

DECRETO 11 gennaio 2021.

Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e il trattamento della Piastrinopenia Immune (IPT) nei pazienti adulti e pediatrici nella Regione siciliana.

L'ASSESSORE PER LA SALUTE

Visto lo Statuto della Regione;

Visto il D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i.;

Visto il decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del D.Lgs. 29 aprile 1998, n. 124";

Vista la legge regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante "Norme per il riordino del Servizio sanitario regionale";

Visto il D.A. n. 781 del 29 aprile 2011, di istituzione del Registro regionale delle malattie rare;

Vista la legge regionale 12 agosto 2014, art. 68, comma 4, inerente all'obbligo di pubblicazione dei decreti assessoriali nel sito internet della Regione siciliana;

Visto il Piano nazionale per le malattie rare 2013-2016 del Ministero della salute, approvato in data 16 aprile 2014 e recepito nella Regione siciliana con D.A. n. 1495 del 3 settembre 2015;

Visto il D.M. n. 70/2015, recante "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera";

Visto il D.P.C.M. 12 gennaio 2017, di definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (*Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 65 del 18 marzo 2017), in particolare l'art. 52 e l'allegato 7 nonché l'art. 64, comma 4, del medesimo provvedimento, inerenti alle malattie rare;

Visto il D.A. n. 343 del 28 febbraio 2018, con il quale si è provveduto a riorganizzare la Rete regionale dei Centri di riferimento per le malattie rare ai sensi del D.P.C.M. 12 gennaio 2017;

Visti i DD.AA. n. 1540 del 5 settembre 2018 e n. 2199 del 21 novembre 2018, con i quali è stata aggiornata la

Rete regionale dei Centri di riferimento costituita con il D.A. n. 343/2018 sopra citato;

Visto il D.A. n. 22 dell'11 gennaio 2019 e s.m.i., con il quale è stata approvata la riorganizzazione della Rete ospedaliera della Regione siciliana;

Visto il D.A. n. 707 del 5 agosto 2020, con il quale è stato ricostituito il Coordinamento regionale delle malattie rare;

Vista la proposta del coordinatore della rete dei Centri siciliani per le Piastrinopenie Immuni di approvare, a livello regionale, un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per tale patologia rara afferente all'area nosologica 6 "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" dell'Allegato 7 al DPCM 12 gennaio 2017;

Acquisito il parere favorevole del Coordinamento regionale delle malattie rare assunto nella riunione del 17 novembre 2020;

Decreta:

Art. 1

Per le motivazioni citate in premessa, che qui si intendono integralmente riportate, è approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e il trattamento della Piastrinopenia Immune (IPT) nei pazienti adulti e pediatrici nella Regione siciliana allegato al presente decreto e che ne diventa parte integrante.

Art. 2

Le Aziende sanitarie presso cui insistono i Centri della Rete delle Piastrinopenie Immuni dovranno adottare formalmente il presente PDTA dandone comunicazione a questo Assessorato salute – Dipartimento pianificazione strategica – Servizio 4 programmazione ospedaliera.

Il presente decreto viene trasmesso al responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti nel sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione e alla *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 11 gennaio 2021.

RAZZA

Allegato



REGIONE SICILIA

ASSESSORATO DELLA SALUTE

PDTA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA

PIASTRINOPENIA IMMUNE (ITP) DEI PAZIENTI

ADULTI E PEDIATRICI NELLA REGIONE SICILIA



COPIA
NOI

Componenti della Rete Siciliana Piastrinopenie Immuni che hanno contribuito alla realizzazione del PDTA

Ugo Consoli, Coordinatore della Rete Siciliana Piastrinopenie Immuni
Donatella Calogero
Giuseppina Calvaruso
Stefano Campo
Pasquale Cananzi
Francesco Di Raimondo
Piero Farruggia
Gaetano Giuffrida
Lucia Li Sacchi
Fabrizio Lo Presti
Aurelio Maggio
Caterina Musolino
Maria Santa Napolitano
Simona Raso
Giovanna Russo
Sabina Russo
Salvatore Scondotto
Sergio Siragusa

Hanno fornito un prezioso supporto al Gruppo di lavoro

Pietro Gentile
Barbara Lovrencic – Presidente AIPT
Esther Oliva
Paola Ursoleo

COPIA
NON

Indice

1. INTRODUZIONE
1.1 Scopo
1.2 Definizione e terminologia
1.3 Epidemiologia
2. LA RETE SICILIANA PIASTRINOPENIE IMMUNI IN SICILIA
3. IL PERCORSO DIAGNOSTICO
3.1 Diagnosi
3.1.1. Prima Osservazione
3.1.2 1° Fase diagnostica
3.1.3 2° Fase diagnostica
3.1.4. Test aggiuntivi di possibile utilità
4. TRATTAMENTO
4.1 Indicazioni al trattamento
4.2 Trattamento di prima linea
4.2.1 Trattamento con Steroidi
4.2.2 Trattamento con Immunoglobuline
4.2.3 Trattamento di emergenza
4.3 Trattamento delle linee successive alla prima
4.3.1 TPO mimetici
4.3.2 Rituximab
4.3.3 Splenectomia
4.3.4 Immunosoppressori
4.3.5 Citostatici
4.3.6 Altri farmaci
5. SITUAZIONI PARTICOLARI
5.1 Gestione della trombocitopenia in gravidanza
5.2 Gestione del parto
5.3 Gestione del neonato
5.4 Gestione dell'allattamento
5.5 gestione del paziente con rischio trombotico
6. UMANIZZAZIONE DELLE CURE
7. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA
8. QUESTIONARI "Qualità della vita"
9. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti cliniche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio condiviso come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura e l'accesso uniforme alle terapie, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato le fasi di malattia, dalla diagnosi al trattamento, nell'ottica di favorire un coordinamento ed una uniformità nella diagnosi e nel trattamento tra le varie unità operative ospedaliere coinvolte nel PDTA.

L'obiettivo finale è quello di garantire a tutti i pazienti affetti da Piastrinopenia Immune (ITP) uniformità di cura su tutto il territorio regionale cercando di attuare una medicina personalizzata che tenga conto dei bisogni del singolo paziente, evitando trattamenti inappropriati e avendo come obiettivo la migliore sopravvivenza e la migliore qualità di vita dell'individuo.

Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare il documento alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento. Si tratta quindi di un PDTA flessibile, in linea con le moderne acquisizioni scientifiche ed in continuo divenire.

Dott. Ugo Consoli

Coordinatore della Rete Siciliana Piastrinopenie Immuni

COPIA
NON
VALIDA

1.1 Scopo

Il PDTA è rivolto a tutti i medici, specialisti di Ematologia e non, che si trovano a gestire pazienti adulti e pediatrici affetti da Piastrinopenia Immune (ITP). L'obiettivo è quello di creare uniformità di gestione e trattamento su tutto il territorio regionale. Il PDTA è anche rivolto ad operatori sanitari, associazioni di pazienti, pazienti e loro familiari che desiderassero raccogliere informazioni riguardo una adeguata gestione della Piastrinopenia Immune.

Scopo del PDTA è anche quello di creare una collaborazione tra possibili centri HUB e SPOKE al fine di garantire e facilitare una appropriata gestione territoriale del percorso diagnostico-terapeutico del paziente con ITP garantendo anche attenzione a quelli che sono i risvolti psicologici e sociali che la patologia comporta.

Scopo del PDTA è anche quello di contribuire a creare una struttura organizzativa sul territorio che possa risultare utile per gli organi amministrativi nella definizione delle strategie organizzative sul territorio.

1.2 Definizione e terminologia

La ITP, precedentemente denominata Porpora Trombocitopenica Idiopatica o Immune è una entità nosografica caratterizzata da due elementi: piastrinopenia isolata, ovvero senza alterazioni di altri parametri ematologici, ed assenza di ogni segno o sintomo clinico che non sia direttamente correlabile alla piastrinopenia. I sintomi emorragici, quando presenti, mostrano una gravità generalmente correlata al grado di piastrinopenia. La mortalità complessiva è inferiore all'1-2%, tuttavia la morbidità può essere gravosa per il singolo paziente, sia per le manifestazioni emorragiche e/o le limitazioni imposte dal rischio emorragico, sia per la tossicità dei trattamenti. [1]

Esistono due distinte forme di ITP: le primitive (ITP primaria) e quelle secondarie (ITP secondaria), nelle quali la piastrinopenia è sostenuta dalla presenza di una malattia sottostante rilevabile al momento della diagnosi. Ove non specificato, il termine ITP sta generalmente per la forma autoimmune primaria. Esistono infine anche rare forme di piastrinopenia su base alloimmune, quali la piastrinopenia neonatale alloimmune e la porpora post-trasfusionale.

Un numero di piastrine $<100 \times 10^9/L$ viene generalmente considerata la soglia per la diagnosi di ITP. La soglia più bassa al limite inferiore dell'intervallo di normalità (generalmente $120-150 \times 10^9/L$) è stata adottata per evitare di procedere a una diagnostica inappropriata in un numero rilevante di casi privi comunque di una malattia clinicamente significativa e nei casi non infrequenti di piastrinopenia correlata alla gravidanza, fenomeno del tutto benigno. Inoltre, uno studio prospettico in soggetti apparentemente sani con una conta piastrinica compresa fra 100 e $150 \times 10^9/L$ ha dimostrato che la probabilità di sviluppare una piastrinopenia più severa ($<100 \times 10^9/L$) dopo 10 anni di osservazione è soltanto del 6,9%. [2]

L'assenza di un linguaggio condiviso nel definire l'ITP e le sue diverse fasi, nonché i criteri di risposta alla terapia si sono rivelati un grave ostacolo nel poter disporre di analisi comparative delle diverse esperienze cliniche, tanto che sia nella diagnostica che nella terapia esistono tuttora aree grigie prive di evidenze scientifiche. La necessità di una standardizzazione e armonizzazione della terminologia e dei criteri di risposta si è resa ancor più necessaria con l'introduzione di nuove proposte terapeutiche, quali gli anticorpi monoclonali anti CD-20 o gli agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-ra), e nella prospettiva di nuove terapie ancora nella fase sperimentale.

Recentemente, un International Working Group (IWG) ha proposto una terminologia non ambigua e rispettosa delle conoscenze cliniche acquisite [3], ponendo fine ad una inaccettabile confusione terminologica. Una sintesi della nuova classificazione e terminologia è presentata nella Tabella 1 [4].

Tabella 1
ITP PRIMARIA Disordine autoimmune caratterizzato da piastrinopenia isolata ($<100 \times 10^9/L$) in assenza di altre cause o disordini che possano essere associati alla trombocitopenia. La diagnosi di ITP viene fatta per esclusione; al momento non ci sono parametri clinici o di laboratorio affidabili per poterla diagnosticare in modo accurato.
ITP SECONDARIA Tutte le forme di piastrinopenia immune, ad esclusione dell'ITP primaria
FASI DELLA MALATTIA ITP DI NUOVA DIAGNOSI: Entro i primi tre mesi dalla diagnosi ITP PERSISTENTE: Fra 3 e 12 mesi dalla diagnosi ITP CRONICA: Quando la condizione ha una durata >12 mesi
ITP SEVERA Denominazione da riservare ai casi con manifestazioni emorragiche alla presentazione tali da richiedere un intervento terapeutico, o con comparsa di nuovi sintomi emorragici tali da richiedere terapia aggiuntiva con un trattamento diverso o ad una dose più elevata.
ITP REFRAATTARIA (casi adulti) Pazienti che non hanno ottenuto una risposta o siano ricaduti dopo splenectomia e presentino piastrinopenia severa o un rischio emorragico che, a giudizio del medico curante, richieda una terapia. Risposte temporanee agli steroidi o alle immunoglobuline non escludono la definizione di refrattarietà.
DEFINIZIONE DI RISPOSTA ALLA TERAPIA
RISPOSTA COMPLETA: conta piastrinica $>100 \times 10^9/L$ in assenza di manifestazioni emorragiche.
RISPOSTA PARZIALE: conta piastrinica tra 30 e $100 \times 10^9/L$, con almeno il doppio delle piastrine rispetto all'inizio del trattamento in assenza di manifestazioni emorragiche rilevanti.
REFRAATTARIETA': ricaduta dopo splenectomia e persistenza di sintomatologia emorragica rilevante che richiede un trattamento.

1.3 Epidemiologia

La forma cronica della Piastrinopenia Immune è stata di recente inserita nell'elenco delle malattie rare. L'ITP può essere accompagnata da gravi sintomi emorragici che hanno un impatto, a volte anche importante, sulla vita delle persone che ne sono affette. L'ITP è una malattia imprevedibile, capace di generare molta preoccupazione, e, di conseguenza, autolimitazioni di vario genere nella persona che ne è affetta.

La stima di incidenza negli adulti risulta compresa fra 2,25 e 2,68 per 100.000 soggetti adulti/anno.[5] L'incidenza dell'ITP nei bambini è valutabile fra 1,9 e 6,4 per 100.000 bambini/anno.[6]

La prevalenza dei casi adulti è stata stimata fra 9 a 20 per 100.000. [7,8] L'unico studio sulla prevalenza dell'ITP cronica nel bambino (da 0,5 a 15,5 anni) è stato effettuato in Svezia attraverso un questionario a livello nazionale da cui è risultato un tasso pari a 4,6 casi per 100.000 bambini/anno [1].

2. LA RETE SICILIANA PIASTRINOPENIE IMMUNI.

In Sicilia il DM 70/2015 richiama espressamente la necessità di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza. In un'ottica di aderenza agli obiettivi del Ministero della Salute e dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (AGENAS), la Regione Siciliana ha negli anni organizzato il modello assistenziale secondo il sistema di rete. Con Decreto Assessoriale n. 22

dell'11 gennaio 2019 e s.m.i. è stata approvata la Rete Ospedaliera Siciliana di adeguamento al D.M. 70/2015.

