

ITP management in real life ITP: algoritmo terapeutico nel paziente refrattario

Milano, 24 ottobre 2018

N. Vianelli¹, L. Bellio², E. Baldacci³, F. Buccisano⁴, V. Carrai⁵, C. Clissa⁶, D. Esposito⁷, G. Giuffrida⁸, D. Magro⁹, G. Podda¹⁰, E. Rivolti¹¹

¹*Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna;*

²*Ospedale San Raffaele, Milano;*

³*AOU Policlinico Umberto I, Roma;*

⁴*Università Tor Vergata, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Roma;*

⁵*AOUC Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze;*

⁶*A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro;*

⁷*Ospedale di Aversa (CE);*

⁸*AOU Policlinico - Vittorio Emanuele, Catania;*

⁹*AO Pugliese Ciaccio, Catanzaro;*

¹⁰*Medicina III, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano;*

¹¹*Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia.*

Indice

1. Introduzione.....	3
2. Metodologia di consenso	3
3. Il paziente refrattario: definizione, inquadramento e <i>burden</i> del problema	3
3.1 ITP refrattaria	3
3.2 Il <i>burden</i> della ITP refrattaria	4
4. L'importanza della diagnostica del paziente refrattario	5
5. Il trattamento del paziente refrattario.....	6
5.1 I trattamenti di combinazione nei pazienti refrattari.....	7
6. Algoritmo diagnostico-terapeutico	10
7. Key points/Statements	11
8. Conclusioni	11
Bibliografia.....	12
Lista degli acronimi.....	12

1. Introduzione

L'International Working Group (IWG) ha definito la porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP) refrattaria come la forma che non risponde o ricade dopo splenectomia e che richiede un trattamento per ridurre il rischio di sanguinamento clinicamente significativo [1]. L'American Society of Hematology ha confermato tale caratterizzazione nelle Guidelines, tuttavia devono essere riconosciute diverse limitazioni della definizione IWG: innanzitutto, potrebbe non essere applicabile a determinati pazienti, come i bambini e soggetti con comorbidità significative o coloro i quali non intendono o non possono sottoporsi a splenectomia; in quest'ultima categoria di pazienti, evitare la splenectomia può essere desiderabile o addirittura necessario [1]. Inoltre, l'indicazione al trattamento non può essere guidata solo dal rischio di sanguinamento, ma a questo devono essere aggiunti parametri che tengano conto dello stato di salute e della qualità della vita del paziente [2].

Data la limitatezza della letteratura circa l'utilizzo dei farmaci disponibili e delle linee guida riguardanti le strategie terapeutiche, l'obiettivo della riunione, che ha coinvolto centri con esperienza nella gestione di pazienti con ITP refrattaria, è stato quello di creare un consenso basato sulle evidenze di *real life*.

2. Metodologia di consenso

Ai componenti del panel di esperti è stato preliminarmente inviato un questionario, per raccogliere l'opinione di ogni singolo centro. Le domande del questionario riguardavano:

- la definizione di ITP refrattaria;
- l'inquadramento diagnostico del paziente con ITP refrattaria, in base ad una definizione condivisa;
- la valutazione epidemiologica per ogni centro;
- l'orientamento terapeutico dei centri in caso di refrattarietà, in particolare, dopo la seconda linea e i principali criteri seguiti.

Inoltre, sono stati analizzati e discussi i seguenti argomenti:

- il ruolo dei metodi diagnostici;
- la costruzione di un algoritmo terapeutico adattabile alla *real life* italiana.

I membri del panel hanno analizzato e discusso i risultati emergenti dalla raccolta dei questionari e si sono confrontati sulle *best practices* seguite nei propri centri.

3. Il paziente refrattario: definizione, inquadramento e *burden* del problema

3.1 ITP refrattaria

Le linee guida statunitensi del 2010-2011 [3] e il consenso internazionale [4] richiedono un aggiornamento per quanto concerne i pazienti con ITP refrattaria, soprattutto alla luce dei dati recenti pubblicati sui nuovi trattamenti, come ad esempio gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA), che rappresentano un significativo passo avanti, compiuto negli ultimi 10 anni nel campo della ITP. Il setting di pazienti con ITP refrattaria rappresenta un dilemma per l'ematologo, già a partire dalla definizione di "ITP refrattaria". Secondo un lavoro pubblicato da Psaila nel 2008, circa il 10% dei pazienti

che ricevono in un anno la diagnosi di ITP, diventerà refrattario; tuttavia, già il termine "refrattario" è ampio e interpretabile in vari modi [2]. Sempre secondo Psaila, il paziente con ITP refrattaria:

1. ha una conta piastrinica persistentemente al di sotto delle $20 \times 10^9/L$;
2. necessita di un trattamento continuo, per garantire una conta piastrinica emostaticamente sicura;
3. va incontro ad un eventuale fallimento dell'intervento di splenectomia, quando l'intervento è possibile.

