

ITP management in real life La gestione del TPO-RA nel paziente ITP con rischio trombotico

Roma, 4 ottobre 2018

V. De Stefano¹, W. Barcellini², S. Cantoni³, U. Consoli⁴, A. Dragani⁵, P. Mazza⁶,
L. Podda⁷, E. Rinaldi⁸, E. Rossi¹, M. Ruggeri⁹, R. Santi¹⁰

¹Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica, Roma;

²Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano;

³ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;

⁴ARNAS Garibaldi Catania;

⁵Ospedale Spirito Santo, ASL Pescara;

⁶ASL di Taranto;

⁷Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;

⁸Ospedale A. Perrino, Brindisi;

⁹Ospedale San Bortolo, Vicenza;

¹⁰Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria.

Indice

1. Introduzione.....	3
2. Metodologia di consenso	3
3. Tromboembolismo e ITP.....	4
4. La gestione dei pazienti con ITP e rischio trombotico	6
5. Statement di consenso.....	7
6. Conclusioni	9
Bibliografia.....	10
Lista degli acronimi.....	12

1. Introduzione

Un aumentato rischio trombotico è stato documentato in diverse patologie autoimmuni [1] e studi di popolazione e di coorte hanno messo in evidenza un rischio di tromboembolismo, sia venoso che arterioso, aumentato di 1,3-2,6 volte nei pazienti con porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP) rispetto alla popolazione generale [1-5].

È stato ipotizzato che l'incremento di rischio trombotico nella ITP possa essere spiegato da meccanismi quali la presenza di aggregati di monociti/leucociti/piastrine, di anticorpi attivanti l'endotelio, da un incremento del turnover piastrinico con maggiore produzione di nuove piastrine (funzionalmente più attive) e dall'aumentato rilascio di microparticelle piastriniche [2,5]. Inoltre, l'età avanzata, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare e interventi terapeutici (trattamento steroideo, splenectomia, impiego di immunoglobuline ad alte dosi) possono rappresentare fattori di rischio addizionali per l'aumentato rischio trombotico nei pazienti con ITP [2,3].

La gestione della profilassi antitrombotica primaria e secondaria nei pazienti con ITP non è supportata da dati basati sull'evidenza e la letteratura disponibile consiste solo di casi aneddotici o di case series retrospettive. E' pertanto opportuna una sintesi dell'esperienza *real life* dei maggiori centri di riferimento per la ITP focalizzata sull'aspetto del rischio trombotico.

Il lavoro di consensus si è focalizzato sull'approfondimento di due argomenti principali:

- **la gestione degli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) nel paziente ITP con trombosi venosa o arteriosa;**
- **la gestione del paziente con ITP con necessità di anticoagulazione e/o antiaggregazione.**

Quanto riportato nel presente documento di consenso non costituisce valore di raccomandazione né tantomeno di linee guida per la pratica clinica per i centri di ematologia del territorio italiano, bensì intende costituire una serie di indicazioni e suggerimenti per ottimizzare la gestione e la cura del paziente con ITP e rischio trombotico.

2. Metodologia di consenso

Ai panelist è stato preliminarmente inviato un questionario strutturato con domande riferite alla casistica di ogni singolo centro per raccogliere le opinioni e/o la descrizione di best practices senza l'influenza dell'opinione e delle esperienze degli altri partecipanti del panel.

Le 10 domande del questionario riguardavano la gestione del paziente ITP con trombosi:

- a. dati di background: quote di pazienti con ITP con episodi di trombosi (venosa o arteriosa), quota di fenomeni trombotici durante il trattamento con TPO-RA; fattori correlati alle complicanze emorragiche durante il trattamento anticoagulante o antiaggregante;
- b. attuali modalità di trattamento nei pazienti con ITP con fibrillazione atriale (FA) o con episodi di trombosi (venosa o arteriosa) che necessitino di terapia anticoagulante o antiaggregante;
- c. gestione della terapia anticoagulante o antiaggregante in relazione alla conta piastrinica e terapie da adottare (steroidi, immunoglobuline ad alte dosi, TPO-RA) per ottenere una conta piastrinica sicura;
- d. gestione delle complicanze emorragiche e valutazione del rischio emorragico nel paziente con ITP che necessiti di anticoagulazione o antiaggregazione;
- e. criteri di gestione dei TPO-RA nei pazienti con ITP che abbiano sofferto di episodi trombotici recenti, in assenza o in presenza di trattamento con TPO-RA.