Per quanto riguarda la gestione delle Piastrinopenie Immuni Croniche, il 19 marzo 2017 è entrato in vigore il decreto legge che stabilisce i nuovi LEA: con questo decreto l'ITP cronica è stata riconosciuta come malattia rara e le persone affette hanno acquisito il diritto all'esenzione dal ticket per le prestazioni correlate alla patologia dalla seconda metà di settembre 2017 su tutto il territorio nazionale.

Con il D.A n. 2199/2018 "Riorganizzazione della Rete Regionale per le Malattie Rare ai sensi del D.P.C.M. del 12.01.2017 – Modifiche ed integrazioni al D.A. n. 1540 del 5 settembre 2018" e s.m.i. l'Assessorato della Salute della Regione Sicilia ha definito i centri di riferimento regionale autorizzati alla gestione delle ITP croniche e alla prescrizione dei farmaci TPO agonisti (Centri HUB).

I presidi identificati sono:

per i pazienti adulti

- A.O. Villa Sofia-Cervello (Palermo)
- AOU Policlinico Giaccone (Palermo)
- AOU Policlinico V. Emanuele (Catania)
- ARNAS Garibaldi (Catania)
- AOU Policlinico G. Martino (Messina)

per i pazienti pediatrici

- ARNAS Civico Di Cristina (Palermo)
- AOU Policlinico V. Emanuele (Catania)

La creazione di centri di riferimento per la gestione delle ITP croniche in quanto "malattia rara" e per la prescrizione e distribuzione (centri prescrittori/centri distributori) di alcuni farmaci (TPO mimetici) su tre principali macro-aree (Palermo, Catania e Messina) ha concentrato su queste tre città principali i pazienti affetti da ITP cronica presenti sul vasto territorio siciliano. Questi centri hanno potuto sviluppare una considerevole esperienza nel trattamento della ITP cronica e nella gestione di alcuni farmaci impiegati per il trattamento della stessa costringendo però i pazienti lontani dai centri di riferimento a lunghi spostamenti per le visite o per il ritiro dei farmaci.

La Rete Siciliana ITP propone una struttura organizzata in modo da rispondere alle necessità d'intervento secondo livelli di capacità crescenti in base alla loro complessità, alle competenze del personale nonché alle risorse disponibili. Nella logica dei centri Hub e Spoke, ai centri di riferimento già identificati e collocati nelle città di Palermo, Catania e Messina, possono essere affiancati altri centri la cui identificazione e il cui riconoscimento da parte dell'Assessorato della Salute della Regione Sicilia può avvenire dopo accoglimento del presente PDTA e dopo organizzazione di una procedura operativa standard (POS) che li colleghi ad un centro di riferimento.

3. IL PERCORSO DIAGNOSTICO

3.1 DIAGNOSI

La diagnosi di ITP è una diagnosi di esclusione [9]. Non esistono test di laboratorio o altri test in grado di porre diagnosi certa di ITP. La diagnostica di inquadramento e la diagnosi differenziale deve essere posta seguendo un percorso diagnostico fatto di varie tappe.

3.1.1. PRIMA OSSERVAZIONE.

Il riscontro di un numero ridotto di piastrine viene generalmente effettuato dal medico di medicina generale o dal pediatra di famiglia in seguito alla comparsa di manifestazioni emorragiche o, più raramente, nel corso di esami di routine oppure durante l'inquadramento pre-operatorio. Il medico e il pediatra con limitata esperienza nella gestione delle ITP dovrebbero riferire il paziente ad un ematologo dell'adulto o ad un ematologo pediatra e/o all'ospedale di riferimento.

3.1.2. 1° FASE DIAGNOSTICA.

Dal momento dell'accoglienza da parte dell'ematologo o dell'ospedale di riferimento il seguente screening diagnostico di primo livello è raccomandato:

Anamnesi. Indagare per attuali o precedenti manifestazioni emorragiche, storia familiare di eventi emorragici, recenti infezioni, assunzione di farmaci, vaccinazioni, utilizzo di alcool o altre sostanze, possibile gravidanza, precedenti eventi trombotici, contatto professionale con sostanze pericolose, comorbidità etc.

Esame obiettivo. Presenza e relativa valutazione della gravità di eventuali manifestazioni emorragiche, linfadenomegalie, splenomegalia, epatomegalia, esantemi etc.

Esame emocromocitometrico. Esame emocromo su provetta di EDTA, citrato ed eparina per escludere pseudo trombocitopenia.

Esame morfologico dello striscio di sangue periferico. Deve essere esaminato da specialista con esperienza nella diagnosi morfologica di malattie ematologiche.

Test Coagulazione. Tempo di protrombina (Quick, INR), aPTT, fibrinogeno

Altri esami di laboratorio. Tra questi test andrebbero inclusi: funzionalità epatica e renale, LDH, test di Coombs diretto e indiretto, test di gravidanza, esami infettivologici (markers epatite B e C, HIV, dosaggio immunoglobuline). Nei pazienti con riscontro di anemia va valutato: l'assetto marziale e deve essere effettuata la ricerca di sangue nelle feci e nelle urine.

Nei pazienti con sintomatologia gastrica si potrebbe considerare il test diagnostico per infezione da *Helicobacter pylori*.

Esame del midollo osseo. L'esame del midollo osseo (aspirato midollare e/o biopsia ossea) non è sempre indicato al momento dell'esordio di ITP. Deve comunque essere seriamente tenuto in considerazione qualora vi siano segni "atipici" quali: leucopenia o anemia in assenza di altre giustificabili cause, alterazioni morfologiche a carico dei globuli bianchi, linfadenomegalie o organomegalie, sintomi B (sudorazioni, perdita di peso, febbre, etc.)

3.1.3 2° FASE DIAGNOSTICA.

In pazienti con ITP persistente o cronica con prolungato rischio emorragico e trombotico devono essere tenute in considerazione ulteriori condizioni che possono determinare un aumento di tale rischio.

Vanno quindi considerati i seguenti esami di 2° livello, la cui effettuazione dovrà tener conto sia dell'età del paziente che della eventuale sintomatologia associata:

- **Diagnostica per sindrome da anticorpi antifosfolipidi** (es. anticorpi anticardiolipina, anti glicoproteina, LAC);
- **Diagnostica per patologia tiroidea** (es. FT3, FT4, TSH, anticorpi anti TPO e TG);
- **Diagnostica per patologie reumatiche** (es. ANA, ANCA, anti-CCP);

- **Diagnostica per malattie infettive** (es. PCR per CMV e Parvovirus);
- **Diagnostica per eventuale altra malattia ematologica** (es. Biopsia Ostoemidollare e/o Aspirato midollare, tipizzazione linfocitaria con anticorpi monoclonali);
- **Diagnostica per altre coagulopatie** (es. analisi del fattore Von Willebrand: VWF antigene; VWF ristocetin cofactor activity; Attività Fattore VIII);
- **Diagnostica per Piastrinopenie Eredo-Familiari** (es. analisi del GATA1, WASP, MyH9, c-MPL, genetica per Bernard Soulier, test per enzima glucocerebrosidasi per malattia di Gaucher).

3.1.4 TEST AGGIUNTIVI DI POSSIBILE UTILITA'

Alcuni tests clinico-laboratoristici sono risultati essere utili in alcune segnalazioni o circostanze ma non sono universalmente accettati e pertanto non sono indicati in maniera assoluta nella gestione diagnostico terapeutica delle ITP [10].

Questi test sono:

- Dosaggio sierico trombopoietina;
- Conteggio piastrine reticolate;
- Studio sopravvivenza delle piastrine;
- Studio del sequestro piastrinico;
- Dosaggio complemento sierico;
- Dosaggio anticorpi antiplastrine.

4. TRATTAMENTO

4.1 INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

Una volta concluso l'inquadramento diagnostico del paziente con ITP, l'indicazione al trattamento non avviene sempre in automatico, pertanto devono essere valutati alcuni parametri clinico-laboratoristici e devono essere tenuti in considerazione alcuni aspetti non sempre legati esclusivamente alla condizione patologica [10-12].

I fattori principali sono:

- Presenza di manifestazioni emorragiche e la loro tipologia (sede ed estensione);
- Conta piastrinica (e pertanto valutazione del rischio di gravi manifestazioni emorragiche);
- Fase della malattia (nuova diagnosi, persistente, cronica, refrattaria, etc.);
- Decorso precedente della malattia e precedenti eventi emorragici;
- Possibili effetti collaterali legati al trattamento previsto;
- Età, patologie associate ed eventuali farmaci assunti;
- Preferenze del paziente, stile di vita, aspettative e situazione psicosociale (specialmente nei bambini);
- Possibilità di accesso alle strutture sanitarie;

Questi fattori non sono elencati in ordine di rilevanza clinica e devono tutti essere tenuti in considerazione nel processo decisionale su eventuale inizio del trattamento e sulla tipologia del trattamento da intraprendere.

La conta delle piastrine quale unico parametro per la valutazione di inizio trattamento non è supportato da solide evidenze scientifiche e pertanto il principio secondo il quale ogni paziente al di sotto di un determinato livello di piastrine debba essere trattato non è sempre applicabile in maniera rigida e trattamenti prolungati con farmaci gravati da importanti effetti collaterali effettuati solo *"allo scopo di mantenere la conta piastrinica sopra un determinato livello"* non appaiono sempre giustificabili.

Tuttavia, la valutazione del possibile rischio di gravi emorragie, non è sempre facilmente effettuabile ed il rischio di contenziosi medico-legali nel caso di emorragie in assenza di trattamento inducono spesso il clinico a cominciare un trattamento in presenza di emorragie lievi o nel caso di conta piastrinica inferiore a $20 \times 10^9/L$ (se bambino) o $30 \times 10^9/L$ (se adulto).

Il seguente approccio nei pazienti con nuova diagnosi appare pertanto utile:

In caso di pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi senza o con emorragie lievi e conta piastrinica inferiore a $20-30 \times 10^9/L$ un trattamento viene generalmente proposto.

In caso di pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi senza o con emorragie lievi e conta piastrinica superiore a $20-30 \times 10^9/L$ una strategia che prevede solo osservazione non è da considerare inappropriata.

In caso di pazienti pediatriche con ITP di nuova diagnosi la terapia è indicata in presenza di emorragie mucose e/o interne e/o sanguinamento attivo; nel paziente senza emorragie o con emorragie unicamente cutanee la eventuale indicazione al trattamento prescinde dal numero assoluto di piastrine: un atteggiamento watch & wait è di solito quello più appropriato sebbene in casi particolari (per es. elevata distanza dall'ospedale, alto rischio di traumi, rischio di metrorragia, comportamenti a rischio degli adolescenti etc), in accordo con la famiglia, può essere indicato uno dei trattamenti di I linea.

4.2 TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

Una volta concluso l'inquadramento diagnostico del paziente con ITP e avendo ottenuto indicazione e autorizzazione al trattamento la terapia di prima linea può essere pianificata.

4.2.1 TRATTAMENTO CON STEROIDI

Il trattamento di prima linea per le ITP è rappresentato, negli adulti, dai corticosteroidi. Nei bambini, steroidi ed immunoglobuline sono considerati dello stesso livello di appropriatezza.

Gli schemi di trattamento maggiormente utilizzati sono i seguenti:

Corticosteroidi nei pazienti adulti	
Prednisone	1 mg/kg/die per os o e.v. (fino ad un massimo di 80 mg) per 2-3 settimane. Dopo la risposta, riduzione settimanale di 10 mg fino a quando la dose di 0.5 mg/kg non è raggiunta, successivamente riduzione di 5 mg settimanale sino a sospensione. Se si osserva una risposta durante il trattamento iniziale (es. PLT $>50 \times 10^9/L$) il prednisone dovrebbe essere ridotto progressivamente sino a sospensione entro un massimo di 8 settimane. Se durante le prime due settimane di trattamento non si osserva alcuna risposta, il prednisone dovrebbe essere ridotto e sospeso entro una settimana. Lunghi trattamenti con steroidi dovrebbero essere evitati sebbene alcuni pazienti possano trarre beneficio da trattamenti con basse dosi di steroidi (es. 5 mg/die). Questo tipo di trattamento deve essere basato su valutazioni specifiche sul singolo paziente.

Metilprednisolone	125-1000 mg e.v. per 1-5 giorni (seguito da prednisone 1 mg/kg/die per os e successivo taper come sopra)
Desametasone	40 mg per os o e.v. al giorno per 4 gg per 4-6 cicli ogni 14-28 giorni
Corticosteroidi nei pazienti pediatrici	
Predniso(lo)ne	1-2 mg/kg/die per os per 2 settimane più una terza settimana con dosi a scalare fino alla definitiva sospensione. 4 mg/kg/die per 4 giorni e successiva sospensione.
Metilprednisolone	20-30 mg/kg (max 1000 mg) e.v per 2-3 giorni.

Per i pazienti adulti gli studi randomizzati di confronto tra steroidi a dosaggio standard verso alte dosi non hanno mostrato significativi vantaggi nei diversi gruppi di pazienti, tuttavia le alte dosi di desametasone sembrano determinare una risposta più rapida in assenza di incremento di effetti collaterali [13].

Per i pazienti pediatrici non esistono studi randomizzati di confronto: tuttavia, le linee guida internazionali e gli esperti raccomandano di preferire schemi di somministrazione ad alto dosaggio e per brevi periodi di tempo, per contenere gli effetti collaterali.

Durante il trattamento con desametasone ad alte dosi una profilassi con aciclovir per ridurre il rischio di riattivazione di herpes virus può essere considerata [9].

La dose di steroide deve essere assunta preferibilmente la mattina. La gastroprotezione deve essere garantita. Vengono inoltre raccomandati un controllo glicometabolico e pressorio e l'osservazione del paziente per possibile slatentizzazione di quadri psichiatrici.

4.2.2 TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE

Le immunoglobuline inibiscono la fagocitosi delle piastrine ricoperte di anticorpi e generalmente consentono di ottenere una risposta rapida seppure di breve durata. Nella maggior parte dei casi non inducono una remissione duratura. Il loro utilizzo resta quindi, negli adulti, limitato prevalentemente alle situazioni di emergenza quando si rende necessaria una risposta rapida mentre nei bambini, dove le possibilità di guarigione spontanea e precoce sono più elevate, sono considerate interscambiabili con lo steroide come terapia di I linea.