L'IWG, riunitosi nel 2009 [5], ha proposto la seguente definizione di ITP refrattaria: "la ITP refrattaria è una malattia che non risponde o recidiva dopo splenectomia e che richiede, comunque, un trattamento per ridurre il rischio di sanguinamento clinicamente significativo", tenendo conto che non tutti i pazienti possono o vogliono essere sottoposti a splenectomia.

Come alcuni autori hanno sottolineato, questa definizione è soggetta ad alcuni limiti. Le limitazioni evidenziate da Cuker et al. (2016) sono condivisibili, perché la definizione non si può applicare a certe categorie di soggetti, come i pazienti con comorbidità significative, quelli che non si vogliono sottoporre a splenectomia e ai pazienti che, per mantenere una conta piastrinica relativamente bassa, hanno una significativa riduzione della qualità della vita come, per esempio, gli sportivi con attività agonistica, che devono mantenere una conta piastrinica maggiore di $50 \times 10^9/L$ [1]. Per questo motivo, nel 2016 Cuker ha proposto **una nuova definizione di pazienti con ITP refrattaria:**

- **pazienti che richiedono un trattamento per mitigare il rischio emorragico dopo il fallimento della splenectomia;**
- **pazienti che non sono in grado o non sono propensi a sottoporsi a splenectomia e per i quali l'obiettivo primario del trattamento è il miglioramento delle condizioni di salute e della qualità della vita.**

3.2 Il burden della ITP refrattaria

Il *burden* della ITP refrattaria può essere quantizzato. Portielje nel 2001 ha riportato una percentuale del 9% di pazienti refrattari in una coorte di 152 pazienti con un follow-up mediano di 10 anni e un rischio di mortalità 4 volte superiore a quello della popolazione generale. Il 50% dei decessi era dovuto ad emorragia correlata alla malattia e il 50% era dovuto ad infezione, correlata probabilmente al trattamento instaurato [6].

In una review del 2000 riguardante 17 coorti (per un totale di 1817 pazienti), Cohen ha evidenziato un 2.7% di pazienti deceduti per emorragia fatale. A fronte di un follow-up di 5 anni, la mortalità è stata del 2% per i pazienti di età <40 anni, mentre è aumentata al 48% per i pazienti di età >60 anni [7]. **L'età avanzata dei pazienti, la maggior durata della malattia e l'esposizione a più linee di terapia, sono risultati essere importanti fattori di rischio emorragico e infettivo.**

Nel 2006 George ha analizzato le pubblicazioni dei primi anni 2000, che complessivamente riguardavano 1079 pazienti ed è emersa una mortalità media per emorragia dell'1% [8].

La pubblicazione di McMillan del 2004, invece, si riferisce a 105 pazienti refrattari alla splenectomia e rileva una mortalità piuttosto elevata (15%): nel 10% dei casi dovuta ad emorragia e nel 5% ad infezioni [9].

Per quanto riguarda la mortalità dovuta ad infezioni, le percentuali riscontrabili in letteratura non sono trascurabili, in media del 3.3%, rispetto ad una mortalità per emorragia del 4% (Tabella 1).

Author	Haemorrhage-related deaths		Deaths due to infection	
Shatner et al, 1994	1/480-120	(0.2-0.8%)	2/480-120	(0.4-1.6%)
George et al, 1996	35/465	(5%)	NR	
Cohen et al, 2000	49/1817	(2.6%)	NR	
Vianelli et al, 2001	1/33	(3%)	0/33	
Portielje et al, 2001	1/12	(8.3%)	1/12	(8.3%)
McMillan et al, 2004	11/105	(10.5%)	6/105	(5.7%)
Bourgeois et al, 2003	3/47	(6%)	NR	
TOTAL	101/2495	(4%)	9/270	(3.3%)

Tabella 1. Percentuali di mortalità dovuta a infezioni ed emorragia, in pazienti con ITP refrattaria.

