è cruciale, seppur non esistano ancora evidenze al riguardo.

Occorre distinguere due tempi diversi: il tempo di esposizione del paziente e il tempo nel quale è possibile osservare il mantenimento della risposta durante il tapering.

Il paziente che necessita della dose massima di farmaco per un tempo prolungato per ottenere una risposta potrebbe NON essere un buon candidato al tapering.

Conclusioni

- Il panel raggiunge un consenso sulla definizione di risposta completa al TPO-RA, ossia in assenza di altri farmaci, e sulla definizione di risposta completa stabile in base alla conta piastrinica ($100 \times 10^9/L$, con oscillazioni non al di sotto $80 \times 10^9/L$) per almeno 6 mesi, in assenza di altri trattamenti.
- In assenza di evidenze, il panel ritiene che il *cut off* di risposta per il tapering di TPO-RA debba essere di almeno $50 \times 10^9/L$, anche se non è stato possibile raccomandare un valore di *cut off* univoco; in particolare, un sottogruppo del panel è orientato verso $>50 \times 10^9/L$ (in base ad alcune evidenze) e un secondo gruppo verso $100 \times 10^9/L$.
- In caso di "ricaduta" il tapering si fermerà alla prima riduzione di dose.

Statement: Per poter procedere al tapering occorre una risposta completa o parziale al TPO-RA in base a una conta piastrinica $>50 \times 10^9/L$ o $100 \times 10^9/L$ per almeno 6 mesi senza l'impiego di altri farmaci.

Statement: Per poter procedere al tapering occorre utilizzare dosi iniziali di TPO-RA secondo RCP di eltrombopag; il successivo tapering del TPO-RA si potrà iniziare se il paziente ha una risposta stabile con un dosaggio di farmaco non elevato.

6.2 Qual è la quota di pazienti con buona risposta che procede al tapering nella casistica dei panelist?

È stata indicata una percentuale del 40% di casi che procedono al tapering, tenendo conto di una base molto variabile di pazienti in trattamento con TPO-RA che hanno raggiunto una buona risposta.

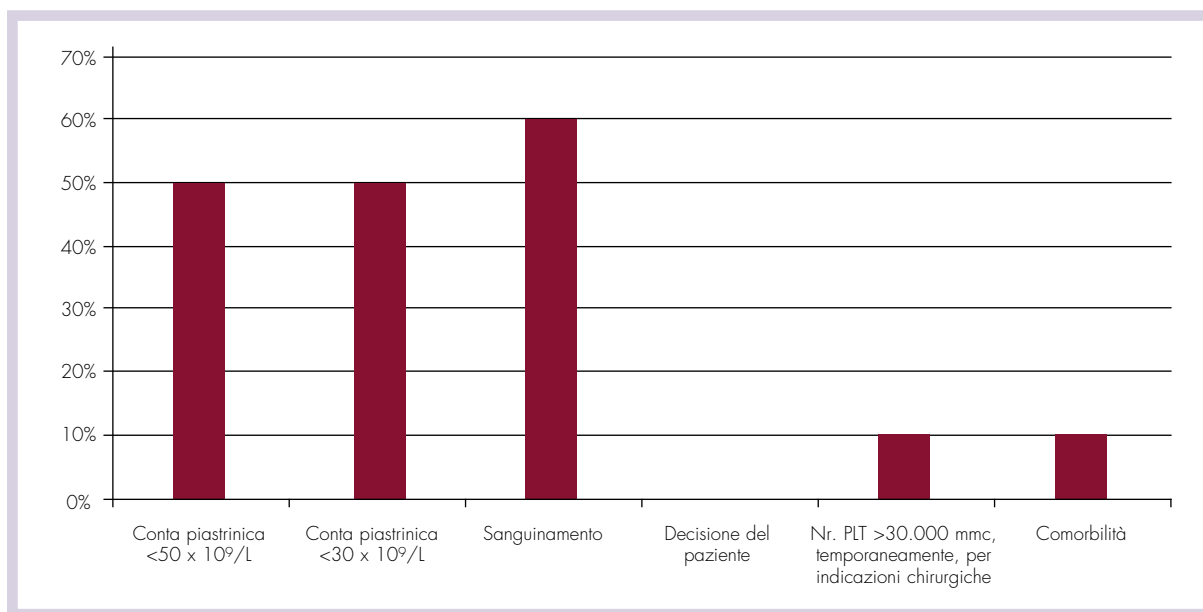
Occorre tenere presente che la risposta a questa domanda dipendeva dal criterio scelto per il tapering, ossia una conta di $100 \times 10^9/L$ piastrine o altro valore e dai criteri di buona risposta assunti.