Immunoglobuline: Schemi terapeutici	
IVIG 0,8 - 1 gr/kg/die per 2 giorni.	Se 24 ore dopo alla prima dose si osserva un incremento delle piastrine la seconda dose potrebbe non essere somministrata.
IVIG 0,4 gr/kg/die per 5 giorni consecutivi	Questa tipologia di somministrazione è raccomandata per quei pazienti che potrebbero andare incontro a sovraccarico di liquidi, problemi cardiaci, edemi etc.

Il trattamento con immunoglobuline per via sottocutanea non sembra essere efficace come il trattamento con immunoglobuline e.v. [9]

Sebbene l'utilizzo delle immunoglobuline sia di uso comune nei pazienti con ITP questo non è scevro da rischi ed effetti collaterali. Tra questi vanno segnalati i rischi

immediati e tardivi collegati alla infusione (shock, reazioni anafilattiche, eritema, broncospasmo etc.). Sono stati inoltre descritti vari eventi avversi tra i quali rari episodi di meningite asettica, insufficienza renale acuta, episodi tromboembolici.

4.2.3 TRATTAMENTO DI EMERGENZA

Nell'eventualità in cui si rendesse necessario un trattamento di emergenza per il controllo di eventuali eventi emorragici o la necessità di ottenere un rapido rialzo del numero delle piastrine possono essere considerati degli interventi terapeutici "urgenti" e pertanto si possono tenere in considerazione i seguenti trattamenti utilizzati singolarmente o in combinazione:

- **Immunoglobuline.**

La terapia con immunoglobuline, pur non inducendo una remissione duratura, consente di ottenere un rialzo delle piastrine in circa l'80% dei casi, con un tempo medio di risposta di 24-48 ore.

- **Corticosteroidi ad alte dosi**

La terapia con **steroidi ad alte dosi**, anche se non determina un significativo aumento delle risposte complessive, ha fatto registrare un tempo medio di risposta inferiore (3 vs 6 giorni) rispetto al trattamento con dose convenzionale [13].

- **Concentrati di Piastrine**

L'infusione di **concentrati di piastrine** può essere considerata per la gestione di emorragie severe allo scopo di ottenere una emostasi sufficiente. La somministrazione di piastrine può essere effettuata in bolo o in infusione continua, non vi sono studi di confronto. In situazioni di emergenza ed in presenza di gravi emorragie (soprattutto emorragia intracranica) l'infusione in bolo seguita da infusione continua di piastrine concentrate potrebbe rappresentare una strategia ragionevole. Allo stato attuale non vi è evidenza che l'infusione di piastrine possa stimolare la formazione di anticorpi.

- **Antifibrinolitici**

L'infusione di **antifibrinolitici** può essere considerata per la gestione di lievi emorragie delle mucose orali, menorragie e per l'esecuzione di procedure dentali. Allo stato attuale non vi sono studi che ne confermino in maniera inequivocabile il vantaggio clinico. Il loro utilizzo potrebbe determinare un aumento del rischio di trombosi.

Non sono indicati in presenza di emorragie delle vie urinarie.

- **Splenectomia**

La splenectomia di emergenza dovrebbe essere considerata solo in presenza di gravi emorragie che mettono a rischio la vita del paziente quando le altre modalità di trattamento hanno fallito nel produrre un innalzamento della conta piastrinica.

4.3 LINEE di TRATTAMENTO SUCCESSIVE ALLA PRIMA

Il trattamento di seconda linea è indicato per i pazienti adulti e pediatrici che non rispondono, rispondono parzialmente o ricadono rapidamente dopo il trattamento con farmaci di prima linea. Come per la prima linea di trattamento non vi è un chiaro livello di piastrine sotto il quale il trattamento dovrebbe essere iniziato e pertanto, come per la prima linea, per l'inizio della terapia devono essere tenuti in considerazione:

- Il numero delle piastrine;
- la presenza di eventi emorragici;

- la valutazione del rischio emorragico;
- la fase della malattia (nuova diagnosi, persistente, cronica, refrattaria, etc.);
- il decorso precedente della malattia;
- eventuali precedenti eventi emorragici;
- i possibili effetti collaterali legati al trattamento previsto;
- l'età e le patologie associate;
- gli eventuali farmaci assunti;
- le preferenze del paziente;
- lo stile di vita, le aspettative e la situazione psicosociale (specialmente nei bambini);
- le possibilità di accesso alle strutture sanitarie [9].

L'assenza di studi randomizzati di confronto e la necessità di adattare il trattamento alle caratteristiche e alle aspettative dei pazienti non consentono di suggerire un trattamento rispetto ad un altro. I vari approcci terapeutici verranno pertanto elencati non in ordine di priorità.

4.3.1 TPO mimetici

I farmaci TPO mimetici Romiplostim (Nplate®) ed Eltrombopag (Revolade®) (attualmente approvati in Italia) hanno oggi indicazione nel trattamento dei pazienti con ITP (a partire da un anno di età) della durata di almeno 6 mesi dalla diagnosi e che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).

- In circa l'80-90% dei pazienti si ottiene una risposta clinica a breve termine;
- I dati sulla risposta a lungo termine variano a seconda degli studi e a seconda della definizione di "risposta a lungo termine". In media una risposta a lungo termine si osserva nel 50-70% circa dei casi [14-18];
- I farmaci TPO mimetici sono egualmente efficaci sia nei pazienti splenectomizzati che non splenectomizzati [19];
- I farmaci TPO mimetici sono egualmente efficaci nei pazienti giovani e nei pazienti anziani [20];
- In corso di trattamento con farmaci TPO mimetici oltre la metà dei pazienti può interrompere i trattamenti concomitanti per ITP (es. corticosteroidi, immunoglobuline, etc.);
- Tra i due farmaci TPO mimetici non sembra esserci cross resistenza e pertanto se uno dei due fallisce vi è ancora la possibilità di ottenere la risposta con l'altro [21, 22];
- Per Eltrombopag vi è una allerta per pazienti con insufficienza epatica o a rischio di epatotossicità;
- Nella pratica clinica il trattamento con TPO mimetici è meglio tollerato del trattamento con corticosteroidi o altri trattamenti continuativi, tuttavia l'uso dei TPO mimetici non è scevro da effetti collaterali. A seguire quelli maggiormente riportati in letteratura.
 - *Cefalea, dolori articolari e muscolari*: effetti simili sono stati descritti anche per altri fattori di crescita emopoietici;
 - *Trombosi venose ed arteriose (vedi capitolo specifico)*: fenomeni trombotici arteriosi e venosi sono stati osservati durante trattamento con TPO mimetici e non esiste chiara correlazione con la conta piastrinica.[23]. Pazienti con anamnesi personale o familiare di episodi trombotici o con predisposizione a fenomeni trombotici devono essere avvisati sul possibile aumento del rischio tromboembolico;

- *Sintomi gastrointestinali, alterazione degli enzimi e dei parametri epatici:* nausea, vomito, diarrea, costipazione ed innalzamento delle transaminasi sono stati descritti più frequentemente con eltrombopag rispetto a romiplostim [24];
 - *Alterazioni cutanee:* arrossamenti cutanei, prurito, eritema maculo papulare sono stati descritti prevalentemente con eltrombopag;
 - *Cataratta:* la comparsa di cataratta è stata descritta in pazienti trattati con eltrombopag, ma anche in pazienti in trattamento con placebo. Il fenomeno potrebbe anche essere correlato a precedenti trattamenti con corticosteroidi. Un controllo oftalmologico è comunque suggerito;
 - *Effetto pro leucemico:* l'effetto pro-leucemico da parte dei TPO mimetici è stato segnalato in alcune casistiche di pazienti con sindromi mielodisplastiche [25], ma non in altre [26, 27];
 - *Fibrosi midollare:* in circa il 2-11% dei pazienti in trattamento con TPO mimetici si può osservare un modesto incremento delle fibre reticoliniche nel midollo osseo [28-30]. Tuttavia, la comparsa di fibrosi reticolinica è stata osservata anche in pazienti con ITP non sottoposti a terapia con TPO mimetici [29];
 - *Comparsa di anticorpi anti TPO mimetici:* in alcuni pazienti trattati con romiplostim è stata descritta la comparsa di anticorpi anti-romiplostim che sono poi scomparsi dopo interruzione del trattamento. Non vi sono segnalazioni per quanto riguarda eltrombopag.
- Considerata la possibile evoluzione fibrotica ed il possibile effetto pro-leucemico, nei pazienti in trattamento prolungato con TPO mimetici un monitoraggio della fibrosi midollare e della morfologia cellulare con biopsia osteomidollare all'inizio del trattamento e poi ogni 1-2 anni potrebbe essere indicato, specialmente in pazienti con alterazioni a carico di globuli rossi e/o globuli bianchi prima e/o durante il trattamento.
 - Per la somministrazione ed il dosaggio dei TPO mimetici vanno seguite le raccomandazione del produttore [Tabella 2];

Tabella 2. Dosaggio e somministrazione di Romiplostim ed Eltrombopag

Romiplostim
La dose iniziale di Romiplostim è 1 µg/kg sotto cute una volta la settimana. La dose settimanale dovrebbe essere aumentata di 1 µg/kg sino a raggiungimento di conta piastrinica superiore a 50x10 ⁹ /L.
Nota: nel caso in cui, per emorragie o altra condizione clinica, si rendesse necessario un rapido raggiungimento di una efficace conta piastrinica l'utilizzo di un incremento della dose progressivo più rapido è stato segnalato da vari esperti (es. partenza da 2 µg/kg ed incremento di 2 µg/kg la settimana, oppure dose iniziale di 3-5 µg/kg)
La dose massima raggiungibile è 10 µg/kg
L'obiettivo è una conta piastrinica tra 50-150 x10 ⁹ /L. La normalizzazione della conta piastrinica non è sempre necessaria.
La conta piastrinica non dovrebbe superare 250 x10 ⁹ /L
Inizialmente la conta piastrinica dovrebbe essere controllata settimanalmente, poi ogni 4 settimane.
Eltrombopag
La dose iniziale di Eltrombopag è 50 mg per os al giorno (25 se pazienti asiatici) per due settimane e poi incremento della dose a 75 mg in caso di mancata efficacia, sino a raggiungimento di conta piastrinica superiore a 50x10 ⁹ /L. In ambito pediatrico la dose iniziale è in genere di 1-2 mg/kg/die (0.8 mg/kg/die se di origini asiatica).
La dose massima raggiungibile è 75 µg/kg

L'obiettivo è una conta piastrinica tra $50-150 \times 10^9/L$. La normalizzazione della conta piastrinica non è sempre necessaria.

La conta piastrinica non dovrebbe superare $250 \times 10^9/L$.

Inizialmente la conta piastrinica dovrebbe essere controllata settimanalmente, poi ogni 4 settimane.

- Di recente sono stati riportati vari casi di risposta piastrinica persistente anche dopo sospensione dei farmaci TPO mimetici in percentuali variabili di pazienti (13-30%). Pertanto, se la conta delle piastrine rimane sopra $50 \times 10^9/L$ per un lungo periodo, un tentativo di sospensione del TPO mimetico potrebbe essere tentato [31, 32]. E' importante evitare interruzioni improvvise mettendo in atto protocolli di lenta riduzione. (Tab.3)

Tabella 3. Riduzione del dosaggio di Romiplostim ed Eltrombopag

Protocollo per la riduzione di Romiplostim
Pazienti che mantengono una conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/L$ per almeno 12 mesi sono eleggibili per il protocollo di riduzione del dosaggio. Romiplostim viene ridotto di $1 \mu g/kg$ ogni 2 settimane per tutto il periodo in cui restano $>50 \times 10^9/L$ [31]
Protocollo per la riduzione di Eltrombopag
Pazienti che mantengono una conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/L$ per almeno 4 mesi sono eleggibili per il protocollo di riduzione del dosaggio. La dose di Eltrombopag viene ridotta del 10-20% ogni 4 settimane per tutto il periodo in cui restano $>50 \times 10^9/L$ [32]

4.3.2 Rituximab

Il rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD20 in grado di determinare una rapida e persistente deplezione selettiva dei linfociti B. Dopo la prima segnalazione di efficacia nei pazienti con ITP cronico-refrattaria nel 1999, il suo utilizzo è stato descritto in vari lavori [33-37] (per una review vedi [38]). Il rituximab in Italia, non ha una specifica indicazione per quanto riguarda l'impiego nella ITP, ma in ragione della indicazione in malattie autoimmuni, può essere prescritto "off-label" nei pazienti con ITP refrattaria. L'impiego del Rituximab in questi casi trova giustificazione sulla base dei risultati di efficacia:

- In circa il 60% dei pazienti si ottiene una risposta clinica a breve termine;
- I dati sulla risposta a lungo termine variano. Le ricadute non sono infrequenti ed in media una risposta a lungo termine si osserva nel 20-30% circa dei casi;
- Il rituximab sembra essere egualmente efficace sia nei pazienti splenectomizzati che non splenectomizzati;
- Alcuni studi segnalano una aumentata probabilità di risposta al rituximab nelle giovani donne prima della fase cronica di malattia (<12 mesi). Non sono descritti in letteratura altri fattori in grado di predire in maniera convincente una risposta clinica al trattamento con rituximab;
- Il ritrattamento è efficace in molti casi, soprattutto se la risposta precedente è stata >12 mesi;
- Il dosaggio standard viene considerato 375 mg/m^2 una volta la settimana per 4 settimane tuttavia varie segnalazioni segnalano una comparabile efficacia con dosaggi minori (100 mg/m^2 una volta la settimana per 4 settimane). Basse dosi di rituximab possono essere ugualmente efficaci anche se mancano studi prospettici di confronto tra basse dosi e dosi standard;