La riunione di consenso è stata condotta con una discussione libera in base all'analisi di casi clinici ipotetici proposti dai partecipanti come esempi di esperienza *real life*.

3. Tromboembolismo e ITP

In base ad alcune evidenze derivate da studi di popolazione e studi di coorte, la ITP sembra essere di per sé una malattia ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso [1,2,4]. L'incidenza di trombosi venosa nei pazienti con ITP è stata stimata di 9,4 per 1000 anni-persona (vs. 3,6 nella popolazione di controllo) nei soggetti di età superiore a 60 anni e di 3,2 per 1000 anni-persona (vs. 1,0 nella popolazione di controllo) nei soggetti di età inferiore a 60 anni [4].

Analogamente, i pazienti con ITP hanno un rischio maggiore di trombosi arteriosa rispetto alla popolazione generale [1,2,5], anche se in misura meno spiccata. In particolare, lo studio di Ruggeri et al. (2014) ha raccolto i dati di quasi 1000 pazienti con ITP e ha evidenziato una percentuale cumulativa a 5 anni di tromboembolismo venoso di 1,4% e di trombosi arteriosa di 3,2% [2]. Sono risultati fattori di rischio indipendenti per trombosi: l'età superiore a 60 anni, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare convenzionali, la terapia steroidea e la splenectomia; il rischio correlato al trattamento con TPO-RA non è stato chiaramente evidenziato.

L'incidenza di ITP è più elevata nella popolazione anziana (>65 anni) [6], o >40 anni [3], comportando un aumentato rischio sia trombotico [3] che emorragico rispetto alle fasce di età più giovani [7,8]. Riguardo al problema del management del rischio trombotico la letteratura è comunque particolarmente limitata. La review di Morici et al. (2017) affronta il problema della piastrinopenia in generale e, nel counselling, il trattamento antitrombotico antiaggregante s'inserisce come bilanciamento tra rischio di sanguinamento e rischio trombotico [9]. Inoltre, da una recente survey realizzata negli Stati Uniti (Oklahoma) e condotta su circa 100 medici è emerso che il trattamento antitrombotico è considerato opportuno, in varie declinazioni, nel 70% dei casi anche in pazienti che hanno avuto un sanguinamento maggiore o minore [10].

Pur in assenza di evidenze, esiste una raccomandazione di esperti in base alla quale è necessario avere più di 50.000 piastrine per eseguire un trattamento antitrombotico a dose piena e meno di 50.000 piastrine per un trattamento a metà dose, preferendo l'eparina non frazionata all'eparina frazionata, e innalzando il livello di piastrine con immunoglobuline (IVIg) e steroidi (CS) o TPO-RA. Il limite di 30.000 piastrine è quello al di sotto del quale non viene ritenuto prudente eseguire un trattamento antitrombotico [11] (Figura 1), tenendo però presente che questo limite è mutuato dall'ematologia neoplastica in cui il rischio emorragico è molto più elevato.