6.3 Qual è la quota di pazienti che devono successivamente riprendere una terapia dopo il tapering nella casistica dei panelist?

La risposta a questa domanda non ha fornito elementi di rilievo, perché indica una quota percentuale di pazienti che hanno fallito il tapering del TPO-RA con un'ampia variabilità (dal 5 al 70%).

6.4 Quali sono i parametri che inducono a riprendere la terapia dopo il tapering?

I parametri proposti sono stati: a) conta piastrinica ($<50 \times 10^9/L$ oppure $<30 \times 10^9/L$); b) sanguinamento; c) decisione del paziente; d) altro.

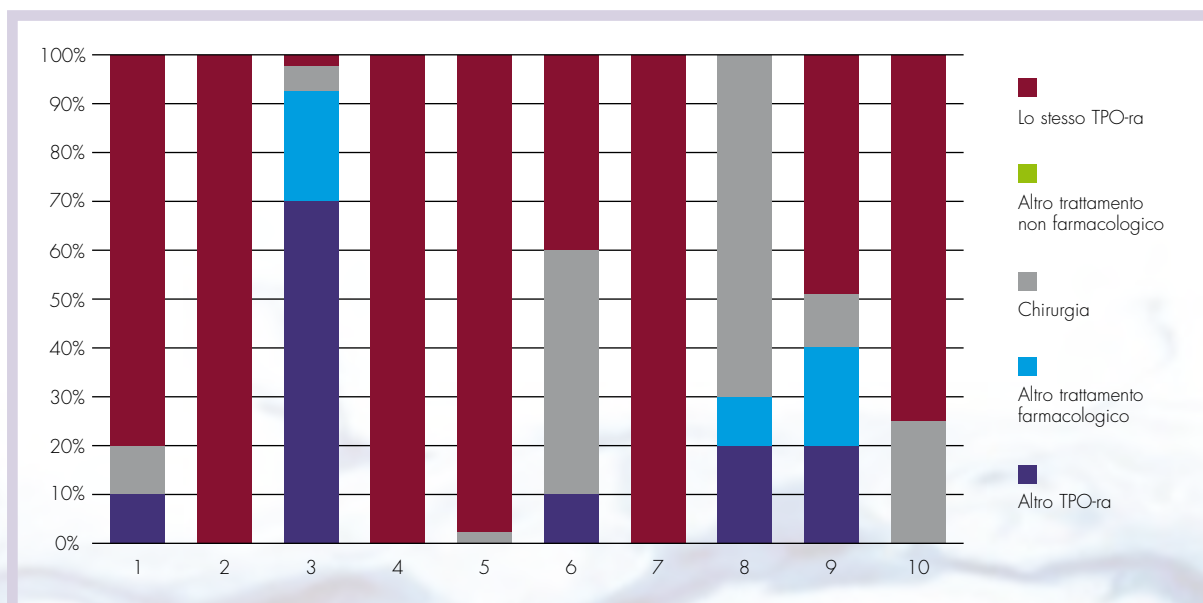


Una conta piastrinica compresa nell'intervallo tra $30 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$ e la presenza di sanguinamento sono i parametri principali che inducono a riprendere la terapia dopo l'inizio del tapering.

Non c'è accordo sul valore di conta piastrinica al di sotto del quale poter iniziare il tapering, ma c'è accordo sul fatto che i pazienti che, per necessità cliniche o per trattamenti concomitanti (es. anticoagulanti o antiaggreganti), necessitano di una conta piastrinica più elevata NON siano eleggibili per il tapering a meno che il paziente abbia una conta stabile di almeno $100 \times 10^9/L$.

Statement: Per una riduzione di piastrine al valore di *cut off* ($< 30 \times 10^9/L$ - $< 50 \times 10^9/L$) riscontrato in corso di tapering, si suggerisce di interrompere la procedura e di riprendere la dose precedentemente efficace di farmaco.

6.5 Nell'ambito dei pazienti che hanno sospeso il tapering, quale quota viene avviata ai seguenti trattamenti: a) lo stesso TPO-RA iniziale, b) altro tipo di TPO-RA; c) altro trattamento farmacologico; d) splenectomia; e) altro trattamento non farmacologico?



Il pattern dei risultati a questa risposta è descrittivo in quanto possono esistere molteplici variabili che influiscono sulla scelta. Tuttavia, **la maggior parte dei partecipanti ha indicato lo stesso TPO-RA** e poi, in successione, altri trattamenti farmacologici, splenectomia o altro tipo di TPO-RA.

6.6 Quali sono i parametri da osservare nel paziente per interrompere il TPO-RA oltre i 6 mesi e tra i 6 e i 12 mesi dall'inizio del trattamento?