In base agli studi di Cohen et al. (2000) e Portielje et al. (2001), il rischio relativo (RR) di mortalità in remissione completa era dello 0.7, nei pazienti con risposta parziale e che richiedevano un trattamento per mantenere la risposta era dell'1.8 e nel paziente refrattario era aumentato di ben 4 volte rispetto alla popolazione generale. Questi studi fanno riferimento ad un periodo storico antecedente all'immissione in commercio del rituximab (RTX) e dei TPO-RA. In un recente studio effettuato su una casistica piuttosto limitata e selezionata di pazienti multirefrattari, che avevano ricevuto una mediana di 10.5 linee terapeutiche, 3 su 30 (10%) sono deceduti per emorragia, mentre 2 su 30 (6.6%) sono deceduti per infezioni ed emorragia. Tuttavia, nel gruppo di pazienti trattati con TPO-RA e immunosoppressori, si è ottenuta una risposta nel 70% dei casi [10]. Questi dati orientano verso nuove strategie per il trattamento di pazienti con ITP refrattaria severa.

4. L'importanza della diagnostica del paziente refrattario

Secondo l'IWG, la diagnosi di ITP si stabilisce per esclusione, ossia dopo aver escluso tutte le altre possibili cause di piastrinopenia; non esiste un biomarcatore specifico per le forme primitive. La risposta ad una terapia specifica per la ITP supporta la diagnosi, ma ciò non esclude una ITP secondaria [4]. Le patologie sottostanti ad una trombocitopenia sono numerose (Tabella 2) [4].

Previously diagnosed or possible high risk of conditions that may be associated with autoimmune thrombocytopenia, for example, HIV, HCV, or other infection; other autoimmune/immunodeficiency disorders (including systemic lupus erythematosus [SLE]); malignancy (eg, lymphoproliferative disorders); recent vaccination
Liver disease (including alcoholic liver cirrhosis)
Drugs (prescription or non-prescription), alcohol abuse, consumption of quinine (tonic water), exposure to environmental toxins
Bone marrow diseases including myelodysplastic syndromes, leukemias, other malignancies, and fibrosis, aplastic anemia, and megaloblastic anemia
Recent transfusions (possibility of posttransfusion purpura) and recent immunizations
Inherited thrombocytopenia: thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome, radioulnar synostosis, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Wiskott-Aldrich syndrome, MYH9-related disease, Bernard-Soulier syndrome, type IIb von Willebrand disease

Tabella 2. Esempi frequenti di diagnosi differenziale di ITP e potenziali cause alternative di trombocitopenia identificate in base alla storia del paziente [4].

La diagnosi di ITP andrebbe riconsiderata nel paziente refrattario. L'IWG indica un primo gruppo di analisi da eseguire all'esordio della malattia; sarebbe importante stabilire per quali pazienti eseguire una valutazione del midollo osseo e il momento più opportuno (alla prima osservazione o in qualsiasi altro momento lungo il decorso della malattia, in modo particolare in caso di refrattarietà) [4].

In caso di refrattarietà alla prima linea terapeutica, è bene eseguire un approfondito work-up diagnostico, rivolto ad identificare eventuali patologie autoimmuni sottostanti. Nei casi in cui sia possibile eseguire l'esame della cinetica piastrinica, essa può dare indicazioni utili. L'osservazione dello striscio di sangue periferico andrebbe sempre considerata, per escludere altre patologie ematologiche acquisite o congenite, che possono essere caratterizzate all'esordio da una piastrinopenia isolata (ad esempio microangiopatie trombotiche, piastrinopenie congenite e leucemia acuta).

Come suggerito dall'IWG e dalle linee guida ASH [3, 4] è raccomandato l'esame del midollo osseo con studio del cariotipo unitamente all'esame istologico per i pazienti >60 anni e prima della splenectomia.

5. Il trattamento del paziente refrattario

La definizione non univoca di paziente refrattario o multirefrattario, può condurre a valutare diversamente le varie opzioni terapeutiche disponibili.

Per garantire e mantenere una risposta con un buon rapporto rischio/beneficio nel medio-lungo termine, viene spesso considerata la splenectomia [1]; tuttavia, tenendo conto dell'ampiezza del concetto di paziente refrattario e delle nuove terapie disponibili, vale la pena considerare anche altre opzioni.

Il RTX garantisce una risposta iniziale nel 50-60% dei casi, che tuttavia perdura dopo 5 anni solo nel 30-40% dei pazienti. Dati della letteratura scientifica sottolineano come la giovane donna sia da considerarsi il paziente ideale, per ottenere il miglior risultato da questo trattamento [11]. I TPO-RA sono inizialmente efficaci nel 70-80% dei casi, con risposta mantenuta nel tempo nel 50-60% dei casi [12]. Vi sono inoltre diverse segnalazioni in letteratura, che dimostrano l'efficacia di romiplostim ed eltrombopag, anche quando utilizzati in modo reciprocamente sequenziale, al fallimento (inefficacia o intolleranza) di uno dei due (Tabella 3).