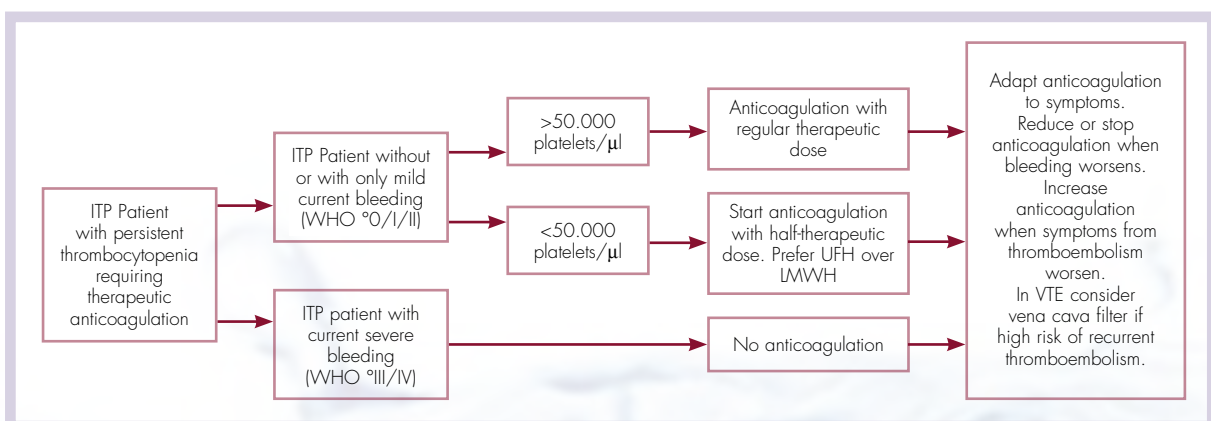


Figura 1. Algoritmo di trattamento [11].

È da valutare se adottare o meno questi *cut off* in una situazione come la ITP dove il rischio emorragico è meno stringente; infatti, quello che sembra di minor rilevanza è la conta piastrinica perché gli eventi tromboembolici si riscontrano sia con livelli ridotti di piastrine sia con livelli elevati [12]. Inoltre, anche il trattamento con IVG ad alte dosi è stato associato al rischio tromboembolico [13-15].

Nei pazienti trattati con TPO-RA il rischio di tromboembolismo (venoso e arterioso) è del 3%-anno [16]. Nei recenti studi registrativi non emergono differenze significative tra romiplostim e placebo [17] così come tra romiplostim/eltrombopag e placebo, con un rischio relativo (RR) di tromboembolismo venoso dei TPO-RA rispetto a placebo pari ad un valore di 1 [RR=1,08; IC 95%: 0,40-2,93] (Figura 2) [18].

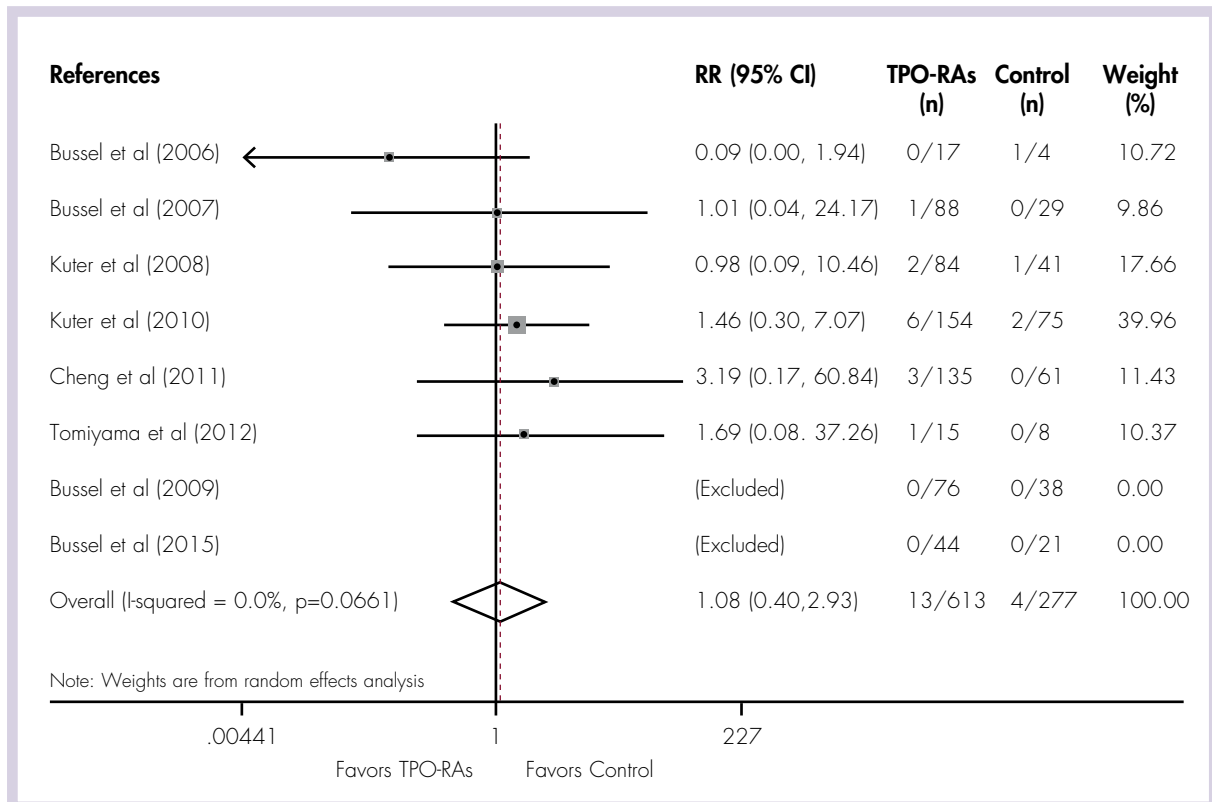


Figura 2. Forest plot e meta-analisi dei tassi di eventi trombotici con TPO-RA e regimi di controllo (placebo) [18].

Uno studio francese ha riportato trombosi in pazienti in trattamento con TPO-RA, ma le patologie di base erano molto varie, quindi, con ITP secondarie oltreché primarie; tuttavia, nel 50% dei casi il trattamento con TPO-RA è stato continuato in associazione ad anticoagulanti orali o antiaggreganti [19].

In caso di trombosi arteriose, il problema diventa più stringente. La review di Morici et al. (2017) fornisce indicazioni per pazienti con ITP e STEMI [9], tenendo conto che gli stent medicati odierni sono di svariate tipologie, e quindi anche in questo contesto le raccomandazioni dovrebbero essere riviste.

In una coorte di 170 pazienti del centro di Roma, il rischio trombotico è stato stimato di 3 per 100 pazienti-anno; l'incidenza per 100 pazienti-anno era di 1,5 in assenza di trattamento; in corso di trattamento con steroidi, TPO-RA o rituximab l'incidenza risultava significativamente aumentata, suggerendo un rischio trombotico legato più all'attività di malattia che al singolo trattamento [20].

4. La gestione dei pazienti con ITP e con rischio trombotico

Nell'esperienza dei panelist, circa il 5-10% dei pazienti con ITP ha necessità di un trattamento antitrombotico. In questa popolazione, i panelist hanno riportato esperienze diverse relativamente all'incidenza di emorragie maggiori: un terzo dei partecipanti non ha mai riscontrato alcun sanguinamento maggiore, un terzo ha riportato un sanguinamento maggiore nel 2-3% dei pazienti e un terzo ha riscontrato sanguinamenti maggiori nel 5-30%. I motivi di tale eterogeneità di risposte sono probabilmente dovuti a differenti dati anamnestici dei pazienti e a diverse definizioni di sanguinamento maggiore da parte dei partecipanti alla survey. Infatti, sono stati sviluppati diversi bleeding score [es. World Health Organization (WHO) bleeding scale of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)] che, tuttavia, sono poco utilizzati per la non agevole applicazione nella pratica clinica [21].

Sono stati discussi dei casi clinici ipotetici ed emblematici per arrivare alla formulazione di statement di consenso.

Il panel ha sottolineato il fatto che un paziente con piastrinopenia può e deve essere ragionevolmente trattato. Al contrario, nella *real life* esiste una chiara impressione in base alla quale i pazienti sono sottotrattati per quanto riguarda il loro rischio cardiovascolare, che è un problema riconosciuto anche in letteratura [22].

Infatti, la piastrinopenia è un noto fattore di rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità indipendente intra-ricovero a lungo termine causati da trattamenti subottimali o da trattamenti antiaggreganti non eseguiti con modalità corrette.

Il panel ha discusso in particolare le seguenti problematiche:

Impiego di antagonisti della vitamina K (VKA) o anticoagulanti orali diretti (DOAC) in pazienti con ITP.

La maggioranza dei pazienti con ITP che richiede un trattamento anticoagulante è affetta da FA.

In caso di FA, il regime di anticoagulazione più impiegato è basato sui VKA; tuttavia nel corso della discussione il panel esprime una preferenza per i DOAC; 2/11 partecipanti esprimono un caveat sulla miglior possibilità di controllare il livello di anticoagulazione con i VKA e sulla attuale miglior possibilità di reversal in caso di necessità rispetto all'impiego dei DOAC [23-25].

Una conta piastrinica di 50.000/mmc viene ritenuta sicura da tutti i panelist. Una conta piastrinica compresa tra 30.000/mmc e 50.000/mmc (spontanea o indotta) viene considerata adeguata al bilancio rischio/beneficio per intraprendere il trattamento anticoagulante dal 25% (3/11 partecipanti) del board. Comunque, in caso di necessità di INR >3, tutti i panelist ritengono necessaria una conta piastrinica >50.000/mmc.