Dato che il trattamento con TPO-RA è concepito per la ITP cronica, il panel concorda nel rilevare che tra i due periodi "oltre i 6 mesi" e "tra i 6 e i 12 mesi dall'inizio del trattamento" non ci siano differenze, quindi **il panel si orienta verso un periodo di "almeno 6 mesi"**: la stabilità della conta piastrinica è identificata dalla totalità dei membri del panel quale peculiarità chiave per interrompere il TPO-RA, a seguire le comorbilità e le terapie concomitanti.

6.7 Quali sono i fattori del paziente che possono indicare la maggior probabilità di ottenere e mantenere la remissione rispetto a quelli che possono indicare una ricaduta?

Le variabili che il panel ritiene rilevanti per un tapering, ossia le condizioni del paziente che inducono a pianificare una strategia di tapering o di sospensione del TPO-RA e il rationale di scelta delle variabili per identificare una ricaduta sono:

- tapering quando le piastrine sono almeno $100 \times 10^9/L$;
- limitate oscillazioni della conta piastrinica;
- basse dosi di TPO-RA;
- tendenza alla piastrinosi in corso di trattamento;
- assenza di eventi tromboembolici pregressi (comorbilità);

Inoltre, sono da valutare:

- qualità della risposta;
- stabilità della risposta per 6 mesi (i pazienti non stabili sono più a rischio di ricaduta);
- presenza di sanguinamenti (è importante rilevare eventuali emorragie nella storia clinica del paziente);
- durata della malattia (per 4 su 10 componenti del panel);
- altre terapie in corso (antiaggregante/anticoagulante);
- precedenti linee di terapia;
- variabili legate al paziente.

Occorre considerare che una sintomatologia emorragica clinicamente rilevante all'inizio del trattamento non è da considerare necessariamente un fattore prognostico che preclude la possibilità di tapering, anche se un paziente con diatesi emorragica significativa richiede un monitoraggio più stringente.

La durata dell'ITP è percepita in modo discordante dal panel: anche se non vi sono evidenze in letteratura, alcuni membri ritengono che una breve durata di malattia possa essere un fattore favorevole alla possibilità di tapering e sospensione.

Si suggerisce infine di iniziare il programma di vaccinazione per la splenectomia in caso di ricaduta durante il tapering.

6.8 Quali sono le condizioni più importanti del paziente per prevedere un beneficio clinico di una strategia di tapering e discontinuation del TPO-RA?

- Assenza di emorragie;
- paziente asintomatico, con risposta stabile e completa anche a basse dosi di farmaco;
- stabilità della risposta durante il tapering: se la conta piastrinica si riduce in modo significativo già all'inizio del tapering potrebbe essere indicativo di una risposta non stabile e quindi non adeguata per ottenere la risposta sostenuta. In questi casi il tapering dovrebbe essere interrotto.

Da un punto di vista pratico può essere utile distinguere tre fasi: terapia, tapering e sospensione. Il tapering va inteso come un programma per puntare alla sospensione come obiettivo finale, tuttavia in diversi pazienti tale obiettivo può non essere raggiunto. In tal caso è possibile mantenere la dose minima efficace di TPO-RA ed eventualmente rimandare il tentativo di sospensione graduale quando le condizioni appaiano più appropriate.

7. ITP: Risposta sostenuta raggiungibile con i TPO-RA?

In base al meccanismo di azione, i TPO-RA determinano un'efficacia farmaco-dipendente; tuttavia, è nota la possibilità di ottenere una risposta sulla conta piastrinica che si mantiene anche dopo tapering e sospensione in una certa coorte di pazienti.

Nello studio di confronto tra eltrombopag e placebo (Cheng et al., 2011) i pazienti hanno risposto in 10 giorni, hanno mantenuto la risposta durante il trattamento, sia pur con oscillazioni, per poi perderla alla sospensione del farmaco [22]. Sulla base dei risultati di questo studio, eltrombopag è stato proposto come trattamento continuativo. Tuttavia, numerosi dati indicano l'esistenza di una certa popolazione di pazienti responsivi che al momento della sospensione mantengono la risposta, anche se questi dati derivano da studi retrospettivi in cui non è sempre possibile valutare l'impatto sulla popolazione complessiva di pazienti.