- Nei pazienti pediatrici il profilo di efficacia e di sicurezza sembra essere sovrapponibile a quello osservato nei pazienti adulti;
- Sono stati descritti due tipi di risposta. Una risposta precoce (*early response*) con rialzo piastrinico dopo la prima infusione e una risposta tardiva (*late response*) con rialzo piastrinico anche dopo 4 settimane dall'inizio della terapia. Una mancata risposta entro le prime 4 settimane non rappresenta quindi necessariamente un fallimento della terapia.
- Considerando il selettivo meccanismo di azione sui linfociti B, il rituximab in alcuni studi è stato associato ad altri trattamenti efficaci (desametasone, ciclosporina e TPO mimetici). La combinazione del rituximab con desametasone è quella maggiormente utilizzata. I risultati sono incoraggianti ma non tali da poter arrivare a conclusioni definitive;
- Non sono presenti in letteratura dati conclusivi sul possibile aumentato rischio di maggiore incidenza di seconde neoplasie in pazienti con ITP o altre patologie autoimmunitarie sottoposti a trattamento con rituximab;
- Dopo trattamento con rituximab la deplezione B linfocitaria dura circa 6-12 mesi e l'ipogammaglobulinemia qualche mese. Prima del trattamento con rituximab è pertanto consigliabile:
 - testare i pazienti per profilo per HBV;
 - non effettuare vaccinazioni nei sei mesi successivi al trattamento in quanto poco o non efficaci [39];
 - monitorare livelli serici di immunoglobuline;
- Il trattamento con rituximab è generalmente ben tollerato ed i principali effetti collaterali sono i seguenti:
 - *Reazioni infusionali*: nausea, febbre, brividi, cefalea. Sono generalmente di lieve entità e limitati alla prima infusione. Possono essere gestiti o prevenuti con premedicazione con paracetamolo e/o corticosteroid e/o antistaminici;
 - *Infezioni*: Il rischio di infezioni è considerato generalmente basso e maggiormente presente nei pazienti che ricevono rituximab per malattie linfoproliferative a causa della maggiore immunodepressione. Tuttavia, rare complicanze severe (severa ipogammaglobulinemia, leucoencefalopatia multifocale progressiva, riattivazione di virus dell'epatite B) sono state descritte;

4.3.3 Splenectomia

La splenectomia è l'intervento terapeutico con la più alta percentuale di remissioni complete permanenti. Il razionale nell'impiego della splenectomia deriva in gran parte dall'osservazione che già in condizioni fisiologiche la milza sequestra il 20-30% delle piastrine circolanti ed è in grado di produrre anticorpi anti-piastrine. Nella milza è inoltre presente il sistema monocito-macrofagico, che ha il compito di eliminare dal sangue le piastrine aggredite dagli anticorpi. Togliendo la milza si rimuove una fonte di produzione di autoanticorpi nei confronti delle piastrine e viene a mancare la funzione "filtro" di quest'organo, con guadagno della quota piastrinica normalmente sequestrata dalla milza, a fronte tuttavia di un possibile sbilanciamento dell'organismo in senso pro infettivo.

La splenectomia è stata segnalata per la prima volta in letteratura scientifica come possibile strategia terapeutica della ITP nel 1916 ed è rimasta come unica terapia fino all'introduzione del cortisone in prima linea. Successivamente e a tutt'oggi, la splenectomia è considerata come terapia standard di 2° linea. Dati piuttosto recenti

COPIA
NON

della letteratura scientifica [40], hanno evidenziato come la risposta completa si possa ottenere nel 66% dei casi e nell'88% dei casi si ottenga una risposta clinicamente utile.

- La mortalità nei pazienti splenectomizzati per via laparotomica e laparoscopica è rispettivamente dell'1 e 0.2%, per emorragia, trombosi, complicanze cardiovascolari o infettive;
- Non esistono informazioni utili dal punto di vista clinico, per quanto concerne l'eventuale individuazione di fattori clinico-laboratoristici che possano in qualche modo aiutare a prevedere il tipo di risposta che il paziente potrà ottenere dalla splenectomia;
- I primi 24-48 mesi post-splenectomia sono il periodo più critico per quanto concerne il rischio di ricaduta [41, 42]. Inoltre, in molti casi ricaduta non significa necessità di riprendere il trattamento medico e laddove necessario, il trattamento medico dimostratosi inefficace prima dell'intervento, talvolta può risultare utile dopo il fallimento della splenectomia;
- Un soggetto splenectomizzato ha una maggiore suscettibilità ad infezioni da parte di alcuni micro-organismi quali: Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae o Neisseria meningitis ed è pertanto indispensabile, in caso di febbre, e/o segni e sintomi che possano indirizzare verso uno stato infettivo, iniziare immediatamente la terapia antibiotica e richiedere la valutazione clinica;
- Il medico del territorio dovrà essere informato della peculiare condizione del soggetto splenectomizzato in modo tale che possa intervenire precocemente, monitorare l'evoluzione clinica del soggetto ed indirizzarlo allo specialista se non si dovesse ottenere la risoluzione rapida dei segni e sintomi;
- I morsi di animali e le punture di insetti devono essere trattati con particolare prontezza ed attenzione, in quanto possono costituire la porta d'ingresso di microrganismi patogeni;
- Nei pazienti per i quali l'intervento possa essere pianificato non in urgenza, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di complicanze infettive a breve e lungo termine sono fortemente raccomandate la vaccinazione anti-pneumococcica, anti haemophilus, anti meningococcica ed antinfluenzale (almeno 15 giorni prima dell'intervento);
- Nel contesto dell'attuale globalizzazione, il soggetto splenectomizzato ha un rischio maggiore di contrarre la malaria rispetto alla popolazione normale (si fa riferimento a permanenze > 15 gg in aree endemiche per la malaria).

Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale.

Le indicazioni riportate in questo paragrafo provengono in buona parte da un documento redatto da un panel di esperti della "Società Italiana Talassemie Emoglobinopatie" SITE ed "Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica" AIEOP [43-59].

Il rischio infettivo nel paziente splenectomizzato

- La condizione di iposplenia e, soprattutto, quella di asplenia espongono a rischio aumentato di infezioni, anche gravi e con decorso molto rapido. Non si conosce la vera incidenza delle infezioni negli splenectomizzati, ma si stima che il tasso di incidenza nei pazienti che hanno avuto una splenectomia sia dello 0.18-0.42% per anno, con un "lifetime risk" del 5%;
- Il rischio in assoluto di infezioni gravi negli asplenici è quindi basso, ma è circa 50 volte maggiore di quello in persone con funzionalità splenica conservata. È maggiore nei primi 2 anni dopo l'intervento, ma, seppur a livelli inferiori, perdura tutta la vita. Su frequenza e gravità delle infezioni influiscono anche altri fattori, come età e malattia

di base. Ad esempio, il rischio di infezione è massimo nella talassemia major e nell'anemia a cellule falciformi e minimo nella splenectomia post-traumatica; la mortalità è maggiore nei bambini rispetto agli adulti;

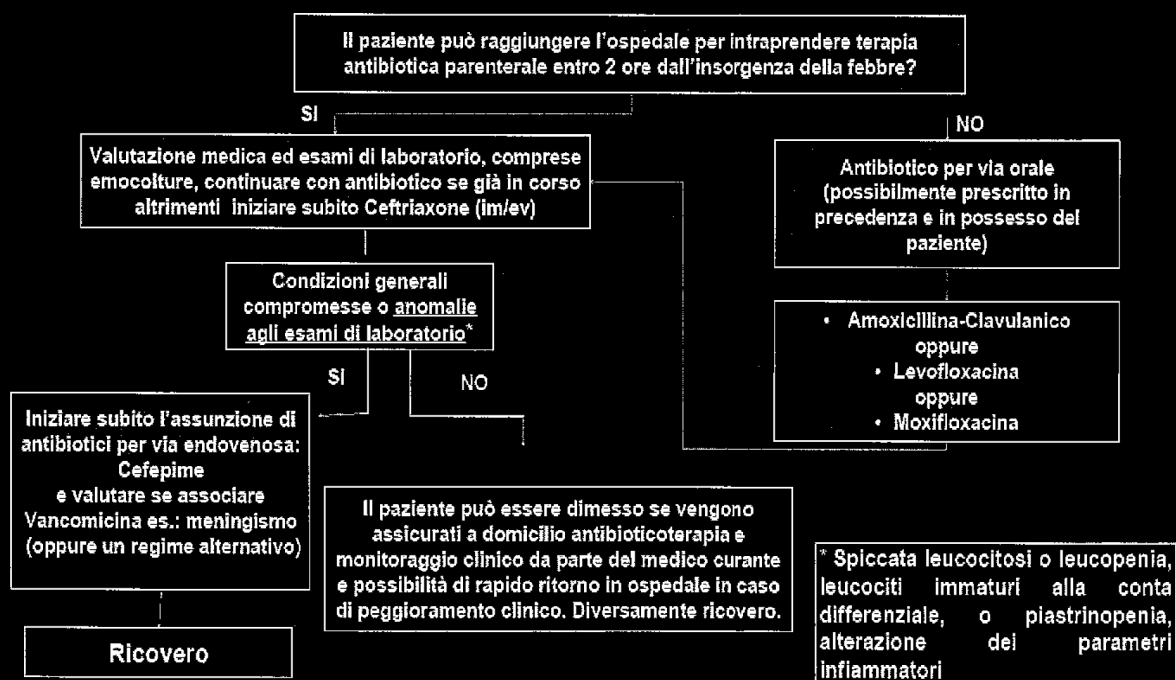
- Il rischio più temibile è quello di infezioni invasive e di sepsi. Il termine OPSI (Overwhelming post splenectomy infection) è usato per definire sepsi fulminanti, meningite o polmonite dovute soprattutto a germi capsulati quali *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* e *H.influenzae* tipo b (Hib) in soggetti asplenic o iposplenic;
- *S.pneumoniae* è il microrganismo più frequente (50 - 90% dei casi), senza un sierotipo predominante, seguito da Hib e *N.meningitidis*. Più raramente sono in causa altri germi (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, streptococchi di gruppo B, *Capnocytophaga canimorsus*) o protozoi (*Babesia spp*, *Plasmodium spp*);
- Le manifestazioni dell'OPSI costituiscono una vera emergenza medica, di fronte alla quale un immediato sospetto e un immediato trattamento antibiotico sono in grado di ridurre la mortalità. Il decorso clinico delle OPSI può essere misurato in ore piuttosto che in giorni. La mortalità è di circa il 50%, e la maggior parte dei decessi avviene entro le prime 24 ore. Febbre, brivido, porpora cutanea, sindrome settica e stato di shock con disfunzione multiorgano costituiscono il quadro clinico abituale. Ogni paziente con asplenia (o iposplenia importante) anatomica o funzionale che si presenti con febbre elevata, deve essere considerato una emergenza ed ospedalizzato immediatamente. Se ciò non fosse possibile, occorre comunque iniziare una terapia con antibiotici attivi su *S. pneumoniae* (v. oltre);
- Non esistono studi controllati sui possibili regimi di trattamento antibiotico empirico in queste circostanze. Le raccomandazioni sulla scelta e il dosaggio di antibiotici sono basate soltanto sull'opinione di esperti, anche in rapporto al profilo locale di resistenza batterica, in modo particolare dello *S. pneumoniae*. Per di più, le indicazioni reperibili in letteratura sono quasi sempre riferite alla gestione ospedaliera, che non rientra tra gli argomenti qui trattati.

Esempi di primo intervento in caso di febbre e/o sospetto di OPSI, quando non sia possibile il tempestivo accesso all'ospedale

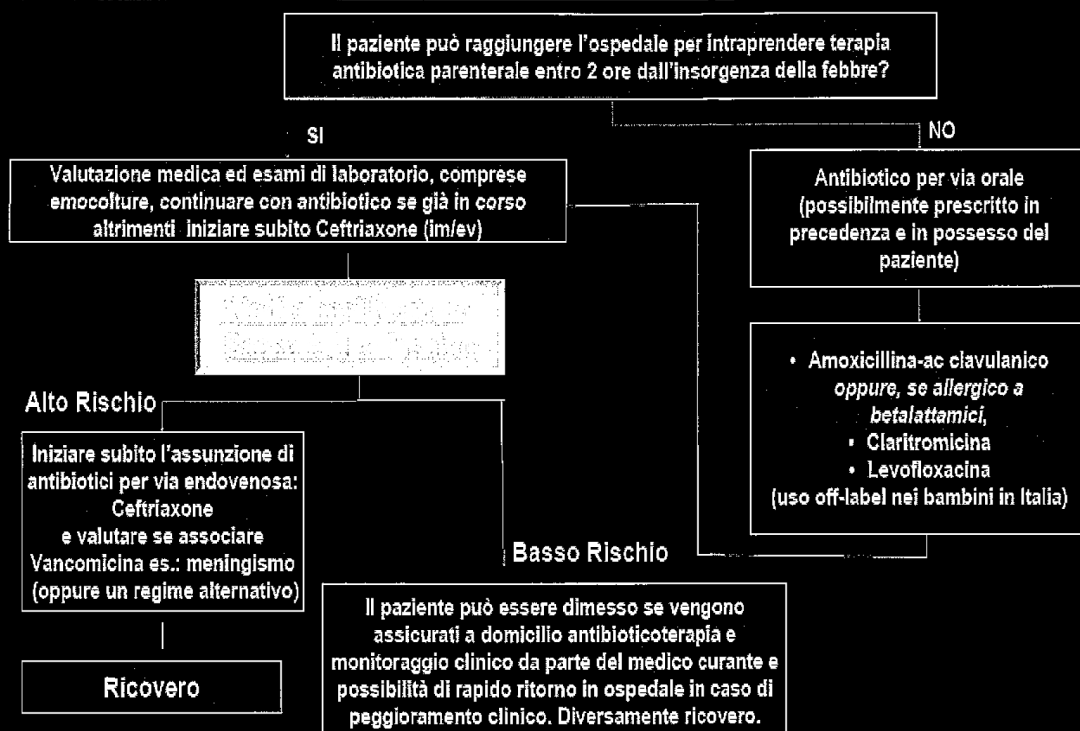
SE È POSSIBILE LA SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE (E IN ASSENZA DI ALLERGIA AI BETALATTAMICI):	
Ceftriaxone - somministrazione endovenosa. <i>La somministrazione e.v. è quella più efficace, ma richiede due condizioni: la presenza di un professionista sanitario e la disponibilità del farmaco nella formulazione specifica per la via endovenosa che, essendo in fascia H Osp, non è reperibile nelle farmacie aperte al pubblico.</i>	
Adulti	1-2 g e.v. ogni 12 ore (iniezione endovena diretta, oppure perfusione endovenosa ad es. in soluzione fisiologica).
Bambini sotto i 12 anni	50-100 mg/kg/die (max 4g/die). Oltre i 50 mg/kg/die, la somministrazione e.v. deve essere ripartita in due dosi a distanza di 12 ore.
Ceftriaxone - somministrazione intramuscolare	
Adulti	2 - 4 g/die (è possibile iniettare nella stessa seduta due fiale da 1g in sedi diverse, ad es. i due glutei).
Bambini sotto i 12 anni	50 - 100 mg/kg/die.
IN CASO DI IMPOSSIBILITÀ DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE:	
Amoxicillina-clavulanato,	
Adulti:	1g ogni 8 ore

	Sopra i 18 anni è utilizzabile anche la <i>moxifloxacin</i> , 1 cpr 400mg, una volta al dì.
Bambini sotto i 12 anni	50 mg/kg/die, ogni 8 ore
In caso di allergia ai betalattamici, nei minori può essere utilizzata claritromicina:	
Adulti	1 cpr 500mg ogni 12 ore;
Bambini sotto i 12 anni	sospensione orale alla dose giornaliera di 15mg/kg (max 1g/die), in una o due somministrazioni al giorno.
Il dosaggio va ridotto se c'è insufficienza renale. Dopo la prima dose di antibiotico, il paziente dovrebbe essere portato al più presto al più vicino ospedale per la valutazione e la prosecuzione delle cure.	