Il panel ha sottolineato la necessità di una attenta valutazione dei seguenti punti:

- bilancio del rischio emorragico/rischio trombotico con accurata anamnesi (distinguendo tra fattori rimovibili/transitori e non rimovibili/permanenti); tale valutazione va periodicamente aggiornata;
- bleeding score (valutazione anche della storia familiare ed eventuale valutazione di laboratorio per anomalie a rischio emorragico);
- stabilità (o instabilità) della conta piastrinica nel tempo.

Profilassi antitrombotica in chirurgia

Per una profilassi antitrombotica in un paziente con ITP che necessita di un intervento chirurgico è bene considerare:

- il profilo di rischio del tipo di intervento (chirurgia oncologica, ortopedica, addominale) e la profilassi

raccomandata abitualmente;

- il cut-off piastrinico raccomandato per i vari tipi di intervento [26,27];
- il cut off piastrinico considerato sicuro per poter effettuare una profilassi antitrombotica: per esempio, almeno 50.000 piastrine per una profilassi eparinica full dose, fino a 20.000 piastrine per una profilassi half dose oppure nessuna profilassi; tuttavia, i cut off piastrinici vanno valutati criticamente in base alla situazione di ogni singolo paziente [26];
- ove disponibili, i dispositivi a compressione pneumatica intermittente dovrebbero essere applicati in caso di profilassi eparinica non possibile oppure a dosaggi ridotti.

5. Statement di consenso

È stato trovato consenso dal panel sui seguenti statement:

Statement 1

- In base ai dati di letteratura, i pazienti con ITP primaria hanno un rischio lievemente superiore di trombosi (sia arteriosa sia venosa) rispetto alla popolazione generale [28-30];
- oltre allo scenario di rischio basale, il rischio di trombosi è ulteriormente aumentato per fattori trombotici correlati al paziente come età, fattori di rischio costituzionali (es.: obesità, etc.) e per fattori di rischio correlati alla malattia (es.: CS, splenectomia) [2];
- alcuni studi riportano preoccupazione sulla possibile associazione tra trombosi e IVG ad alte dosi o rituximab o TPO-RA;
- si dovrebbe riservare un'attenzione speciale per i fattori di rischio associati al paziente relativi alla storia familiare e possibilmente alla trombofilia ereditaria;
- un'attenzione speciale dovrebbe essere riservata alla presenza di anticorpi anti-fosfolipidi [31];
- pertanto, alla luce delle evidenze circa l'aumentato rischio tromboembolico, i pazienti con ITP dovrebbero essere sottoposti ad un attento screening e correzione (dove possibile) dei fattori di rischio cardiovascolare.

Statement 2

Il rischio di trombosi dei pazienti trattati con i TPO-RA è pari a 2,5-3,2 per 100 pazienti-anno per eltrombopag [32,33] e pari a 4,2-7,5 per 100 pazienti-anno per romiplostim [32,33];

- negli studi clinici randomizzati controllati, il rischio non è significativamente diverso tra TPO-RA e placebo/BAT (Best Available Therapy); tuttavia, queste stime potrebbero avere un potere statistico inadeguato;
- in base all'evidenza attualmente disponibile, il rischio trombotico relativo ai TPO-RA è simile per eltrombopag e romiplostim;
- questo rischio trombotico non dipende né dal dosaggio né dal tempo di esposizione né dalla conta piastrinica.

N.B. Un membro del panel suggerisce un possibile legame tra la comparsa di trombosi e l'aumento molto rapido della conta piastrinica durante il trattamento con TPO-RA.

Statement 3

- La ITP non è una controindicazione assoluta alla profilassi o al trattamento antitrombotico;
- una storia di emorragia intracranica/cerebrale (ICH) dovuta ad una arteriovenous malformation (AVM) corretta o a un trauma non è una controindicazione assoluta al trattamento antitrombotico nei pazienti con ITP;
- una storia di ICH spontanea è una controindicazione relativa; la valutazione del bilancio rischio-beneficio dovrebbe essere realizzata caso per caso;

- la storia di sanguinamenti maggiori (diversi dalla ICH) dovrebbe essere valutata caso per caso.