Leven et al. (2012) hanno segnalato una sospensione di successo nel 33% dei casi di ITP cronica, dove la treatment-free response (TFR) è stata definita come una conta piastrinica di $\geq 30.000/\mu\text{l}$ e $\geq 20.000/\mu\text{l}$ rispetto al basale per più di 6 mesi dopo aver sospeso eltrombopag senza altre terapie [23]. Quindi, da un punto di vista pratico, nei pazienti con ITP dopo sospensione del TPO-RA **non è necessario mantenere una risposta completa, ma una conta piastrinica al di sopra della soglia di sicurezza ($>30 \times 10^9/\text{L}$) in assenza di altri trattamenti per l'ITP.**

Uno studio osservazionale retrospettivo francese ha evidenziato una remissione prolungata indotta da un uso temporaneo di TPO-RA in adulti con ITP cronica [24]. La popolazione di questo studio era composta da 54 pazienti trattati con romiplostim o eltrombopag e i TPO-RA sono stati sospesi in 20/28 pazienti che hanno ottenuto una risposta completa. Dopo un follow-up mediano di circa 13,5 mesi, 8/14 (57%) pazienti responsivi completi (15% rispetto al totale) hanno mantenuto la risposta [24]. Durante lo studio non è stato possibile identificare i fattori predittivi associati alla remissione.

Un'analisi retrospettiva di 46 pazienti adulti con ITP recidivante/refrattaria trattati con romiplostim o eltrombopag aveva come obiettivo la valutazione della risposta sostenuta dopo sospensione [25]. Negli 11 (24%) pazienti che hanno ottenuto la risposta completa (CR) o parziale (R) la terapia è stata gradualmente ridotta (tapering); nessun paziente ha avuto una ricaduta dopo sospensione per un follow-up mediano di 33 mesi; il tempo mediano in terapia con TPO-RA è stato di 12 mesi (2-36 mesi) [25].

In uno studio retrospettivo spagnolo su pazienti con remissione completa, il trattamento con eltrombopag è stato sospeso in 80 dei 201 pazienti per vari motivi, tra cui una risposta persistente nonostante la riduzione della dose (33/80, 41%) [26]. Dei 49 pazienti valutabili, 26 hanno mostrato una risposta sostenuta dopo sospensione del TPO-RA con un follow-up mediano di 9 mesi (9-25 mesi) [26].

Nello studio prospettico di Newland et al. (2015) sono stati arruolati 75 pazienti con recente diagnosi (entro i 6 mesi) trattati con romiplostim come 2° linea terapeutica [27]. Il trattamento è stato programmato per 12 mesi al termine dei quali i pazienti con piastrine $>50 \times 10^9/\text{L}$ sono entrati nella fase di tapering. La remissione, definita come una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ per 24 settimane consecutive senza nessun trattamento per l'ITP, è stata osservata nel 32% dei pazienti arruolati [27]. Anche in questo caso non sono stati identificati fattori predittivi.

Lo studio retrospettivo di real world di Marshall et al. (2016) ha valutato romiplostim come 2° linea terapeutica per più di 6 mesi [28]. Dei 43 pazienti arruolati, 12 (28%) sono stati in grado di sospendere il trattamento e mantenere la risposta con un follow-up mediano di 2,8 anni (0,5-9,2 anni) dopo sospensione.

Bussell et al. (2016) ha condotto un'analisi di 6 studi registrativi con romiplostim in cui la remissione, definita come un tempo ≥ 26 settimane consecutive con piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ senza terapia, è stata osservata in 27 pazienti [29]. Non sono stati identificati chiari fattori predittivi di remissione anche se un numero maggiore di pazienti responsivi ha avuto una diagnosi di ITP inferiore a 12 mesi e ha ricevuto romiplostim per meno di un anno [29].

Nello studio italiano di Mazzucconi et al. (2017) per 39 pazienti la risposta durevole è stata definita come ≥ 4 settimane con dose stabile di TPO-RA e la risposta sostenuta come una conta piastrinica $>30 \times 10^9/L$ per ≥ 4 settimane dopo sospensione, senza alcun trattamento aggiuntivo. La risposta è stata ottenuta nel 74% dei casi, la risposta durevole nel 55% e la risposta sostenuta nel 18%: la risposta durevole ha determinato la maggior probabilità di risposta sostenuta [21].

Due recenti pubblicazioni, infine, hanno descritto casistiche di pazienti con ITP trattati con TPO-RA che hanno interrotto il trattamento mantenendo la risposta per lunghi periodi [30, 31]. Alla recidiva la riesposizione allo stesso TPO-RA per un tempo limitato ha determinato nuovamente una risposta completa durevole.