Asplenico Adulto con febbre e/o segni e sintomi che possano indirizzare verso uno stato infettivo



N.B. L'emolisi immuno-mediata è un effetto indesiderato grave, benché raro, delle penicilline e cefalosporine soprattutto di seconda e terza generazione. Per il **ceftriaxone**, i sintomi in genere si manifestano entro 45 minuti dalla somministrazione del farmaco ed includono tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono i provvedimenti da mettere in atto nei pazienti che presentano questi sintomi.

Bambino asplenic con febbre e/o segni e sintomi che possano indirizzare verso uno stato infettivo**Classificazione basso e alto rischio:**

	Alto rischio (1 o più seguenti parametri)	Rischio standard (tutti i seguenti parametri)
Condizioni generali	Compromesse	Stabili
Temperatura	$\geq 40^{\circ} \text{ C}$	$\geq 38.5^{\circ} \text{ C}$ e $< 40^{\circ} \text{ C}$
Tempo di refill	Aumentato	Normale
Stato di idratazione	Disidratazione e/o scarsa assunzione di fluidi e/o oliguria	Normale
Storia precedente di sepsi o infezione invasiva	SI	No
Allergia a penicillina e cefalosporine	SI	No
Pressione arteriosa	Ipotensione	Normale
Hb	$< 5 \text{ g/dl}$	Riduzione $\leq 2 \text{ g/dl}$ rispetto a basale
Globuli bianchi	$\geq 30000/\text{mmc}$ oppure $< 5000/\text{mmc}$	Valore basale
Piastrine	$< 100000/\text{mmc}$	normali

Schema per la profilassi antibiotica nei pazienti splenectomizzati

Profilassi Antibiotica	
Indicazioni	Commenti
Bambini asplenicici nei primi 5 anni di vita	<i>Indicazione assoluta</i>
Soggetti asplenicici oltre i 5 anni d'età	<i>Se precedente episodio di batteriemia o condizioni di particolare rischio infettivo</i>
	<i>Nei primi due anni successivi alla splenectomia</i>
Soggetti asplenicici adulti	<i>Non vi è indicazione assoluta alla profilassi, ma è necessaria attenta educazione del paziente all'assunzione precoce di terapia antibiotica se febbre e/o segni o sintomi d'organo (es. tosse, cefalea, dolore dentale)</i>
<i>Al momento non esistono evidenze scientifiche solide che permettano di stabilire quale, tra i diversi regimi raccomandati (vedi tabella) sia il più sicuro ed efficace.</i>	

Profilassi Antibiotica		
Fascia d'età	Regime consigliato	Referenza
< 5 anni	Amoxicillina 10 mg/kg 1 volta/die	<i>Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force</i>
5 – 14 anni	Amoxicillina 125 mg 1 volta/ die	
≥ 14 anni	Amoxicillina 250-500 mg 1 volta/ die	
2 mesi- 2 anni	Amoxicillina 20 mg/kg 1 volta/die (max 250 mg/die)	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i>
Bambini	Amoxicillina 250 mg/ 1 volta/ die	
2 – 6 mesi	Trimethoprim 5 mg/ Sulfametoxazolo 25 mg/kg 1 volta/ die	<i>The Hospital for Sick Children, Toronto</i>
6 mesi – 5 anni	Amoxicillina 20 mg/kg 2 volte/die	
> 5 anni	Amoxicillina 250 mg 2 volte/ die	

Raccomandazioni per vaccinazione anti-pneumococcica, anti-meningococcica, anti-haemophilus e anti-influenzale, nei pazienti splenectomizzati. (SITE-AIEOP)

Vaccinazione anti-pneumococcica		
Ciclo vaccinale primario		
Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2 mesi- 2 anni	4 dosi di PCV 13 (3 nel primo anno e la quarta nel secondo anno) + 1 dose di PS23	PS23 va somministrato solo dopo i 2 anni d'età e dopo almeno 8 settimane dall'ultima dose di PCV13
2- 5 anni	2 dosi di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se non ha mai fatto vaccino coniugato oppure ha fatto meno di 3 dosi di vaccino

	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	coniugato (PCV 13 o PCV7) se ha fatto almeno 3 dosi di vaccino coniugato (PCV13 o PCV7)
≥ 6 anni, adulti e anziani	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se mai vaccinato
	1 dose di PS23	se hanno fatto almeno 1 dose di PCV13
	1 dose di PCV13	se hanno fatto solo PS23
PCV7: vaccino coniugato eptavalente (Prevenar7); PCV13: vaccino coniugato 13-valente (Prevenar13); PS23: vaccino polisaccaridico (Pneumo23).		
Richiami: al ciclo primario riportato in tabella è previsto un primo richiamo con il PS23 da eseguirsi dopo 5 anni dalla prima dose di PS23 ed un secondo richiamo dopo i 65 anni d'età ed almeno dopo 5 anni dalla dose di PS23 precedente. Dunque il numero massimo di dosi di PS23 somministrabili nella vita di un paziente asplenic è 3, di cui una dopo i 65 anni e dopo almeno 5 anni dalla dose di PS23 precedente (il paziente che ha ricevuto almeno 1 dose di PCV 13 e PS23 dopo i 65 anni non deve eseguire ulteriori richiami).		

Schema di distanziamento dei diversi vaccini anti-pneumococcici		
I vaccino	II vaccino	tempo tra le due dosi
PCV13	PS23	almeno 8 settimane
PS23	PCV13	almeno 1 anno
PS23	PS23	almeno 5 anni (non più di 2 somministrazioni)

Ciclo vaccinale contro Meningococco A- C- W135- Y		
Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 2 anni	2 dosi di MenC + 2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix)(dopo il compimento di 1 anno d'età)	il vaccino monovalente coniugato MenC può essere somministrato nel primo anno di vita. Si consiglia di completare il ciclo vaccinale con il vaccino tetravalente coniugato MecACWY autorizzato dopo 1 anno d'età (Nimenrix)
≥ 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix o Menveo) (a distanza di almeno 8- 12 settimane)	il vaccino MenACWY coniugato deve essere preferito per la vaccinazione dei soggetti asplenic. Può essere somministrato come dose di richiamo in coloro che hanno ricevuto in precedenza la vaccinazione primaria con un altro vaccino meningococcico coniugato o un vaccino meningococcico polisaccaridico non coniugato.
MenC: vaccino coniugato monovalente (Meningitec, Menjugate, Neisvac-C) MenACWY coniugato: vaccino coniugato tetravalente (Nimenrix autorizzato a partire da 1 anno d'età, Menveo autorizzato a partire dai 2 anni d'età)		
Gli studi di efficacia e sicurezza riguardano soggetti fino ai 55 anni (per il Nimenrix) e fino ai 65 anni (per il Menveo); tuttavia le schede tecniche non riportano alcuna controindicazione sopra tali età. I soggetti asplenic devono essere vaccinati con vaccino tetravalente coniugato.		
Richiami: 1 dose di richiamo con MenACWY coniugato ogni 5 anni		

Ciclo vaccinale contro Meningococco B		
Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2- 5 mesi	4 dosi di 4CMenB (a partire dai 2 mesi e l'ultima somministrata tra i 12 e i 23 mesi)	distanza minima tra le dosi almeno 4 settimane
6- 23 mesi	3 dosi di 4CMenB (l'ultima somministrata nel secondo anno di vita)	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane
> 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di 4CMenB	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane
4CMenB: vaccino coniugato contro il sierotipo B (Bexsero)		

Ciclo vaccinale contro Haemophilus Influenzae tipo b (Hib)		
Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 1 anno	3 dosi	come previsto da raccomandazioni nazionali
12- 59 mesi	2 dosi	Soggetti non vaccinati o che hanno ricevuto una sola dose
	1 dose	Soggetti che hanno ricevuto 2 dosi nei primi 12 mesi
> 5 anni, adolescenti e adulti	1 dose	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane

Vaccinazione antinfluenzale	Annuale
-----------------------------	---------

Calendario vaccinale raccomandato per asplenic

Vaccino	Numero dosi	Note
Pneumococco	1 dose di PCV13 e dopo un anno: 1 dose di PPSV23	Calendario indicato per persone mai vaccinate in precedenza, oppure vaccinate ma da più di 5 anni
Pneumococco	1 dose di PCV13 dopo almeno 1 anno dal PPSV23 già ricevuto.	Calendario indicato per persone che hanno ricevuto una dose di PPSV23 negli ultimi 5 anni
Meningococco tetravalente	2 dosi di Vaccino tetravalente coniugato A,C,W135,Y (Mentetra) a distanza di due mesi	Un richiamo ogni 5 anni
Meningococco B	Raccomandato; in attesa di indicazioni operative nazionali o regionali	
Hib	2 dosi a distanza di due mesi	Un richiamo ogni 5 anni
Influenza	1 dose ogni anno	Possibile somministrazione simultanea a vaccino antimeningococco, Hib e vaccini antipneumococco

In conclusione, quindi, si può affermare che la splenectomia rappresenti a tutt'oggi un valido presidio terapeutico per la ITP, in grado di garantire la remissione della piastrinopenia in circa i 2/3 dei pazienti, con mortalità e complicanze a breve e lungo termine piuttosto bassi. La possibilità di eseguirla per via laparoscopica può rappresentare un fattore che ne favorisce l'estensibilità a più pazienti. L'avvento negli ultimi anni di nuovi farmaci efficaci nel trattamento della ITP ha determinato una riduzione del numero di splenectomie.

4.3.4 Immunosoppressori

Trattandosi l'ITP di patologia a genesi autoimmune, in letteratura è descritto l'utilizzo di agenti definiti immunosoppressori che trovano più ampio impiego e indicazioni in altre patologie autoimmunitarie. Questi agenti, pur avendo come rischio principale una generica aumentata suscettibilità alle infezioni, hanno come principale vantaggio il basso costo e, per alcuni, la maneggevolezza.

Ciclosporina. La Ciclosporina A (CSA; 2.5–8 mg/kg/die) viene utilizzata in monoterapia o in combinazione con il prednisone. Il dosaggio nel range terapeutico più basso sembra essere meglio tollerato e non meno efficace. Il livello plasmatico di CSA da raggiungere è 150–400 ng/ml.

I maggiori effetti collaterali sono: astenia, fatica, insufficienza renale, ipertensione e neuropatia. La risposta al trattamento è lenta e pertanto bisognerebbe attendere almeno 2-3 mesi dopo l'inizio del trattamento prima di dichiararne il fallimento.

Esistono poche segnalazioni in letteratura relative all'impiego di CSA in pazienti con ITP pediatrica.

La CSA in Italia non ha una specifica indicazione per quanto riguarda l'impiego nella ITP. Il suo utilizzo deve quindi essere considerato come sperimentale nei pazienti con ITP refrattaria.

Micofenolato Mofetile. Il Micofenolato Mofetile (MMF) viene impiegato negli adulti alla dose iniziale 250 mg due volte al giorno per le prime due settimane, 500 mg due volte al giorno per la terza e la quarta settimana e poi 1.000 mg due volte al giorno dalla quarta settimana; in età pediatrica alla dose di 600 mg/mq per 2 somministrazioni/die. I maggiori effetti collaterali sono: nausea, perdita di appetito, diarrea e vomito. L'MMF, come la CSA, viene utilizzato in monoterapia o in combinazione con il prednisone [60-62].

Esistono poche segnalazioni in letteratura relative all'impiego di MMF in pazienti con ITP pediatrica [63].

L'MMF in Italia non ha una specifica indicazione per quanto riguarda l'impiego nella ITP, ma in ragione della indicazione in malattie autoimmuni, può essere prescritto, secondo la legge 648, nei pazienti con ITP refrattaria.

Sirolimus. Il Sirolimus è un inibitore di mTOR (mammalian Target of Rapamycin) capace di indurre l'aumento delle cellule T-regolatorie e l'apoptosi dei linfociti [64].

E' usato soprattutto nel trattamento di alcune patologie autoimmuni [65] e nella profilassi del rigetto dopo trapianto d'organo [66].

Alcuni studi retrospettivi hanno mostrato una sua attività anche nella terapia delle citopenie autoimmuni secondarie ad ALPS Sindrome [67] e nelle anemie emolitiche autoimmuni post-trapianto [68] o primitive [69-70].