Authors who have reported their experience with sequential treatment with both ROM and ELT				
Reference	Romiplostin to eltrombopag		Eltrombopag to romiplostin	
	Patients	Response (%)	Patients	Response (%)
Aoki T. (2012)			1	1 (100%)
Polverelli N. (2013)	1	1 (100%)	1	1 (100%)
D'Arena G. (2013)	2	2 (100%)		
Tsukamoto S. (2013)			6	6 (100%)
Khellaf M. (2013)	13	6 (54%)	10	8 (80%)
Gonzales-Porras J. (2014)	51	41 (80%)		
Mazza P. (2016)	7	4 (57%)	2	2 (100%)
Cantoni S. (2018)	59	36 (61%)	47	32 (68%)
González KJ. (2017)	17	13 (77%)	4	3 (75%)
Total	91	67 (74%)	24	21 (88%)

Tabella 3. Modificata da [13].

Sono già disponibili o attualmente in corso diversi studi, per valutare i dati di efficacia sostenuta nel tempo dei TPO-RA, sia in caso di trattamento cronico, che dopo sospensione a seguito di risposta completa [4, 14-17].

Nel corso del meeting annuale dell'ASH 2018 tenutosi a S. Diego, Cindy Neunert e Nichola Cooper hanno presentato un aggiornamento, in particolare per quanto riguarda il trattamento dell'ITP in seconda linea, delle linee guida pubblicate nel 2011, mantenendo la stessa impostazione basata sul concetto dell'evidenza statistica dei dati presentati, pur nella consapevolezza che a riguardo, esiste ben poco in letteratura scientifica su cui fare affidamento per trarre conclusioni definitive.

Il panel di esperti ha ritenuto di restringere la valutazione delle opzioni terapeutiche in seconda linea, su splenectomia, rituximab e TPO-RA. Valutando i pro e contro che emergono da ognuna di queste opzioni, si premette che rituximab e splenectomia, a tutt'oggi sono gli unici due trattamenti in grado di garantire risposte sostenute nel tempo. Il rituximab in particolare, può essere indicato prima della splenectomia, perché in grado di evitare l'intervento chirurgico nel 20-30% dei casi. Il confronto tra TPO-RA e splenectomia è sostanzialmente considerato equiparabile, poiché lo svantaggio dato dalla necessità di trattamento cronico con i TPO-RA è bilanciato dall'elevata quota di risposte ottenibili e dalla relativa scarsa tossicità. Per quanto riguarda il confronto tra rituximab e i TPO-RA, il 75% dei membri del panel ha optato per i secondi, poiché a fronte di una sostanziale equivalenza nel garantire una risposta duratura (40 vs 45%), questi ultimi sembrano avere un migliore profilo di sicurezza.

In conclusione, pur in assenza di un vero e proprio algoritmo sequenziale che tenga conto delle tre principali opzioni terapeutiche indicate in seconda linea, il panel di esperti dà un'indicazione di massima sul ruolo di ognuna e sul loro confronto, considerando i loro effetti desiderati e indesiderati. Anche per quanto riguarda l'aspetto diagnostico, ribadendo il concetto che la diagnosi di ITP è una diagnosi di esclusione, quindi talvolta particolarmente difficoltosa, viene confermata la necessità di un approfondimento diagnostico accurato, in caso di refrattarietà al trattamento, soprattutto se di prima linea.

5.1 I trattamenti di combinazione nei pazienti refrattari

Nei pazienti refrattari ai singoli trattamenti, ci si orienta verso strategie terapeutiche di combinazione. Le associazioni di farmaci che possono essere utilizzate nella ITP refrattaria sono nella maggioranza dei casi le seguenti:

- TPO-RA + ciclofosfamide;
- RTX + ciclosporina A;
- Basse dosi di corticosteroidi (CS) + danazolo/dapsone/micofenolato/alcaloidi della vinca.

Il razionale di una terapia di combinazione si basa, da una parte, sullo stimolo della produzione piastrinica dei megacariociti e, dall'altra, sulla riduzione della clearance piastrinica periferica, attraverso l'immunosoppressione.

Refractory ITP: combination therapies		
TPO-receptors agonists	Platelet clearance	Low dose of steroids Danazol
	Autoantibody Production	Azathioprine
		Cyclosporin A
		Cyclophosphamide
		Dapsone
		Mycophenolate mofetil
		Vinca alkaloids

Tabella 4. Terapie di combinazione per la ITP refrattaria. Elaborata da [1].