8. Definizione di remissione sostenuta

Per considerare un paziente come candidabile alla sospensione del trattamento con TPO-RA è necessario dapprima definire l'adeguatezza della risposta. Si considera adeguata una risposta stabile con una conta piastrinica $>50 \times 10^9/L$ ottenuta con il solo TPO-RA in assenza di altre terapie concomitanti e di diatesi emorragica almeno negli ultimi 6 mesi. Il tapering del TPO-RA non deve proseguire qualora in questa fase la conta piastrinica scenda al di sotto della soglia di sicurezza, cioè di $30 \times 10^9/L$, o se il paziente sperimenti un peggioramento della qualità di vita dovuta ad ansia, fatigue o altri fattori umanistici.

Il panel di esperti considera che il tapering possa essere proposto e tentato più rapidamente nei pazienti che mostrano una risposta completa con necessità di basse dosi di TPO-RA e dopo un periodo più prolungato (es. 6-12 mesi) nei pazienti con una risposta non ottimale.

La dose iniziale raccomandata di eltrombopag nei pazienti di età ≥ 6 anni è di 50 mg una volta al giorno (25 mg al giorno nei pazienti di età compresa tra 1 e 5 anni). Il dosaggio richiesto di eltrombopag deve essere personalizzato sulla base della conta piastrinica del paziente. **Dopo l'inizio del trattamento con eltrombopag, la dose deve essere regolata per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ necessaria per ridurre il rischio di sanguinamenti. Non deve essere superata la dose giornaliera di 75 mg.**

Lo studio GIMEMA, prospettico di fase II attualmente in corso, impiega eltrombopag come 2° linea terapeutica e ha arruolato 52 pazienti adulti con ITP primaria. L'endpoint primario è la proporzione di pazienti che arrivano al tapering e alla sospensione di eltrombopag, mantenendo la risposta a 6 mesi dalla sospensione. Lo studio prevede quindi una fase di 6 mesi di terapia, tapering e 6 mesi di osservazione.

L'endpoint è raggiunto se, dopo sospensione di 6 mesi, la conta piastrinica è mantenuta $>30 \times 10^9/L$ in assenza di bleeding.

Il tapering e la sospensione vengono eseguiti solo se durante il trattamento la conta rimane $\geq 30 \times 10^9/L$ in assenza di altri trattamenti; in caso contrario il tapering viene interrotto.

Gli endpoint secondari comprendono le possibili modificazioni di parametri immunologici durante il trattamento, le possibili correlazioni tra i livelli sierici di trombopoietina endogena al basale e la risposta alla terapia.

Le modalità del tapering dei TPO-RA sono ancora empiriche poiché mancano evidenze e linee guida. In alcuni casi è necessario fare somministrazioni puntiformi, richiami *on demand* e in numero limitato, a distanza di mesi dopo sospensione e remissione. Sempre empiricamente, alcuni pazienti possono giovare di una modifica della schedula di somministrazioni, riducendone la frequenza (per eltrombopag quindi si può introdurre una somministrazione a giorni alterni o anche con minor frequenza nell'arco

temporale della settimana).

A questa modalità si può affiancare anche l'uso in alternanza di dosi differenti e a scalare, fino al raggiungimento di una dose minima con frequenza ridotta, per poi sospendere completamente la somministrazione, sempre regolandosi in base al monitoraggio seriato dell'emocromo, che in fase di tapering può essere anche settimanale.

Il panel di esperti ha proposto, anche sulla base dello studio GIMEMA, il seguente schema: un tapering personalizzato con un criterio di riduzione di 25 mg di eltrombopag ogni 2 settimane per arrivare a una somministrazione a giorni alterni, poi una somministrazione ogni 4 giorni per 2 settimane e, successivamente, la sospensione. Si suggerisce che il tapering non debba essere più veloce rispetto a questo schema (non si esclude invece la possibilità di un ritmo più lento), che prosegua finché il paziente mantiene la risposta.

Il criterio generale è eseguire un tapering lento per aumentare le probabilità di successo per un numero maggiore di pazienti e diminuire il rischio di trattamenti aggiuntivi in caso di necessità.

La difficoltà di schematizzare un tapering ad oggi è legata alla mancanza di studi *ad hoc* e alla imprevedibilità della risposta del singolo paziente.

Statement: L'indicazione contenuta in RCP riporta l'impiego della dose più bassa di eltrombopag che consente di ottenere e mantenere una conta piastrinica di sicurezza ($>50 \times 10^9/L$). Sulla base di questo, nel paziente considerato idoneo in base ai criteri clinici descritti (velocità di ottenimento di una risposta soddisfacente e stabilità della risposta nel tempo con la dose ridotta di TPO-RA), si suggerisce di avviare la procedura di tapering.

9. ITP: fisiopatologia della remissione sostenuta

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di numerose ricerche che hanno permesso di approfondire le conoscenze sulla fisiopatologia della ITP, sul meccanismo di azione dei farmaci impiegati nel trattamento e, in particolare, sul ruolo dei TPO-RA nel complesso squilibrio immunologico che sta alla base di questa patologia.