Statement 4

- Per individuare una conta piastrinica "sicura" in corso di trattamento antitrombotico vanno considerati i seguenti parametri: tipo di trattamento (profilassi o terapia), tipo di farmaco, dosaggio/INR target, trattamento combinato;
- la conta piastrinica-soglia ottimale consigliabile è considerata $\geq 50.000/mmc$ per tutti i membri del panel, sia con anticoagulante orale, sia con anticoagulante parenterale e trattamento antiaggregante. Ciò si applica anche a una terapia di combinazione VKA/DOAC+ASA (acido acetil salicilico) o a una doppia terapia antiaggregante ASA+clopidogrel/prasugrel/ticagrelor. La possibilità della tripla associazione VKA/DOAC + doppia antiaggregazione andrà valutata caso per caso [34].
- per alcuni membri del panel (3/11) è consigliabile anche una conta piastrinica $\geq 30.000/mmc$ in caso di un INR target di 2-2,5 (es.: in caso di FA) o monoterapia; in questa situazione la conta piastrinica stabile è obbligatoria, da monitorare con uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico.
- il sanguinamento maggiore attivo è una controindicazione transitoria indipendentemente dalla conta piastrinica;
- tuttavia, per il trattamento di questo particolare *setting* di pazienti, è auspicabile un approccio multidisciplinare (cardiologi, ematologi, internisti) e un'adeguata informazione al paziente circa il rapporto rischio/beneficio delle terapie intraprese.

Statement 5

- In pazienti che richiedono un trattamento antitrombotico e non presentano una conta piastrinica adeguata (cfr. statement 4 e 5) il trattamento con TPO-RA è più consigliabile rispetto ai CS, specialmente in caso di trattamento cronico, se praticabile secondo le indicazioni regolatorie locali [35];
- in caso di pazienti che richiedono un trattamento antitrombotico di breve termine (per es.: non più di 3 mesi), si possono prendere in considerazione i CS.

Statement 6

- Nei pazienti che richiedono un trattamento anticoagulante, i DOAC orali sono preferibili ai VKA; ed è fortemente consigliabile un monitoraggio mensile della conta piastrinica [23];
- nei pazienti che richiedono un trattamento antiaggregante si dovrebbe scegliere il tipo di farmaco in base alle specifiche linee guida [36];
- un'attenzione speciale va rivolta ai pazienti in trattamento con doppia antiaggregazione, in base al profilo di rischio del paziente;
- tutti i pazienti con ITP in cui sia controindicato un trattamento anticoagulante o antiaggregante per conta piastrinica considerata non sicura e/o per conta piastrinica altamente instabile o per altro motivo, devono essere attentamente valutati per procedure alternative: chiusura percutanea dell'auricola nei casi di FA parossistica/cronica, eventuale posizionamento di filtro cavale, by pass vs stent, protesi valvolare biologica vs protesi valvolare meccanica.

Statement 7

- Una storia di trombosi venosa non è una controindicazione assoluta al trattamento con TPO-RA quando è necessario per aumentare la conta piastrinica;
- una storia di trombosi arteriosa non è una controindicazione assoluta al trattamento con TPO-RA;
- una trombosi venosa recente o trombosi venosa attiva non è una controindicazione assoluta al trattamento con TPO-RA, se è necessario a istituire una terapia antitrombotica;
- in pazienti con trombosi arteriosa recente o trombosi arteriosa attiva durante il trattamento con TPO-RA è consigliabile un trattamento alternativo per la ITP;
- in pazienti con trombosi arteriosa recente o trombosi arteriosa attiva, il trattamento con TPO-RA come seconda linea dovrebbe essere valutato caso per caso.

6. Conclusioni

Il presente lavoro di consenso rappresenta una sintesi dell'esperienza clinica *real life* dei centri di riferimento italiani circa la gestione clinica di pazienti con ITP e trombosi arteriosa o venosa con necessità di trattamento. Questa area è caratterizzata dalla scarsità o assenza di dati basati sull'evidenza, di conseguenza l'analisi critica di casi clinici ipotetici, ma rappresentativi della realtà clinica quotidiana dei centri di ematologia è un argomento nel quale il consenso, totale o parziale, ha un particolare valore nel contribuire al miglioramento dell'outcome di questa sottopopolazione di pazienti con ITP.