Gli studi di coorte attualmente disponibili sono retrospettivi, basati su piccole casistiche e non conclusivi, ma danno indicazioni sui farmaci che possono essere eventualmente impiegati in associazione con i TPO-RA [10], in attesa di possibili studi multicentrici prospettici, controllati, che possano fornire un'evidenza maggiore riguardante la migliore terapia di associazione possibile (Tabella 4).

In un altro studio di coorte, eseguito in Germania da Deprè et al. (2018), è stata analizzata l'esperienza di 18 anni su pazienti splenectomizzati e sottoposti a varie terapie di combinazione (azatioprina + prednisone, micofenolato mofetil + prednisone, ciclofosfamide + prednisone) che escludevano i TPO-RA in quanto non ancora disponibili [18]. Le risposte ai trattamenti sono state osservate nel 50% dei casi. In conclusione, gli autori hanno affermato che non ci sono sufficienti evidenze e suggeriscono una terapia basata sui TPO-RA, alla quale associare un immunosoppressore di cui si ha esperienza (micofenolato mofetil, ciclosporina, ciclofosfamide, azatioprina) ed eventualmente CS a piccole dosi [18].

Come si può osservare nella Figura 1 e nelle Tabelle 5-7, Cuker nel 2016 ha proposto un algoritmo terapeutico suddiviso in tre approcci terapeutici gradualisti, per ognuno dei quali si ipotizza l'utilizzo di un determinato presidio terapeutico e se inefficace, la combinazione di più presidi terapeutici di una stessa linea o di linee differenti [1].

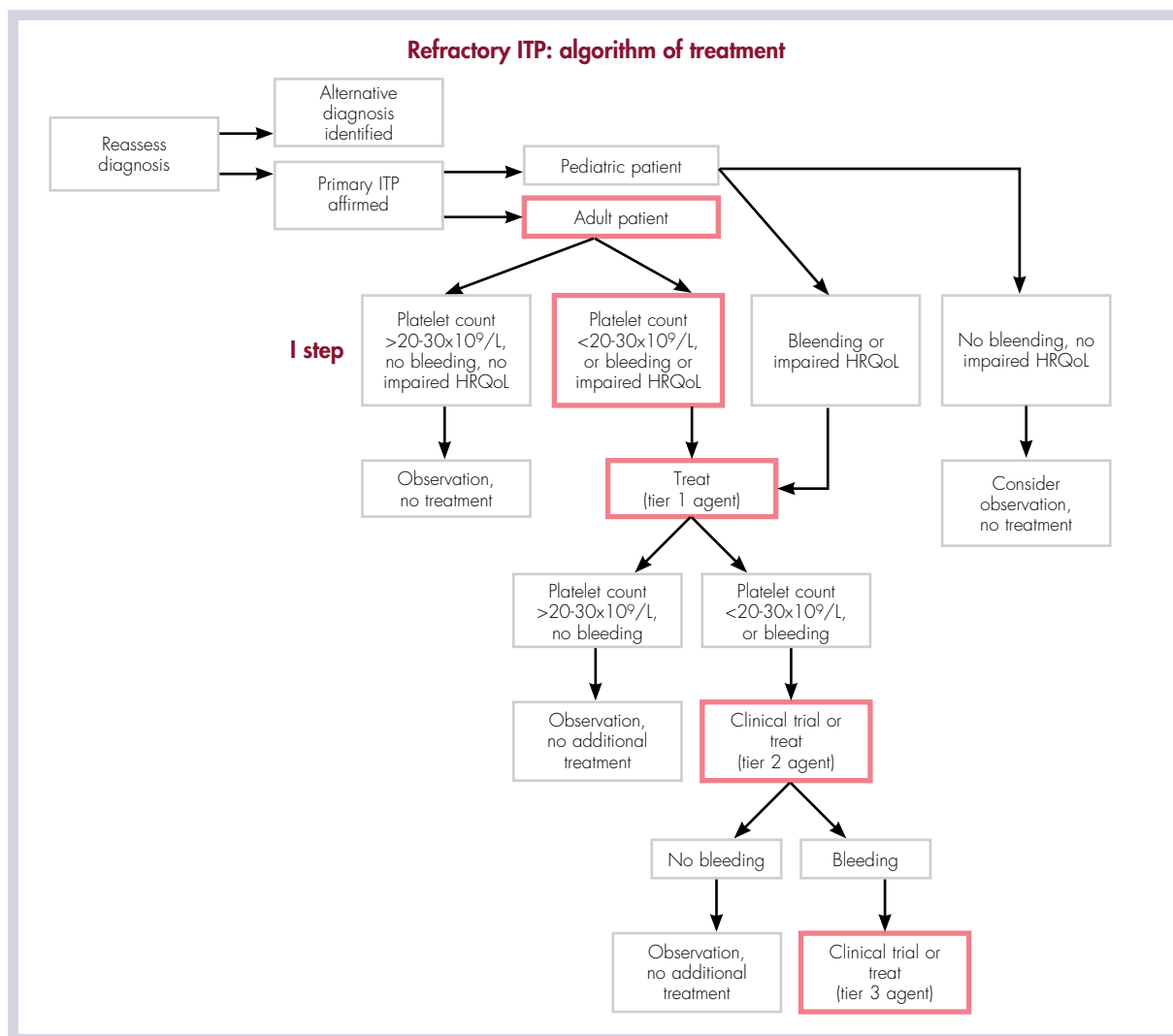


Figura 1. Approccio al paziente con ITP refrattaria [1].

Drug	Dose	Response rate	Time to response (wk)	Selected toxicities
Low-dose prednisone	≤5 mg orally once per day	<10%	N/A	Weight gain, hyperglycemia, hypertension, osteoporosis, cataracts
Rituximab	375 mg/m ² IV once per week x 4 (lower doses may be effective)	60% overall, 40% complete, 20%-25% at 5 y	1-8	Infusion reactions, serum sickness, HBV reactivation, PML (rare)
Romiplostim	1-10 µg/kg SC once per week	80% overall, 40%-50% persistent	1-4	Reticulin fibrosis, rebound thrombocytopenia, thrombosis
Eltrombopag	25-75 mg orally once per day	80% overall, 40%-50% persistent	1-2	Reticulin fibrosis, rebound thrombocytopenia, thrombosis, hepatotoxicity

Tabella 5. Opzioni di trattamento del Tier 1 [1].

Drug	Dose	Response rate (%)	Time to response	Selected toxicities
6-mercaptopurine	50-75 mg/m ² orally once per day	83	Not reported	Hepatotoxicity, neutropenia, infection, pancreatitis
Azathioprine	1-2 mg/kg orally once per day (maximum 150 mg/d)	40-60	3-6 mo	Hepatotoxicity, neutropenia, infection, pancreatitis
Cyclosporin A	5-6 mg/kg/d orally divided into 2 doses per day (titrate to blood levels of 100-200 ng/mL)	30-60	3-4 wk	Nephrotoxicity, hypertension, tremor, parathesias, gingival hyperplasia
Cyclophosphamide	0.3-1.0 g/m ² IV repeated once every 2 to 4 weeks x 1 to 3 doses; 50-200 mg orally once per day; after response has been achieved, dose can be tapered to 50 mg	24-85	1-16 wk	Neutropenia, nausea/vomiting, infertility, secondary malignancy
Danazol	50-800 mg/d orally divided into 2 to 4 doses per day	10-70	3-6 mo	Hepatotoxicity, virilization, amenorrhea
Dapsone	75-100 mg orally once per day	40-75	3 wk	Hemolysis (in patients with G6PD deficiency), rash, nausea, methemoglobinuria
Mycophenolate mofetil	250-1000 mg orally twice per day	11-80	4-6 wk	Headache, diarrhea, nausea, anorexia, infection
Vinca alkaloids	Vincristine: 1 to 2 mg IV once per week x 3 weeks Vinblastine: 10 mg IV once per week x 3 weeks	10-75	5-7 d	Peripheral neuropathy, vesication at infusion site, constipation, fever, neutropenia

Tabella 6. Opzioni di trattamento del Tier 2 [1].

Se il paziente è refrattario anche dopo le prime due linee terapeutiche suggerite, si considera la linea 3, che nella pratica clinica odierna è comunque raramente utilizzata (Tabella 7).

Treatment	Reference	Dose	Response rate (%)	Selected toxicities
ATRA	86	10 mg orally 3 times per day	29	Retinoic acid syndrome, flu-like symptoms, musculoskeletal pain, nausea/vomiting, peripheral neuropathy
Autologous HSCT	87	Cyclophosphamide 50 mg/kg IV once per day x 4 days (conditioning)	43	Neutropenic fever, infection
Colchicine	88	1.2 g orally once per day	21	Agranulocytosis, neuritis, diarrhea, nausea/vomiting
Interferon α	89-92	Various	0-36	Neutropenia, fever, influenza-like symptoms, hepatotoxicity
Plasma exchange	93-95	One plasma volume exchange once per day x 1 to 8 days	29-80	Hypocalcemia, anaphylactoid reactions
Protein A immunoadsorption	96	Average of 6 treatments (0.25 to 2.0 L plasma per treatment) over 2 to 3 weeks	21	Hypersensitivity reactions, pain, nausea/vomiting Cardiopulmonary complications
Vitamin C	97-100	2 g orally once per day	0-82	Dyspepsia, nausea/vomiting

Tabella 7. Opzioni di trattamento del Tier 3 [1].

In conclusione, i pazienti con ITP refrattaria sono quelli già esposti a più linee di trattamento, ma che continuano ad avere una conta piastrinica che li espone ad elevato rischio emorragico, rendendo necessario il trattamento.

6. Algoritmo diagnostico-terapeutico

Per il trattamento del paziente refrattario con ITP, il panel concorda sui seguenti punti:

1) considerare come riferimento l'algoritmo di Cuker, ovvero:

- partire dal re-assessment della diagnosi;
- sottolineare l'importanza della valutazione dello striscio periferico per:
 - a) **escludere una patologia ematologica di altro genere;**
 - b) **identificare forme di trombocitopenia familiare, che possono sfuggire alla prima valutazione del paziente piastrinopenico.**

2) eseguire aspirato midollare per tutti i pazienti refrattari, eliminando il criterio dell'età, con eventuale cariotipo e biopsia ossea.

Risulta utile, inoltre, aggiungere:

- **una valutazione strumentale** (radiografia toracica; ecografia/TAC dell'addome), per escludere secondarietà;
- **screening neoplastico** secondo età e regione;
- **valutazione per la ricerca di milze accessorie, nei pazienti già splenectomizzati.**

Nello screening infettivologico iniziale va inserito l'HBV, HCV, HIV e HP, come previsto dalle vigenti linee guida [3, 19].

Il panel concorda anche per un approfondito **screening autoimmunitario**, ricercando:

- lupus AntiCoagulant;
- anticorpi anticardiolipina;
- anticorpi antifosfolipidi tesi a escludere patologie autoimmuni.

Se la splenectomia è già stata eseguita o non è possibile eseguirla, gli agenti della Tier 1 (Tabella 5) sono i CS a basse dosi [1], facendo attenzione ai danni che una somministrazione prolungata può produrre. Successivamente, dopo un counselling col paziente, si possono ipotizzare 2 scenari:

- a. TPO-RA, efficace inizialmente nel 70-80% dei casi, sia in pazienti splenectomizzati che non, sostanzialmente ben tollerato con possibili, ma generalmente gestibili, fluttuazioni della conta piastrinica. La risposta è generalmente piuttosto rapida e nel tempo si mantiene in circa il 50-60% dei casi;
- b. RTX, prospettando gli effetti collaterali della somministrazione, la risposta si osserva inizialmente nel 50-60% dei casi, mantenuta a 5 anni nel 35-40% dei casi. Il tempo di risposta è un po' più lento, rispetto ai TPO-RA.

L'uso di RTX nel paziente splenectomizzato e/o sottoposto a precedente terapia immunosoppressiva, deve tenere conto dell'ulteriore rischio infettivo che comporta, soprattutto nel paziente anziano.

Uno dei parametri fondamentali per la scelta della terapia dello Step II è l'anamnesi delle precedenti linee terapeutiche. Se il RTX è stato somministrato prima della splenectomia, si sceglierà la terapia con TPO-RA, se invece RTX non fosse stato somministrato prima della splenectomia, si dovrà valutare la problematica infettiva e l'assetto immunologico, prima di procedere con la terapia con RTX, antecedente a quella con TPO-RA.

Le modalità di profilassi antibiotica/antivirale/antimicotica sono molto variabili da centro a centro; **si suggerisce la profilassi per HBV, con durata media di 6 mesi, per i pazienti con il core positivo, sottoposti a trattamento con RTX.**

Nello Step II, per il paziente che continua a necessitare di un trattamento specifico, si possono prendere in considerazione le terapie di associazione (Tabella 6).

Durante la terapia di mantenimento, se il paziente ha una risposta stabile, in particolare se di ottima qualità per 6-12 mesi, il panel concorda nel provare a sospendere il o i farmaci impiegati, dopo attento

tapering. Occorre anche considerare che talvolta la risposta stabile può essere dovuta al sinergismo tra i farmaci impiegati in associazione.

Il Tier 3 è dedicato ai pazienti che risultano refrattari a tutti i trattamenti precedenti, comprese le terapie di associazione. I pazienti con ITP refrattaria a questo livello, possono essere arruolati in trials clinici.