Esiste anche qualche dato relativo al suo utilizzo in ambito ITP. In uno studio su adulti con ITP cronica [71] il sirolimus, associato a basse dosi di steroide, ha mostrato pari

efficacia rispetto al gruppo trattato con ciclosporina e basse dosi di steroide (58% vs. 62%). In pediatria, 6/10 pazienti con ITP cronica/resistente valutati retrospettivamente e trattati con sirolimus a 2-3 mg/mq hanno risposto alla terapia [72].

In ambito ITP probabilmente il suo utilizzo "off-label" è oggi soprattutto limitato al ruolo di risparmiatore di steroide in pazienti non responsivi ai TPO mimetici.

E' raccomandato monitorarne i livelli sierici. Il farmaco appare ben tollerato.

4.3.5 Citostatici

Tra i trattamenti descritti in letteratura per l'ITP severa resistente/refrattaria a multiple linee di trattamento è descritto in letteratura anche l'utilizzo di farmaci citostatici. Per questi trattamenti l'evidenza è scarsissima e il loro uso è da considerarsi eccezionale. I casi multirefrattari andrebbero preferibilmente inseriti in studi clinici.

Ciclofosfamide. La ciclofosfamide (1-2 mg/kg/die per os) viene utilizzata in monoterapia o in combinazione con il rituximab [73] o prednisone. Oltre gli usuali effetti collaterali dei citostatici (soppressione midollare etc.) potrebbe indurre neoplasie secondarie e alterare la fertilità. Il potenziale oncologico ne limita l'uso nei pazienti pediatrici. La ciclofosfamide ha una generica indicazione per i trattamenti citostatici. Il suo utilizzo può essere considerato nei pazienti con ITP severa multi refrattaria.

Alcaloidi della Vinca. La vincristina (1-2 mg la settimana e.v. per un massimo di 4-6 settimane) e la vinblastina (5-10 mg la settimana e.v. per un massimo di 4-6 settimane) vengono utilizzati in monoterapia o in combinazione con il prednisone [74,75].

Il dosaggio in pediatria per la vincristina è, in media, di 1.5 mg/mq/dose e per la vinblastina, in media, di 6 mg/mq/dose. Oltre gli usuali effetti collaterali dei citostatici (soppressione midollare etc.) potrebbe indurre neuropatie, neoplasie secondarie e alterare la fertilità. Il potenziale oncologico ne limita l'uso nei pazienti pediatrici. Il loro utilizzo può però essere considerato nei pazienti con ITP severa multirefrattaria.

4.3.6 Altri farmaci

In letteratura sono descritti una serie di agenti definiti "risparmiatori di steroidi" (steroid sparing agents) che storicamente sono stati utilizzati con discreto successo nella ITP resistente/refrattaria. Questi agenti che generalmente trovano un impiego più diffuso nella gestione di altre patologie autoimmunitarie, hanno come principale vantaggio il basso costo e la loro maneggevolezza. Il loro utilizzo è particolarmente diffuso nei paesi a basso reddito ed il limite maggiore è rappresentato dal limitato numero di articoli e studi clinici sul loro utilizzo.

Azatioprina. L'azatioprina (1-3 mg/kg/die per os) viene utilizzata in monoterapia o più frequentemente in combinazione con prednisone e, dopo poche settimane, la dose di corticosteroidi viene progressivamente ridotta [76]. L'effetto collaterale più frequente è la neutropenia (30%) e pertanto la conta leucocitaria dovrebbe essere monitorata regolarmente. La risposta è lenta e pertanto dovrebbe essere somministrata per 3-4 mesi prima di valutarne l'efficacia.

L'azatioprina può essere utilizzata durante la gravidanza anche se è necessaria una attenta valutazione dei possibili rischi e benefici.

Dapstone. Il dapstone (400-800 mg/die per os) viene utilizzato in monoterapia [77,78]. Prima dell'utilizzo deve essere escluso un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (specialmente nei paesi mediterranei e nei pazienti africani). La risposta è lenta e pertanto dovrebbe essere somministrata per 4-6 settimane prima di valutarne l'efficacia.

Ottenuto il risultato si può poi provare a ridurre il dosaggio. L'utilizzo di dapsons è descritto sia nei pazienti adulti che pediatrici [79].

Idrossiclorochina. L'idrossiclorochina (Plaquenil®) (200 mg due volte al giorno per os) viene utilizzato in monoterapia o inizialmente in combinazione con steroidi per poterne poi ridurre la dose [80,81]. Tra gli effetti collaterali: la retinopatia, effetti gastrointestinali, rash cutaneo, cefalea. La risposta è lenta e pertanto dovrebbe essere somministrata per 2-3 mesi prima di valutarne l'efficacia. L'utilizzo di idrossiclorochina è descritto sia nei pazienti adulti che pediatrici [82].

5. SITUAZIONI PARTICOLARI

5.1 Trombocitopenia in gravidanza

L'ITP è una causa non comune di piastrinopenia in gravidanza e si può verificare in circa 1 ogni 1.000/10.000 gravidanze, con manifestazioni che possono avvenire ad ogni età gestazionale. Va distinta dalla piastrinopenia gestazionale, del tutto benigna, nella quale raramente la conta piastrinica scende al di sotto delle $80 \times 10^9/l$ piastrine.

Occorre considerare la diagnosi differenziale con molte piastrinopenie secondarie non specifiche della gravidanza, e con alcune piastrinopenie specifiche della gravidanza quali quelle che si osservano nella pre-eclampsia, nella sindrome di HELLP (Hemolysis, Elevated Liver function tests and Low Platelets) e nella insufficienza grassa acuta del fegato.

Lo scopo della terapia in generale è di prevenire i sanguinamenti nella madre, e un trattamento non è generalmente richiesto nella gestante asintomatica in presenza di conte piastriniche superiori a $50 \times 10^9/l$, sufficienti anche per la conduzione di un parto per via vaginale. Si raccomanda una conta piastrinica di almeno $70 - 80 \times 10^9/L$ per poter inserire un catetere epidurale in caso sia desiderata un'anestesia durante il parto per questa via. Inoltre si suggerisce una conta piastrinica di almeno $50 \times 10^9/L$ qualora si preveda di procedere ad un parto cesareo, conta che andrà mantenuta durante le ultime settimane di gravidanza se il parto cesareo non risultasse programmabile.

Possibili effetti avversi del trattamento con farmaci corticosteroidi durante la gravidanza sono rappresentati dalle infezioni perinatali e dalla insufficienza surrenalica nel neonato. Entrambi gli eventi sono riportati molto raramente nella letteratura, che si basa sull'analisi di oltre 1000 gravidanze [83]. Tuttavia i corticosteroidi vanno usati prudentemente per il minimo tempo necessario alla minima dose efficace, in genere non oltre i 20 mg/die di prednisone, anche per evitare particolari tossicità quali l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete e i disturbi psichiatrici, più frequenti in gravidanza.

Inoltre è importante ricordare che i corticosteroidi non passano nel latte materno se non a concentrazioni prive di ogni effetto biologico, per cui non esiste alcuna controindicazione all'allattamento nella donna che li assume [84]. Gli anticorpi antiplastre attraversano la placenta e possono indurre piastrinopenia nel feto. Nei neonati di una madre con ITP si può assistere a piastrinopenia inferiore ai $100 \times 10^9/l$ nel 15% dei casi.

Recentemente, in uno studio prospettico in aperto condotto in Cina, 31 donne gravide con necessità di terapia e non rispondenti a corticosteroidi e Ig e.v. sono state trattate con un TPO ricombinante con risultati molto favorevoli e senza effetti avversi nelle donne e nei neonati [85]. La mancanza di conferme e l'incertezza sul processo produttivo e

l'esatta natura del TPO ricombinante utilizzato inducono a valutare questi risultati con una certa prudenza.

La gravidanza è associata ad una condizione pro-coagulante. Questo si associa ad un minore rischio emorragico rispetto alle donne con piastrinopenia non in gravidanza.

Il 31% delle ITP in gravidanza richiede trattamento.

La terapia più utilizzata è il Predniso(lo)ne (Deltacortene) a 10-20 mg/die aggiustandolo alla minima dose efficace, da mantenere (senza taper) sino al parto

Nel caso in cui serva un rialzo rapido della conta piastrinica:

IVIg0.4 g/kg/d per 5 gg oppure 1 g/kg/d per 1-2 gg (risposta rapida ma non duratura)

5.2 Gestione del parto

- La mortalità neonatale nelle madri con ITP è inferiore all'1%.
- Il rischio di trombocitopenia neonatale severa ($<50 \times 10^9/l$) va dall' 8 al 14%.
- Il rischio di emorragia intracranica nel neonato va dallo 0 al 1,5%.
- Non è prevedibile l'eventuale insorgenza di trombocitopenia severa nel neonato.
- La scelta del tipo di parto (cesareo o naturale) dovrebbe seguire solo indicazioni ostetriche.
- In assenza di ematomi, di anamnesi per emorragie e di terapia anticoagulante, se le prove emocoagulative sono nella norma e le Piastrine $\geq 50 \times 10^9/l \rightarrow$ **non cambiare le procedure.**
- In caso di Piastrine $\leq 50 \times 10^9/l$ valutare rischi-benefici di una eventuale terapia
- In caso di Piastrine $< 20 \times 10^9/l$: trasfusione profilattica di concentrato piastrinico da aferesi, terapia con acido tranexamico (vedi punto 5.1), taglio cesareo con anestesia generale
- In caso di Piastrine comprese tra $20 \times 10^9/l$ e $50 \times 10^9/l$: terapia con acido tranexamico, taglio cesareo con anestesia generale, tenere a disposizione un concentrato piastrinico da aferesi c/o il centro trasfusionale
- Una conta di Piastrine $\geq 50 \times 10^9/l$ è auspicabile per parto vaginale non complicato o taglio cesareo con anestesia generale
- In caso di Piastrine $\geq 70 \times 10^9/l$ in assenza di altre alterazioni dell'emostasi nessuna controindicazione all'anestesia epidurale e nessuna indicazione particolare al tipo di parto.
- Tutte le donne con aumentato rischio tromboembolico, a prescindere dall'essere affette da ITP, dovrebbero ricevere adeguata profilassi anti-tromboembolica.
- In caso di conta piastrinica inferiore a $70 \times 10^9/l$ evitare NSAIDSs per l'analgesia post partum per l'incrementato rischio di eventi emorragici.
- Eseguire emocromo al neonato alla nascita e poi a 2 e a 5 gg
- Non è raccomandato l'aspirato midollare nel neonato.
- Nel primo e secondo trimestre il trattamento deve essere iniziato se:
 - la paziente è sintomatica
 - se la conta piastrinica scende sotto $20-30 \times 10^9/l$ PLT mmc.
- Procedure per valutare la conta piastrinica nel feto prima del parto non sono raccomandate.
- I trattamenti che si ritengono sicuri includono i corticosteroidi. Anche le Ig per via endovenosa sono considerate farmaci accettabili in gravidanza. In caso di mancanza di risposta a questi farmaci, in casi eccezionali si è fatto ricorso ad azatioprina. Sono controindicati i TPO mimetici in quanto l'assenza di effetti teratogeni non è

dimostrata. Per la preparazione alla chirurgia, o comunque in caso di necessità di elevare rapidamente la conta piastrinica, si raccomanda la somministrazione di Ig e.v., generalmente 400 mg/kg/die per 4 giorni.

5.3 Gestione del neonato

La conta piastrinica può essere determinata dai vasi del cordone ombelicale.

Punture i.m. nel neonato vanno evitate sino a quando la conta piastrinica non sia conosciuta.

Una ecografia transfontanellare dovrebbe essere effettuata se Piastrine < $50 \times 10^9/l$.

Il trattamento del neonato è raramente indicato.

In caso di emorragia intracranica o latra emorragia grave nel neonato praticare tutte le misure necessarie a fronteggiare l'emergenza (vedi sopra)

In caso di piastrine < $20 \times 10^9/l$ nel neonato c'è indicazione a praticare quanto meno una singola dose di IVIg a 0.8 gr/kg (ripetuta se necessario). Eventuali successivi interventi terapeutici dovranno tener conto della conta piastrinica e della evoluzione del quadro clinico.

Trattamento della trombocitopenia neonatale

prematuri < 37 settimane:

- se condizioni stabili e piastrine < $50 \times 10^9/l$ o se infezioni o febbre e piastrine < $100 \times 10^9/l$ si può valutare eventuale trasfusione di concentrato piastrinico sulla base delle necessità cliniche.

a termine

- la trasfusione di concentrato piastrinico (10 ml/kg) deve essere riservato ai neonati con sintomatologia emorragica grave in associazione ad Ig Vena 1g/kg.
- se il paziente è febbrile o ha un'infezione, una soglia compresa fra $20 \times 10^9/l$ e $50 \times 10^9/l$ può essere appropriata.

5.4 Gestione dell'allattamento

Gli anticorpi anti piastrine possono trasmettersi al neonato attraverso il colostro delle madri affette da ITP. In genere la conta piastrinica del neonato si normalizza entro i primi due mesi di vita. La eventuale persistenza della piastrinopenia sembra essere correlata all'allattamento al seno che pertanto dovrebbe essere sospeso [86].

La terapia con immunoglobuline è considerata sicura durante l'allattamento.

Molti dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'ITP potrebbero essere a rischio per il neonato, ma complessivamente non sono stati studiati in maniera estesa. Danazolo, rituximab, ciclofosfamide, micofenolatomofetile, azatioprina, non sono raccomandati durante l'allattamento.

Non è ben risaputo se i TPO mimetici attraversino la placenta o se siano presenti nel latte materno. Alcuni autori suggeriscono solo che questo sia poco probabile [87].

Nota: Prednisone, alla dose 20 mg/die o meno, viene generalmente considerato sicuro durante la gravidanza, tuttavia alcuni esperti raccomandano di evitare l'allattamento durante le 3, 4 ore successive all'assunzione del farmaco.

5.5 Gestione del paziente con rischio trombotico

Un aumentato rischio trombotico sia venoso che arterioso rispetto alla popolazione generale è stato documentato in diverse patologie autoimmuni e questo sembra essere valido anche per i pazienti con ITP nonostante il numero ridotto di piastrine [88]. Il rischio di trombosi può essere ulteriormente aumentato per fattori trombotici correlati al paziente

come l'età, fattori costituzionali (obesità, presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, trombofilia ereditaria etc.) o legati al trattamento per ITP (splenectomia, steroidi, TPO mimetici, Ig vena, etc.).