Con una descrizione semplificata, ma puntuale si può affermare che, a seguito di una stimolazione antigenica da parte di antigeni esterni (molecular mimicry) o secondaria ad un processo infiammatorio, può avere inizio uno squilibrio immunologico che induce la perdita della cosiddetta "self tolerance". E' possibile che una sola noxa eziologica non sia sufficiente ma che debbano poi concorrere ulteriori fattori, forse anche genetici (alcuni polimorfismi del gene per FcγRs o di TNFα oppure alplotipi HLA-DRB1*11, *14 and -DQB1*03 secondo alcuni ma non confermati), o comunque in grado di determinare uno squilibrio delle popolazioni T linfocitarie, con attivazione prevalente dei Th1 e conseguente innesco di una produzione di autoanticorpi responsabile dell'aumentata fagocitosi e apoptosi piastrinica periferica. In molti pazienti, tuttavia, è dimostrato come anche il meccanismo di distruzione T-mediato sia particolarmente attivato, conducendo ad un effetto citotossico diretto sulle piastrine mediato dai macrofagi o dalle cellule dendritiche e indiretto sul comparto megacariocitario [32] (Figura 1).

In questo quadro complesso, in cui le piastrine diventano il target dello squilibrio immunologico, è stato documentato il ruolo chiave della riduzione numerica e funzionale dei linfociti T regolatori (Treg) [33, 34, 35, 36]. Nella fase di remissione della ITP, lo squilibrio a carico dei Treg risulta ripristinato e questo fenomeno è stato documentato in varie ricerche con l'impiego di diversi farmaci tra i quali CS, rituximab e persino i TPO-RA. E' quindi possibile che l'effetto di modulazione sui Treg o sullo squilibrio del comparto T e B cellulare non sia un'azione diretta della terapia farmacologica dell'ITP (quindi non farmaco-correlata), ma piuttosto un meccanismo piastrino-mediato.

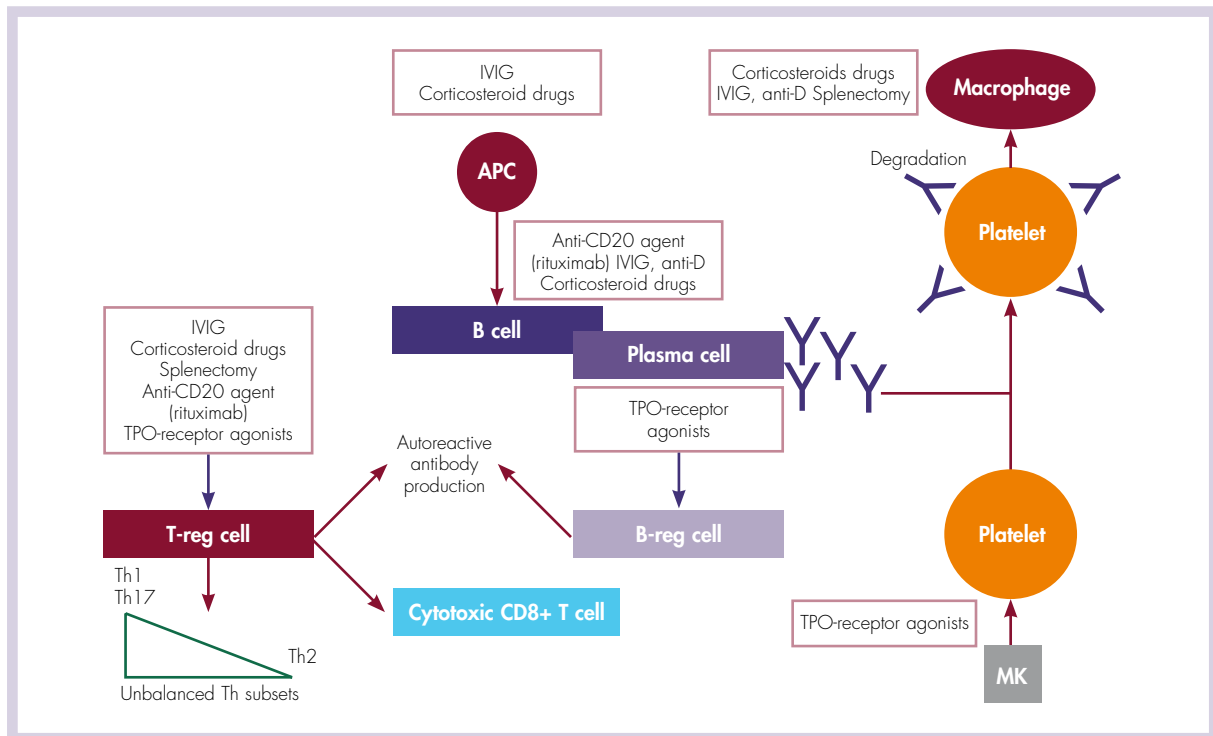


Figura 1. Patogenesi e meccanismi terapeutici nella ITP. Figura riadattata da [32].

L'ipotesi è che le piastrine stesse agiscano come volano del processo immuno-modulante durante la loro risalita; è stato infatti dimostrato il meccanismo pro-infiammatorio delle piastrine in varie situazioni infiammatorie [37] ed è noto che il rilascio di TGF- β 1 da parte delle piastrine numericamente in crescita come risposta al trattamento possa essere il driver di questa azione di modulazione del balance. Di conseguenza, l'effetto dei TPO-RA determina un'azione immuno-modulante indiretta, attraverso l'incremento della conta piastrinica nei pazienti responsivi.

Dato che **dopo sospensione dei TPO-RA una quota di pazienti variabile dal 10 al 30% mantiene una risposta sostenuta**, si ipotizza che l'immunotolleranza sia indotta da:

1. una modulazione a sua volta secondaria all'esposizione ad alte dosi di antigene oppure
2. pathway immunoregolatori mediati da "platelet microparticles", ossia microparticelle prodotte dalle piastrine note anche come "ectosomi", che sono importanti mediatori della comunicazione intercellulare e implicate nei meccanismi d'immunità innata [38].

È dimostrato che nella ITP in fase di attività pre-trattamento i livelli di TGF- β 1 (citochina anti-infiammatoria) sono ridotti, mentre aumentano in modo significativo dopo il trattamento farmacologico nel paziente responsivo che ottiene un rialzo della conta piastrinica, arrivando a concentrazioni analoghe a quella del soggetto sano [39].

Un altro meccanismo fisiopatologico dell'ITP è legato ai recettori Fc γ (Fc γ Rs) dell'immunoglobulina di cui esistono 3 classi: Fc γ RI, IIa e III. È noto che Fc γ R I, IIa e III abbiano un effetto attivante sul sistema immunitario mentre Fc γ RIIb abbia un effetto inibitorio sulla stimolazione immunitaria. Recenti dati dimostrano che il polimorfismo di questi recettori può essere posto in relazione con l'incidenza della malattia e con la risposta ai farmaci, quindi anche lo squilibrio tra le varie classi di recettori può correlare con lo stato di attività della malattia. Un recente studio di tipo biologico [40] ha dimostrato che la risposta al trattamento con i TPO-RA elimina lo squilibrio pre-malattia tra stato inibitorio e stato attivatore, stimolando l'espressione di Fc γ RIIb con un effetto immunosoppressivo, quindi riequilibrando una situazione immunologica deregolata.

10. Key points e conclusioni

Il panel concorda sui seguenti punti:

- Esistenza di un pattern biologico sottostante diverso tra i pazienti con ITP con buona risposta iniziale al trattamento farmacologico e i pazienti con risposta iniziale relativamente buona ma con recidiva precoce.
- L'impiego precoce del TPO-RA potrebbe associarsi ad un pattern di risposta migliore e duratura.
- L'utilizzo di dosi iniziali di TPO-RA secondo il RCP di eltrombopag in tutti i pazienti. Il tapering del TPO-RA può essere suggerito se il paziente ottiene:
 - una risposta completa (piastrine $>100 \times 10^9/L$) stabile in corso di terapia oppure
 - una risposta parziale (piastrine $>50 \times 10^9/L$) stabile in corso di terapiain entrambi i casi per almeno 6 mesi senza l'impiego di altri farmaci e impiegando una bassa dose di farmaco.
- Nell'ottica della sospensione della terapia con TPO-RA, non stabilire un target di età del paziente; tuttavia, il tapering andrebbe proposto preferibilmente ai pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani.
- Non è consigliato il tapering dei TPO-RA per i pazienti che, per necessità cliniche o per trattamenti concomitanti (anticoagulanti o antiaggreganti), necessitano di una conta piastrinica più elevata, a meno di una dimostrata stabilità della conta piastrinica $>100 \times 10^9/L$.
- In presenza di una riduzione di piastrine al valore di cut off ($<30 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L$) in corso di tapering, si suggerisce di interrompere la procedura e di riprendere la dose precedentemente efficace di farmaco.
- L'indicazione contenuta nel RCP di eltrombopag riporta l'impiego della dose più bassa di farmaco che consenta di ottenere e mantenere una conta piastrinica di sicurezza ($>50 \times 10^9/L$). In base a questo, nel paziente considerato idoneo secondo i criteri clinici descritti (velocità di ottenimento di una risposta soddisfacente e stabilità della risposta nel tempo con la dose ridotta di TPO-RA) si suggerisce di avviare la procedura di tapering.
- Programmare la riduzione della dose di TPO-RA ed, eventualmente, la sospensione nei pazienti stabili, con risposta ottimale e a minor rischio.