7. Key points/Statements

- Il panel concorda nell'ampliare la **definizione** di ITP refrattaria, già rivisitata da Cuker et al. (2016), considerando come refrattari **i pazienti adulti con conta piastrinica al di sotto delle 20-30000/mmc, oppure con sanguinamento, in cui non si riesca a garantire una terapia stabilmente ben tollerata ed efficace.**
- Per quanto riguarda la rivalutazione diagnostica, il panel concorda nel prendere come riferimento l'algoritmo di Cuker et al. (2016), che parte dal re-assessment della diagnosi, sottolineando l'importanza dell'osservazione dello striscio di sangue periferico, per escludere patologie ematologiche primitive del midollo osseo o piastrinopenie ereditarie. La rivalutazione diagnostica si esegue in tutti i pazienti, che recidivano dopo un periodo di risposta e nei pazienti refrattari ad una o più linee terapeutiche. La biopsia ossea e l'aspirato midollare sono raccomandati prima di sottoporre il paziente a splenectomia. A discrezione dei vari Centri ematologici, il controllo seriato del quadro istologico durante la terapia cronica con TPO-RA.
- Come **terapia rescue** della fase acuta del paziente con ITP refrattaria, si suggerisce CS o immunoglobuline endovena ad alte dosi, per aumentare rapidamente il numero delle piastrine; è possibile aggiungere anche a questo livello un TPO-RA, per garantire una risposta stabile e veloce al trattamento e ridurre il fabbisogno di CS.
- Dopo lo Step I e un counselling col paziente, il panel concorda nel preferire un **trattamento iniziale con TPO-RA**, per l'elevata percentuale di risposta attesa e la possibilità nel frattempo di procedere con le vaccinazioni anti batteri capsulati, nei pazienti candidabili alla splenectomia ed eventualmente al RTX. In quest'ultima evenienza, è bene procedere con la profilassi dell'HBV con lamivudina mediamente per 6 mesi, nei pazienti con core positivo.
- Negli Steps successivi al I, si possono considerare **terapie di associazione, in genere combinando farmaci che agiscono in modo differente (TPO-RA e uno o più immunosoppressori con diverso meccanismo d'azione, a seconda dei casi)**, preferendo i presidi terapeutici di cui il Centro di riferimento ha disponibilità ed esperienza.
- Durante la terapia di mantenimento, se il paziente ha una risposta stabile di ottima qualità per 6-12 mesi, il panel concorda nel provare a sospendere il o i farmaci in corso, dopo lento tapering.

8. Conclusioni

Il presente lavoro di consenso intende essere una sintesi dell'esperienza clinica *real life* di alcuni Centri ematologici italiani, di riferimento per la gestione clinica di pazienti con ITP, nella fase refrattaria della malattia. Questi pazienti rappresentano un problema diagnostico e terapeutico particolarmente impegnativo, in assenza di consistenti dati di evidenza.

La discussione e il confronto di *best practice*, rappresenta una proposta di ri-definizione del profilo di ITP refrattaria, del work-up diagnostico e degli outcomes ottenibili con le più recenti terapie finalizzate ad aumentare e migliorare la qualità della vita di questo setting particolarmente critico di pazienti.

Bibliografia

1. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016;128(12):1547-54.
2. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenia purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143(1):16-26.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of hematology 2011 evidence-based practice for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
4. 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.
5. 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.
6. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97(9):2549-54.
7. 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.
8. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006;4(8):1664-72.
9. McMillan DC, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104(4):956-60.
10. 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.
11. Marangon M, Vianelli N, Palandri F. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98(4):371-7.
12. Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol*. 2015;52(1):16-24.
13. González KJ, Zuluaga SO, DaRos CV, et al. Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center. *Ann Hematol*. 2017;96(3):507-8.
14. Cervinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol* 2015; 102(1):7-11.
15. 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.
16. 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.
17. Zaja F, Lucchini E, Palandri F, et al. 1135 Eltrombopag As Second Line Therapy in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Attempt to Achieve Long-Term Remission. Preliminary Analysis of a Phase II, Multicenter, Prospective Study By Gimema Group (the ESTIT Study). *ASH Annual Meeting* 2018.
18. Deprè F, Aboud N, Mayer B, et al. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: results from a long-term observation in clinical practice. *PLoS One* 2018;13(6):e0198184.
19. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):561-7.

Lista degli acronimi

CS = corticosteroidi

ITP = porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica

IWG = International Working Group

RTX = rituximab

TPO-RA = agonisti del recettore della trombopoietina