Il panel suggerisce cautela nella scelta dei trattamenti, nella consapevolezza di uno spettro di difficoltà che permane nonostante la possibilità di un consenso, nella misura in cui esso è ottenibile. Si è, inoltre, cercato di identificare specifiche necessità e carenze di questa specifica sottopopolazione di pazienti.

Bibliografia

1. Sarpatwari A, Bennett D, Logle JW et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* 2010;95(7):1167-75.
2. Ruggeri M, Tosoletto A, Palandri F et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost* 2014;12(8):1266-73.
3. Huang YT, Liu XF, Chen YF, et al. The incidence and risk factors for thrombosis in primary immune thrombocytopenia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;14;39(11):942-6.
4. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2011;152(3):360-2.
5. Norgaard M, Severinsen MT, Lund Magback M et al. Risk of arterial thrombosis in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;159(1):109-11.
6. Schoonen WM, Kucera G, Coalsen J et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145(2):235-44.
7. Cortellazzo S, Finazzi G, Buelli M et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77(1):31-3.
8. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160(11):1630-8.
9. Morici N, Cantoni S, Vallerio P et al. Antiplatelet and Anticoagulation Treatment in Patients with Thrombocytopenia. *Curr Pharm Des* 2017;23(9):1354-65.
10. Pishko AM, Misgav M, Cuker A et al. Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46(1):24-30.
11. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation—maneuvering between Scylla and Charybdis. *Semin Hematol* 2013;50 Suppl 1:S83-8.
12. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527-36.
13. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodighiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):35-40.
14. Paran D, Herishanu Y, Elkayam O et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(5):313-8.
15. Iroh Tam PY, Richardson M, Grewal S. Fatal case of bilateral internal jugular vein thrombosis following IVIg infusion in an adolescent girl treated for ITP. *Am J Hematol* 2008;83(4):323-5.
16. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25(3):235-42.
17. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol* 2013;91(5):423-36.
18. Wang L, Gao Z, Chen XP et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:39003.
19. Weber E, Moulis G, Mahévas M et al. Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study. *Rev Med Interne* 2017;38(3):167-75.
20. Rossi E, Ciminello A, Di Giovanni A, et al. Incidence of thrombosis in a cohort of patients with immune thrombocytopenia: effect of treatments. XXV SISET - 10 novembre 2018.
21. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013;121(14):2596-606.
22. Frederiksen H, Maegbaek ML, Norgaard M et al. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol* 2014;166(2):260-7.
23. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, tukaszuk R et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(3):153-60.
24. Caro J, Navada S. Safety of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and MDS/AML complicated by thrombocytopenia: An unresolved challenge: Can they be managed? A report of three cases and literature review. *Am J Hematol*. 2018;93(5): E112-4.
25. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62.
26. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1-30.
27. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120(4):574-96.
28. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D et al. Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):321-30.
29. Langeberg WJ, Schoonen WM, Eisen M et al. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies. *Int J Hematol* 2016;103(6):655-64.
30. Machin N, Ragni MV, Comer DM et al. Prevalence and correlates of thrombosis in adults with immune thrombocytopenia: An NIS

- study. *Thromb Res* 2018;172:80-5.
31. Kim KJ, Baek IW, Yoon CH et al. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2013;161(5):706-14.
 32. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder?. *Am J Hematol*, 2016;91(1):39-45.
 33. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Hematol* 2017;96(9):1421-34.
 34. Kiviniemi T, Karjalainen P, Rubboli A et al. Thrombocytopenia in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;112(4):493-8.
 35. De Stefano V et al. Platelet increasing strategies in patients with immune thrombocytopenia requiring long-term antithrombotic prophylaxis (Abstract). *Blood Trasfusion*. 2016;16 (Suppl. 5):S820.
 36. McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J* 2017;38(47):3488-92.

Lista degli acronimi

ASA= acido acetil salicilico

AVM= arteriovenous malformation

BAT= Best Available Therapy

CS= corticosteroidi

DOAC= anticoagulanti orali diretti

FA= fibrillazione atriale

ICH= emorragia intracranica/cerebrale

ITP= Porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica

IVIg= immunoglobuline endovena

TPO-RA= agonisti del recettore della trombopoietina

VKA= antagonisti della vitamina K