Questo lavoro di consenso rappresenta una sintesi dell'esperienza clinica real life di alcuni centri di riferimento italiani circa la gestione clinica di pazienti ITP candidabili al tapering dei TPO-RA. Sono stati delineati alcuni criteri e modalità per identificare sottopopolazioni di pazienti candidabili al tapering e, quando possibile, alla sospensione del trattamento con TPO-RA. Inoltre, questo manoscritto rappresenta una fase di orientamento per la futura ricerca clinica sulla gestione del trattamento di 2° linea del paziente con ITP.

Bibliografia

1. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113(11):2386-93.
3. Hoffman R, Benz E, Silberstein L, et al. Basic principles and practice. *Hematology* 6th edition (2013).
4. Bohn JP, Staurer M. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. *Memo* 2018;11(3):241-6.
5. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood* 2016;127(3):296-302.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
7. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2018.
8. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-37.
9. Moulis G, Palmaro A, Sailler L, et al. Corticosteroid risk function of severe infection in primary immune thrombocytopenia adults. A nationwide nested case-control study. *PLoS One* 2015;10(11):e0142217.
10. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;128(12):1547-54.
11. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:203-20.
12. Gonzalez-Lopez T, Fernandez-Fuertes F, Hernandez-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol* 2017;106(4):508-16.
13. Wong SRM, Brynes RK, Orazi A, et al. Eltrombopag (EPAG) treatment improved platelet counts in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia during a 2-year, phase IV, open-label study. *Blood* 2017;130:3628.
14. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Hematol* 2017;96(9):1421-34.
15. Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse Med* 2014;43(4 Pt 2):e61-7.
16. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018;93(6):816-23.
17. Cooper N. State of the art -how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2017;177(1):39-54.
18. Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98(4):371-377.
19. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: data from the EXTEND study. *Am J Hematol* 2015;90(7):598-601.
20. Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2016;95(7):1077-87.
21. Mazzucconi MG, Santoro C, Baldacci E, et al. TPO-RA in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response. *Eur J Hematol* 2017;98(3):242-9.
22. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE); a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011;377(9763):393-402.
23. Leven E, Miller A, Boulard N, et al. Successful discontinuation of eltrombopag treatment in patients with chronic ITP. *Blood* 2012;120:1085.
24. Mahevas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. *Br J Haematol* 2014;165(6):865-9.
25. Cervinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Haematol* 2015;102(1):7-11.
26. Gonzalez-Lopez TJ, Pascual C, Alvarez-Roman MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015;90(3):E40-3.
27. Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* 2016;172(2):262-73.
28. Marshall AL, Scarpone R, De Greef M, et al. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2016;101(12):e476-e478.
29. Bussel JB, Wang X, Lopez A, et al. Case study of remission in adults with ITP following cessation of treatment with romiplostim. *Hematology* 2016;21(4):257-62.
30. Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, et al. Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: an observational retrospective report in real life clinical practice. *Hematol Rep* 2015;7(1):5673.
31. Santoro C, Volpicelli P, Baldacci E, et al. Repeated successful use of eltrombopag in chronic primary immune thrombocytopenia: description of an intriguing case. *Clin Case Rep* 2017;5(8):1385-8.

32. Zufferey A, Kapur R, Semple JM. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6(2).
33. Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120(2):187-93.
34. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008;112(4):1147-50.
35. Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(4):1325-8.
36. Olsson B, Ridell B, Carlsson L, et al. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 2008;112(4):1078-84.
37. Gresele P, Kleiman NS, Lopez J. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. Springer 2017.
38. Schifferli A, Kuhne T. Thrombopoietin receptor agonists: a new immune modulatory strategy in immune thrombocytopenia? *Semin Hematol* 2016; 53 Suppl 1:S31-4.
39. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116(22):4639-45.
40. Liu XG, Liu S, Feng Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. *Blood* 2016;128(6):852-61.

Lista degli acronimi

CS = corticosteroidi

DXM-HD = desametasone ad alte dosi

ITP = porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica

IVIg = immunoglobuline endovena

PDN = prednisone

Plt/PLT = piastrine/conta piastrinica

RCP = Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

TFR = treatment-free response

TPO-RA = agonisti del recettore della trombopoietina