La gestione della profilassi antitrombotica primaria e secondaria nei pazienti con ITP tuttavia non è però supportata da dati certi basati sull'evidenza. Quanto riportato pertanto costituisce solo una serie di indicazioni e suggerimenti per ottimizzare la gestione e la cura del paziente con ITP e rischio trombotico [89].

- La diagnosi di ITP e/o una storia di emorragia o sanguinamenti non rappresenta una controindicazione assoluta alla profilassi o al trattamento antitrombotico e ogni caso clinico dovrebbe essere valutato singolarmente.
- Per l'individuazione di una conta piastrinica "sicura" in corso di trattamento antitrombotico si devono considerare i seguenti parametri: tipo di trattamento, (profilassi o terapia), tipo di farmaco, dosaggio/INR target, trattamento combinato.
- Una conta di piastrine stabile e un approccio multidisciplinare (cardiologo, ematologo e internista) sono auspicabili durante la gestione di una terapia antitrombotica.
- Una conta di piastrine ottimale consigliabile è considerata $\geq 30-50 \times 10^9/l$ sia con anticoagulante orale, sia con anticoagulante parenterale e trattamento antiaggregante. Ciò si applica anche a una terapia di combinazione VKA/DOAC+ASA o a una doppia terapia antiaggregante ASA+clopidogrel/prasugrel/ticagrelor. La possibilità di una tripla associazione VKA/DOAC+ doppia anti aggregazione dovrebbe essere valutata caso per caso.
- Un sanguinamento maggiore attivo rappresenta una controindicazione transitoria indipendente dalla conta piastrinica.
- Nei pazienti che richiedono un trattamento anticoagulante, i DOAC orali sono preferibili ai VKA ed è fortemente consigliabile un monitoraggio mensile della conta piastrinica [90]
- Per i pazienti con ITP per i quali sia controindicato un trattamento anticoagulante o antiaggregante a causa di 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 etc.).
- Una storia di trombosi venosa o arteriosa non è una controindicazione assoluta al trattamento per ITP (TPO mimetici o altro).
- Una trombosi venosa recente o trombosi venosa attiva non è una controindicazione assoluta al trattamento con TPO mimetici, se è necessario a istituire una terapia antitrombotica.
- In pazienti con trombosi arteriosa recente o trombosi arteriosa attiva durante trattamento con TPO mimetici è consigliabile valutare un trattamento alternativo per ITP.
- In pazienti con trombosi arteriosa recente o trombosi arteriosa attiva un trattamento con TPO mimetici come terapia di seconda linea dovrebbe essere valutato caso per caso.

COPIA
NON

6. UMANIZZAZIONE DELLE CURE

L'ITP è una patologia nella quale la scelta terapeutica è fortemente indirizzata dalle esigenze e dalle aspettative del paziente. In assenza quindi di chiare indicazioni da parte delle linee guida, per la scelta delle strategie terapeutiche la partecipazione del paziente o dei familiari riveste un ruolo cruciale.

Il rapporto e la comunicazione tra medico e paziente rappresentano quindi una componente fondamentale, assolutamente da non sottovalutare, nella professione sanitaria in generale e nella gestione di un paziente con ITP in particolare.

Nel caso dei pazienti con ITP, oltre alla comprensione della patologia è fondamentale la comprensione del paziente che si ha di fronte. Le caratteristiche, le esigenze, i desideri e le aspettative del paziente possono infatti modificare in maniera significativa la gestione terapeutica del paziente che quindi non può prescindere da una approfondita valutazione da parte del medico di questi aspetti. Se è vero infatti che il carico emotivo dipende in primis dall'attitudine personale del paziente è vero anche che la sua emotività può variare in dipendenza dalla fase di malattia stessa.

Alla diagnosi in genere prevale la paura dovuta alla non conoscenza della malattia e dell'impatto che la stessa avrà su vari aspetti della propria vita: personali, lavorativi, scolastici, tempo libero, vita sociale e familiare.

Una volta apprese ed elaborate le nozioni legate alla patologia la paura iniziale in genere diminuisce di entità ma comunque rimane correlata al decorso della malattia e, soprattutto, alla sintomatologia.

Quando l'ITP diventa cronica il paziente deve elaborare la necessità di dover "convivere" con la patologia e quindi diventa per lui necessario ricercare un nuovo equilibrio. In genere, non potendo avere il controllo del numero delle piastrine, il paziente vive con grande ansia il timore della loro riduzione oppure della comparsa di emorragie.

E' inoltre importante non utilizzare un linguaggio troppo tecnico e complesso che possa dare luogo a fraintendimenti e confusione. Questo potrebbe mettere a disagio il paziente che non si sente sicuro a sufficienza per poter fare una domanda, per chiarire dei dubbi e quindi di potere esercitare il suo diritto di scelta nell'ambito delle opzioni terapeutiche.

Per poter realizzare tutto ciò è necessario partire dalla creazione di un team affiatato e competente, investendo nella formazione affinché tutti siano in grado di accogliere e comunicare efficacemente con il paziente e con la sua famiglia.

L'informazione è cruciale: deve essere diretta, personale, completa ed utile per poter fare delle scelte consapevoli sulla propria salute alla luce della diagnosi e delle prospettive proposte ed individuate dal medico.

Dal primo ingresso all'interno della struttura sanitaria la famiglia e il malato dovrebbero sapere a chi rivolgersi per le specifiche esigenze e dove trovare le informazioni di cui hanno bisogno, da quelle pratiche più semplici e concrete fino a quelle che riguardano direttamente farmaci e terapie.

Importante è pertanto supportare il paziente con materiale informativo chiaro e accessibile o indicare eventuali possibili altre fonti di informazioni adeguate (libri, opuscoli, siti di associazioni di pazienti e quant'altro).

A tal fine la Rete Siciliana Piastrinopenie immuni deve promuovere campagne di informazione attraverso il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale, dei Pediatri di famiglia e delle associazioni di tutela delle persone.

Le Associazioni di tutela delle persone con malattia cronica ed in particolare l'AIPIT (Associazione Italiana Porpora Trombocitopenica Immune) svolgono un'azione collettiva, responsabile e solidale ed hanno un ruolo importante nella implementazione e valutazione delle politiche della cronicità e nell'erogazione dell'assistenza, specialmente in questo particolare momento storico di contenimento delle risorse destinate ai servizi. Alcuni elementi che le caratterizzano (spontaneità, gratuità, solidarietà, continuità) le rendono una risorsa della collettività che si auto-organizza per migliorare il benessere delle persone con cronicità e dei care-givers ma non possono e non devono sostituirsi all'intervento pubblico con cui devono coordinarsi e avere un dialogo costruttivo.

Il ruolo dell'AIPIT ed in generale delle Associazioni, è quindi strategico per il miglioramento della qualità dell'assistenza e di conseguenza della qualità della vita delle persone e delle loro famiglie e per costruire percorsi di socializzazione e di integrazione migliorando il rapporto e il dialogo con le istituzioni.

Le Associazioni possono infine svolgere ruoli di anticipazione nella segnalazione di bisogni emergenti, di stimolo delle istituzioni pubbliche a tutela dei diritti dei cittadini, di formazione della cultura della solidarietà e delle reti informali, di sussidiarietà.

Le Associazioni di volontariato agiscono senza scopi di lucro, nel rispetto delle norme sul volontariato e sul lavoro e i loro membri sono coinvolti direttamente o indirettamente nella patologia.

È importante il ruolo di un Associazionismo che abbia una formazione adeguata nel percorso di salute del malato cronico e delle persone a rischio di sviluppare una patologia cronica.

Per questo, nella definizione delle politiche sulla cronicità, e nella programmazione di iniziative a livello aziendale, regionale e nazionale, è importante tenere conto delle proposte delle Associazioni di tutela dei malati, individuate sulla base di criteri oggettivi e qualitativi predefiniti.

7. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA

Premessa

Gli indicatori sono delle variabili misurabili e ad alto contenuto informativo, atte a descrivere sinteticamente la qualità dell'assistenza resa, e rappresentano uno strumento utilizzato per monitorare i percorsi di cura.

Le principali categorie di indicatori sono:

- gli indicatori di processo, che misurano direttamente la qualità della prestazione professionale, ossia l'appropriatezza del processo assistenziale in relazione a standard di riferimento: linee guida, percorsi assistenziali;
- gli indicatori di esito, che documentano gli esiti assistenziali: clinici (mortalità, morbidità), economici (costi diretti e indiretti) e sul profilo umano (qualità di vita, soddisfazione dell'utente).

Indicatori di Processo.

- Numero di pazienti con ITP cronica presi in carico sul totale di pazienti con ITP presi in carico in un anno.
- Numero di iscrizioni per diagnosi di ITP cronica su registro malattie rare in un anno.
- Numero di arruolamenti a farmaci TPO mimetici effettuati in un anno.
- Numero di procedure biotiche (aspirato midollare/biopsia ossea) effettuate rispetto a numero complessivo di nuove diagnosi di ITP cronica.

- Numero di eventi/iniziative formative nel periodo di un anno.

Indicatori di Esito.

- Numero di decessi in pazienti già presi in carico con diagnosi di ITP in un anno
- Numero di eventi sentinella per pazienti presi in carico: a) eventi emorragici severi, b) eventi trombotici severi
- Numero di questionari sulla qualità della vita compilati su numero complessivo di pazienti
- Numero di questionari sulla soddisfazione dell'utente compilati su numero complessivo di pazienti.

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	SIGNIFICATO	FONTE DATI
Numero di iscrizioni per diagnosi di ITP cronica su registro malattie rare in un anno.	≥ 90% dei casi	Adeguatezza presa in carico	Registro Malattie Rare
Numero di arruolamenti a farmaci TPO mimetici effettuati in un anno	≥ 90% dei casi	Adeguatezza presa in carico	Settore farmaceutico
Numero di procedure biotiche (aspirato midollare/biopsia ossea) effettuate rispetto a numero complessivo di nuove diagnosi di ITP cronica.	≥ 80% dei casi	Appropriatezza della cura	Database amministrativi aziendali e Rete Siciliana ITP
Numero di eventi/iniziative formative nel periodo di un anno	≥ 1	Adeguatezza della cura	Database amministrativi aziendali e Rete Siciliana ITP
Numero di decessi in pazienti già presi in carico con diagnosi di ITP in un anno.	≥ 90% dei casi	Appropriatezza della cura	Database amministrativi aziendali e Rete Siciliana ITP
Numero segnalazioni di eventi sentinella per pazienti presi in carico: a) eventi emorragici severi, b) eventi trombotici severi	≥ 80% dei casi	Appropriatezza della cura	Database amministrativi aziendali e Rete Siciliana ITP
Numero di questionari sulla qualità della vita compilati su numero complessivo di pazienti	≥ 80% dei casi	Adeguatezza della presa in carico	Database amministrativi aziendali e Rete Siciliana ITP
Numero di questionari sulla soddisfazione dell'utente compilati su numero complessivo di pazienti	≥ 80% dei casi	Adeguatezza della presa in carico	Database amministrativi aziendali e Rete Siciliana ITP

8. QUESTIONARI "QUALITA' DELLA VITA"

Molti pazienti adulti e pediatrici con una conta piastrinica superiore a $20-30 \times 10^9$ seppure con minime manifestazioni emorragiche potrebbero non aver bisogno di un trattamento terapeutico che, pur facendo aumentare il numero delle piastrine potrebbe generare effetti collaterali ed esporre il paziente a rischi legati al trattamento e non alla patologia. In questi pazienti la valutazione di iniziare un trattamento ed il tipo di trattamento stesso devono essere individualizzati sulla base di vari fattori clinici e personali. In questi casi il peso del trattamento deve essere confrontato con i benefici che il trattamento è in grado di portare.

I "Patient reported outcomes" (PROs, risultati riportati dai pazienti) sono delle misure dell'impatto della malattia, del peso e dei benefici del trattamento riportate dal paziente stesso. I PROs rappresentano pertanto misure di qualità di vita, costituita da vari domini (funzionamento fisico e mentale, benessere fisico, sociale, emotivo, sessuale) e di sintomi (della malattia o effetti collaterali dei farmaci).

Oltre all'attività di supporto nelle decisioni cliniche, la valutazione dei PROs è importante per lo sviluppo di nuovi farmaci. I PROs possono essere valutati con degli strumenti specifici per la misurazione dei sintomi e dell'impatto dell'ITP e del suo trattamento. Questi strumenti specifici sono stati sviluppati quando i trattamenti per l'ITP erano limitati, pertanto, potrebbero non essere aggiornati per un utilizzo valido. Questi strumenti comprendono l'Immune Thrombocytopenia Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ) e l'Immune Thrombocytopenia Life Quality Index (ILQI) per gli adulti. L'utilizzo dell'ILQI da parte degli specialisti dovrebbe contribuire ad un monitoraggio più efficace della QOL nei pazienti con ITP in quanto consentirà di guardare oltre la conta piastrinica e la riduzione del rischio emorragico.

I primi risultati dello studio I-WISH, che rappresenta una delle valutazioni internazionali più ampie sulla misurazione QoL in pazienti con ITP, mostrano infatti che buona parte dei pazienti segnala la fatigue come il sintomo più difficile da gestire e che molti acquisiscono la chiara consapevolezza di quanto sia significativo l'impatto della fatigue sulla loro vita attiva, emotiva e professionale quando la stessa si risolve grazie al trattamento della patologia.

Per i pazienti pediatrici, esistono degli strumenti di valutazione specifici, quali il Kids' ITP Tools (KIT) e l'ITP-Quality of Life (ITP-QoL), in quanto le problematiche sono diverse e il metodo di comunicazione è più complesso. Questi strumenti sono degli ottimi mediatori della comunicazione.

In particolare, esiste uno strumento (ITP-QoL), già validato in Italia, composto da 2 versioni: una per i bambini di età 3-7 anni, una per la fascia di età 8-16 anni.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1 Rodeghiero F. La Piastrinopenia Immune. *Ematologia in progress*. 24 Luglio 2019. <https://www.ematologiainprogress.it/la-piastrinopenia-immune-itp/>
- 2 Stasi R., Amadori S., Osborn J., Newland A.C, Provan, D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006; 3: e24.
- 3 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kuhne T, Ruggeri M, George JN: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–2393.
- 4 Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):98-103. doi: 10.3324/haematol.11582.
- 5 Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):909-13.
- 6 Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80.
- 7 Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J ThrombHaemost*. 2006 Nov;4(11):2377-83.
- 8 Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J ThrombHaemost*. 2008 Apr;6(4):711-2; author reply 713.
- 9 Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer TB, Ghanima W, Godeau B, Gonzales-Lopez TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advance*. 2019 Nov;3(22): 3780-3817.
- 10 Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86.
11. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrier I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40
12. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.

13. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, Kelton JG, Arnold DM: High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016; 3(10):e489-e496
14. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL: Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–2171.
15. Bussel JB, Tarantino MD, Blanchette VS, Raj A, Despotovic J, Beam D, Roy J, Wang X, Mehta B, Eisen M: Safety and efficacy of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2016; 128: 3738.
16. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393–402.
17. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, Viallard JF, Macik G, Rummel M, Nie K, Jun S: Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161: 411–423.
18. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group: Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121: 537–545.
19. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, Chong BH, Steurer M, Provan D, Lyons R, Garcia-Chavez J, Carpenter N, Wang X, Eisen M: Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2017; 102: 1342–1351.
20. Michel M, Wasser J, Godeau B, Aledort L, Cooper N, Tomiyama Y, Khellaf M, Wang X: Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged ≥65 years with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2015; 94: 1973–1980.
21. D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G, Martorelli MC, Pietrantuono G, Villani O, Leroise R, Musto P: No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2013; 121: 1240–1242.
22. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, Fain O, Audia S, Abgrall JF, Michot JM, Dauriac C, Lefort S, Gyan E, Niault M, Durand JM, Languille L, Boutboul D, Bierling P, Michel M, Godeau B: A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013; 98: 881–887.
23. Saleh MN, Bussel JB, Wong RSM, Meddeb B, Salama A, El-Ali A, Quebe-Fehling E, Khelif A: Hepatobiliary and thromboembolic events during long-term E.X.T.E.N. treatment with eltrombopag in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2016; 128: 1368.
24. Moulis G, Bagheri H, Sailler L, Jonville-Bera AP, Weber E, Guy C, Petitpain N, Laroche ML, Favrelière S, Béné J, Baldin B, Villeval-Federici L, Tebacher-Alt M, Bres V, Veyrac G, Grandvuillemin A, Mauprivez C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Association of Pharmacovigilance Centers: Are adverse drug reaction patterns different

between romiplostim and eltrombopag? 2009–2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 777–780

25. Prica A, Sholzberg M, Buckstein R: Safety and efficacy of thrombopoietin-receptor agonists in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2014; 167: 626–638.

26. Roth M, Will B, Simkin G, Narayanagari S, Barreyro L, Bartholdy B, Tamari R, Mitsiades CS, Verma A, Steidl U: Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood* 2012; 120: 386–394.

27. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, Gaidano G, Wiktor-Jedrzejczak W, Carpenter N, Mehta B, Franklin J, Giagounidis A: Romiplostim in thrombocytopenic patients with low- or intermediate-1- risk MDS results in reduced bleeding without impacting leukemic progression: final follow up results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2016; 128: 2000.

28. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, Burgess P, Bailey CK, Thein MM: Evaluation of bone marrow reticulin patients with chronic immunethrombocytopenia treated with eltrombopag: data from the EXTEND study. *Am J Hematol* 2015; 90: 598–601.

29. Brynes RK, Wong RS, Thein MM, Bakshi KK, Burgess P, Theodore D, Orazi A: A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2017; 137: 66–72.

30. Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong BH, Boda Z, Pabinger I, Cervinek L, Terrell DR, Wang X, Franklin J: Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immunethrombocytopenia. *Ann Hematol* 2016; 95: 1077–1087

31. Stasi R, Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, Lopez-Fernandez MF, Jia C, Lopez A: An interim analysis of a phase 2, single-arm study of platelet responses and remission rates in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim. *Blood* 2013; 122: 1074.

32. Bussel JB, Mahmud SN, Brigstocke S, Torneten SM: Tapering eltrombopag in patients with chronic ITP: how successful is this and in whom does it work? *Blood* 2015; 126: 1054

33. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, Cook DJ, Crowther MA, Meyer RM, Liu Y, Cook RJ, McLeod A, MacEachern JA, Mangel J, Anderson D, Vickars L, Tinmouth A, Schuh AC, Kelton JG: A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 1356–1362.

34. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, Kahrs J, Darne B, Holme PA; RITP study group: Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1653–1661.

35. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, Jensen BA, Jensen MK, Kjeldsen L, Klausen TW, Larsen H, Mourits-Andersen HT, Nielsen CH, Nielsen OJ, Plesner T, Pulczynski S, Rasmussen IH, Rønnow-Jessen D, Hasselbalch HC: Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 121: 1976–1981.

COPIA
NOTA

36. Li Z, Mou W, Lu G, Cao J, He X, Pan X, Xu K: Lowdoserituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immunethrombocytopenia. *Int J Hematol* 2011; 93: 91–98.
37. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, Vianelli N, Defina M, Tieghi A, Amadori S, Campagna S, Ferrara F, Angelucci E, Usala E, Cantoni S, Visani G, Fornaro A, Rizzi R, De Stefano V, Casulli F, Battista ML, Isola M, Soldano F, Gamba E, Fanin R: Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 2755–2762.
38. Lucchini E, Zaja F, Bussel J: Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica* 2019; 104: 1124–1135.
39. Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, Cook RJ, Tinmouth AT, Mangel J, Arnold DM: The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 122: 1946–1953.
40. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018; 131(11): 1172–1182
41. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436–442.
42. Vianelli N, Galli M, deVivo A et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 74-79.
43. Willimas JA, Flynn PM, Harris S, Day SW, Smith R, Chesney PJ, Rodman JH, Eguiguren JM, Fairclough DL, Wang WC. A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1993; 329:472-6
44. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):349-56. doi: 10.1056/NEJMc1314291. Review. PubMed PMID: 25054718.
45. Raccomandazioni per la gestione della malattia drepanocitica in età pediatrica in Italia. Gruppo di Lavoro del Globulo Rosso della Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica, AIEOP 2012. Available at www.aieop.org/?q=lineeguida.html
46. Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da Anemia Falciforme della Società Italiana Emoglobinopatie Talassemie (SITE). L. De Franceschi, G. Graziadei, P. Rigano, P. Cianciulli, G.L. Forni. 2014, Available at <http://www.site-italia.org>
47. Forni GL, Finco G, Graziadei G, Balocco M, Rigano P, Perrotta S, Olivieri O, Cappellini MD, De Franceschi L. Development of interactive algorithm for clinical management of acute events related to sickle cell disease in emergency department. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jun 23; 9:91. doi: 10.1186/1750-1172-9-91
48. Strikas RA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-- United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Feb 6;64(4):93-4.
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children

aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Jun 28;62(25):521-4.

50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23- valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Sep 3;59(34):1102-6.

51. Kaplan SL, Duckett T, Mahoney DH et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide- tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic Haemophilus influenzae type b infection. J Pediatr 120: 367-70, 1992.

52. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against Haemophilus influenzae type b in splenectomized and non splenectomized patients with Cooley anemia. J InfectDis 183: 1819-21, 2001.

53. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Seconda Edizione. Capitolo 21; 517- 550, 2005.

54. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and the treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. BMJ 1996; 312:430-434.

55 Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Clin Med 2002; 2:440-3.

56. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer 2006; 46:597-603

57. Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. Infect Dis Clin N Am 2007;697-710.

58. Infectious Diseases and Immunization Committee Cps. Prevention and Therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. Paediatr Child Health 1999; 4:417-21.

59. Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, Lawrence R, Roberts S, Torda A, Watson DA, Woolley I, Anderson T, Street A; Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. Int Med J.2008; 38:349-356.

60. Zhang WG1, Ji L, Cao XM, Chen YX, He AL, Liu J, Zhao WH, Zou SP (2005). Mycophenolatemofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Pharmacol Sin 26:598-602 (V)

61. Provan D, Moss AJ, Newland AC, &Bussel JB (2006). Efficacy of mycophenolatemofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 81:19-25.

62.Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood JP, Terrinonive I, McGuckin S, Kothari J, Cooper N, Stasi R, Scully M (2015). Mycophenolatemofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol 171:625- 30.

COPIA
NOTA

63. (Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, Farruggia P, Petrone A, Mondino A, Lo Valvo L, Crescenzo N, Bellia F, Olivieri I, Palmisani E, Caviglia I, Dufour C, Fioredda F. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):490-495)
64. Zhang P, Tey SK, Koyama M, Kuns RD, Oliver SD, Lineburg KE, Lor M, Teal BE, Raffelt NC, Raju J, Leveque L, Markey KA, Varelias A, Clouston AD, Lane SW, MacDonald KP, Hill GR (2013). Induced regulatory T cells promote tolerance when stabilized by Rapamycin and IL-2 in vivo. *J Immunology* 191:5291-303
65. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA (2008). Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 223:371-90
- Colovic M, Suvajdzic N, Colovic N, Tomin D, Vidovic A, Palibrk V (2011). Mycophenolatemophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets* 22:153-6.
66. Karim IA, Giles FJ (2008). Mammalian target of rapamycin as a target in hematological malignancies. *CurrProbl Cancer* 32:161-77.
67. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA (2009). Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol* 148:205-16.
68. Valentini RP, Imam A, Warriar I, Ellis D, Ritchey AK, Ravindranath Y, Shapiro R, Moritz ML (2006). Sirolimus rescue for tacrolimus-associated post-transplant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Transplant* 10:358-61
69. Miano M, Calvillo M, Palmisani E, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, Banov L, Russo G, Lanza T, Dufour C (2014a). Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol* 167:571-4.
70. Miano M, Poggi V, Banov L, Fioredda F, Micalizzi C, Svahn J, Montobbio G, Gallicola F, Molinari AC, Parasole R, Petruzzello F, Fischer A, Calvillo M, Dufour C (2014b). Sirolimus as maintenance treatment in an infant with life-threatening multiresistant pure red cell anemia/autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:e145-8
71. Li J, Wang Z, Dai L, Cao L, Su J, Zhu M, Yu Z, Bai X, Ruan C (2013) Effects of Rapamycin Combined with Low Dose Prednisone in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia, *ClinDevImmunol*. 2013:548085.
72. Miano M, Scalzone M, Perri K, Palmisani E, Caviglia I, Micalizzi C, Svahn J, Calvillo M, Banov L, Terranova P, Lanza T, Dufour C, Fioredda F (2015). Mycophenolate Mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory Primitive or Secondary Autoimmune Cytopenias: a single center experience. *Br J Haematol* 17:247-253.
73. Wang J, Wang B, Sun Z, Xue K. Therapeutic effects of rituximab combined with cyclophosphamide on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp Ther Med*. 2019 Mar;17(3):2137-2142.

74. Stirnemann J, Kaddouri N, Khellaf M, Morin AS, Prendki V, Michel M, Mekinian A, Bierling P, Fenaux P, Godeau B, Fain O. Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *Eur J Haematol.* 2016 Mar;96(3):269-75.
75. Simon M, Jouet JP, Fenaux P, Pollet JP, Walter MP, Bauters F. The treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Infusion of vinblastine in ITP. *Eur J Haematol* 1987 Sep;39(3):193-6.
76. Chang H, Tang TC, Hung YS, Li PL, Kuo MC, Wu JH, Wang PN. Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. *Eur J Haematol.* 2018 Oct;101(4):549-555.
77. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *J Thromb Haemost.* 2013 Nov;11(11):1946-53.
78. Vancine-Califani SM¹, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2008 Nov;19(7):489-95.
79. Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets.* 2015;26(2):164-7.
80. Mohammadpour F, Kargar M, Hadjibabaie M. The Role of Hydroxychloroquine as a Steroid-sparing Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: A Review of the Literature. *J Res Pharm Pract.* 2018 Jan-Mar;7(1):4-12.
81. Weber E, Reynaud Q, Fort R, Durupt S, Cathébras P, Durieu I, Lega JC. Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(37):e7534.
82. Roche O, Aladjidi N, Rakotonjanahary J, Leverger G, Leblanc T, Thomas C, Pasquet M, Courcoux MF, Bayart S, Gillibert-Yvert M, Neven B, Quartier P, Pellier I. Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP). *Am J Hematol.* 2017 May;92(5):E79-E81.
83. Ostesen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 1994 Dec;27(6):486-503.
84. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005 Apr;10(2):149-59.
85. Kong, Z, Qin, P, Xiao, S, Zhou, H, Li, H, Yang, R, Liu, X, Luo, J, Li, Z, Ji, G, Cui, Z, Bai, Y, Wu, Y, Shao, L, Peng, J, Ma, J & Hou, M (2017) A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy *Blood*, 130, 1097-1103
86. Hauschner H, Rosenberg N, Seligsohn U, Mendelsohn R, Simmonds A, Shiff Y, Schachter Y, Aviner S, Sharon N. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):661-4.
87. Bussel J.B., Lee E.J. TPO for ITP in pregnancy. *Blood* 2017 130 (9): 1073-1074.

88. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AØ, Nørgaard M, Zhao S, Sørensen HT. Br J Haematol. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. 2011 Feb;152(3):360-2.

89. De Stefano V, Barcellini W, Cantoni S, Consoli U, Dragani A, Mazza P, Podda, Rinaldi E, Rossi E, Ruggeri M, Santi R. ITP management in real life. La gestione del TPO-RA nel paziente ITP con rischio trombotico. Medicina X 2019.

90. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Łukaszuk R, Chrapek M, Undas A. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Thrombocytopenia. J Cardiovasc Pharmacol. 2018 Sep;72(3):153-160.

(2021.2.71)102

COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE