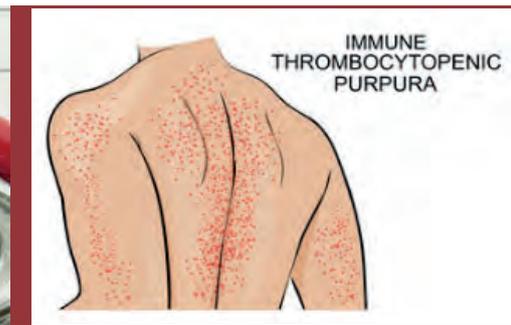
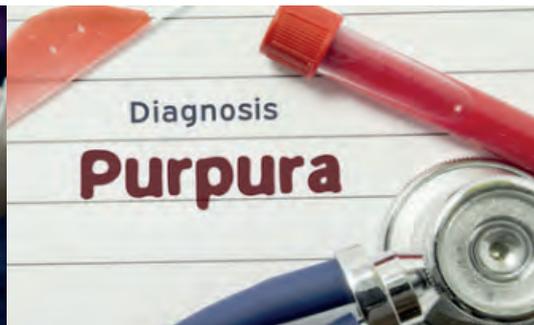




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Trombocitopenia immune (PTI): Una risorsa per gli operatori sanitari

Caro Collega,

è con grande piacere che Le presentiamo il programma di apprendimento:

Trombocitopenia immune (PTI): Una risorsa per gli operatori sanitari per conto di Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group.

Allo sviluppo di questo programma dedicato all'apprendimento della trombocitopenia immune (PTI) ha collaborato un corpo di infermieri specializzati che opera nel campo dell'ematologia/oncologia, ematologi/oncologi e rappresentanti dei pazienti.

Questo programma presenta argomenti pertinenti all'approccio multidisciplinare del team alla cura dei pazienti affetti da PTI e dei loro parenti. Gli infermieri, altri operatori sanitari alleati e organizzazioni di pazienti svolgono un ruolo importante in questo processo e il gruppo è lieto di condividere con Lei le informazioni più attuali e i consigli più aggiornati per affrontare la gestione delle esigenze dei pazienti e familiari sia a breve che a lungo termine.

Il Programma di apprendimento della trombocitopenia immune (PTI) è stato reso possibile grazie a sovvenzioni di Amgen, Octapharma e Novartis Pharma Switzerland AG.

A nome della facoltà e di Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group che ha sviluppato questa risorsa, ci auguriamo che il Programma di apprendimento PTI sarà utile per Lei nella cura di pazienti affetti da trombocitopenia immune.

Cordiali saluti,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group ringrazia sentitamente:

Erik Aerts (infermiere diplomato) Svizzera

Mairéad Ni Chonghaile (infermiere diplomato) Irlanda

Fiona Dooley (infermiere diplomato) Regno Unito

Louise Taylor (infermiere diplomato) Regno Unito

Mieke Budel (Associazione di pazienti PTI, Paesi Bassi)

Theo de Wispelaere (Associazione di pazienti PTI, Paesi Bassi)

Martin Schipperus (Dottore in Medicina) Paesi Bassi

Carol Kromar (Scrittrice medica) Germania

per i loro contributi allo sviluppo del programma.

Il Programma di apprendimento PTI è stato reso possibile grazie alle sovvenzioni offerte da Amgen®, Novartis Pharma Schweiz AG e Octapharma AG

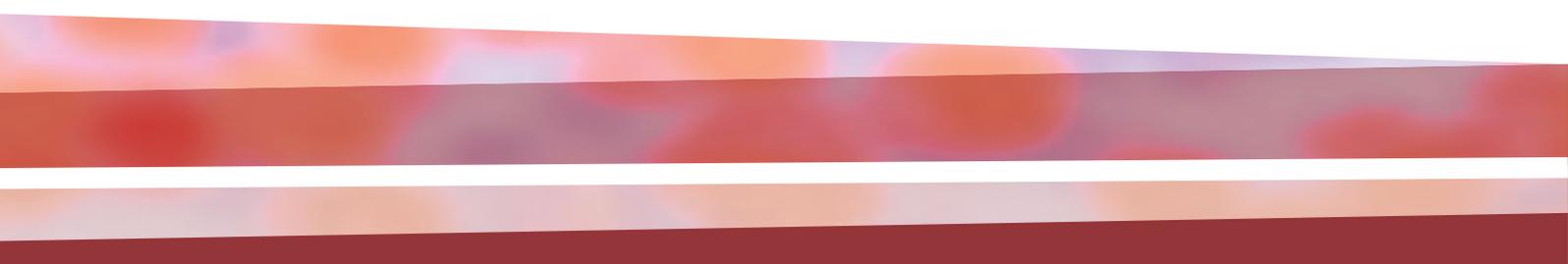
Il Programma di apprendimento PTI è disponibile anche online all'indirizzo:

www.hemcare.org

Data di preparazione: 01.2019.

Copyright © 2019, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati



Sommario

Prefazione	3
Modulo I: Comprensione della trombocitopenia immune	7
Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune	13
Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune	21
Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP	35
Modulo V: Trombocitopenia immune nei bambini	45
Programma di apprendimento della trombocitopenia immune - Glossario	53
Risorse	56
Farmaci e medicinali a base di erbe potenzialmente in grado di influenzare la funzione piastrinica	57



I fatti in breve

- La trombocitopenia immune (PTI) è una patologia autoimmune caratterizzata da una riduzione della conta ematica delle piastrine circolanti
- Esistono due meccanismi principali che contribuiscono allo sviluppo della PTI primaria: l'aumento della distruzione periferica delle piastrine (più comune) e l'insufficiente produzione di piastrine nel midollo osseo
- La distruzione avviene quando le piastrine rivestite con anticorpi vengono riconosciute dai macrofagi (principalmente nella milza) e distrutte
- La diminuzione della produzione è dovuta a due patologie:
 - gli anticorpi si legano ai megacariociti nel midollo osseo e li danneggiano, rendendoli immaturi e meno produttivi
 - un numero inferiore di megacariociti e un basso livello endogeno di trombopoietina portano a una diminuzione della produzione di piastrine
- La PTI secondaria, meno comune della PTI primaria, è un gruppo eterogeneo di disturbi causati da patologie autoimmuni, infezioni, farmaci e vaccinazioni

Modulo I: Comprensione della trombocitopenia immune

- A. Introduzione alla trombocitopenia immune
- B. Normale produzione di piastrine
- C. Incidenza
- D. Fisiopatologia
 - 1. PTI primaria
 - 2. PTI secondaria
- E. Terminologia e definizioni nella PTI

INTRODUZIONE: Comprensione della trombocitopenia immune

La trombocitopenia immune (PTI), precedentemente denominata porpora trombocitopenica idiopatica, è una patologia autoimmune con ripercussioni sulle piastrine. La patologia è caratterizzata da una riduzione della conta ematica di piastrine circolanti.

Mentre negli adulti sani la normale conta delle piastrine varia da $150-450 \times 10^9/L$, la conta delle piastrine scende a $< 100 \times 10^9/L$ nella PTI.

Nella PTI il sistema immunitario del paziente produce anticorpi diretti contro gli antigeni piastrinici, con conseguente distruzione di piastrine e soppressione della produzione di piastrine nel midollo osseo. I pazienti affetti da PTI sono quindi a rischio di gravi episodi di sanguinamento, in particolare emorragie, emorragie gastrointestinali ed emorragie intracraniche.

Sebbene una maggiore comprensione della PTI abbia contribuito al progresso nella diagnosi e nel trattamento della PTI, mancano i dati dettagliati provenienti dalle sperimentazioni cliniche (Abadi 2015).

Storia della PTI

Inizialmente, la PTI fu descritta nel 1735 da un medico tedesco, Paul Gottlieb Werlhof, ed era quindi nota come malattia di Werlhof (Nakhoul 2006). Nel 1916, Paul Kaznelson riportò il primo trattamento di successo per la PTI dopo che un paziente mostrò una risposta alla splenectomia (Kaznelson 1916). La splenectomia fu poi utilizzata come terapia di prima linea per la PTI fino al 1950. Nel 1951, William J. Harrington e James W. Hollingsworth stabilirono che la PTI era una patologia autoimmune (Harrington 1951). Ipotizzarono che la distruzione delle piastrine nella PTI fosse causata da un fattore circolante nel sangue. Nel loro esperimento, Harrington ricevette sangue da un paziente affetto da PTI e, nell'arco di 3 ore, la sua conta delle piastrine scese a un livello molto basso, causandogli una crisi convulsiva. Ci vollero cinque giorni perché la conta delle piastrine tornasse ai livelli normali. Gli anticorpi, di solito immunoglobulina G, specifici delle glicoproteine della membrana piastrinica (il complesso di GPIIb-IIIa è il più comune) sono stati successivamente identificati come il fattore circolante nel sangue coinvolto nella distruzione delle piastrine nella PTI (Tomer 2005; Li 2001; Fujisawa 1992; Shulman 1965; Harrington 1965).

Epidemiologia

La PTI colpisce le persone di entrambi i sessi e di tutte le età, non c'è un tipico paziente PTI. Si stima che la PTI colpisca circa $3,3/100.000$ adulti/anno (Lambert 2017) e tra $1,9$ e $6,4/100.000$ bambini/anno (Terrell 2010). Sebbene vi sia una predilezione per le donne negli adulti più giovani, in persone > 65 anni, la prevalenza di PTI negli uomini e nelle donne è equamente distribuita (Fogarty 2009; Schoonen 2009; Moulis 2014).

Sebbene la PTI sia spesso auto-limitata nei bambini [consultare vedere il Modulo 5], negli adulti è più spesso una malattia cronica (Lambert 2017). Il processo della malattia alla base della PTI infantile e della PTI in età adulta può essere fundamentalmente diverso, come dimostrato dal tasso di PTI cronica in queste popolazioni (Schulze 2011). Più del 20% dei pazienti affetti da PTI presenta altre patologie immunitarie (ad esempio: lupus eritematoso sistemico, malattia tiroidea immune) o infezioni croniche (Liebman 2009; Cines 2009).

Fisiopatologia

Le piastrine sono prodotte nel midollo osseo e costituiscono solo una piccolissima percentuale ($< 1\%$) del sangue intero e rappresentano solo il 20% circa del diametro dei globuli rossi. Le piastrine svolgono un ruolo nei processi fisiologici, quali la cicatrizzazione delle ferite, le risposte infiammatorie/immunitarie e negli sviluppi patologici, tra cui l'aterosclerosi e la metastasi tumorale (Pluthero 2016).

Attualmente non si conosce la causa che provoca la produzione di autoanticorpi diretti contro le piastrine da parte del sistema immunitario. Il modulatore chiave della produzione di piastrine è la trombopoietina (Kaushansky 1998). La trombopoietina endogena si lega ai recettori dei megacariociti nel midollo osseo, stimolandoli a produrre piastrine (Figura 1). Le piastrine vengono normalmente eliminate dalla circolazione attraverso la milza (Figure 2a, 2b, 2c). La velocità di produzione delle piastrine è inversamente proporzionale al livello di trombopoietina endogena, ma nella PTI è presente una carenza funzionale di trombopoietina che contribuisce alla trombocitopenia (Kuter 2009). Una volta immesse in circolazione, le piastrine hanno una durata di circa 10 giorni. Il raggiungimento di un equilibrio tra la produzione di trombopoietina e il numero di piastrine circolanti può essere influenzato da infezioni e infiammazioni.

Modulo I: Comprensione della trombocitopenia immune

Normale produzione di piastrine

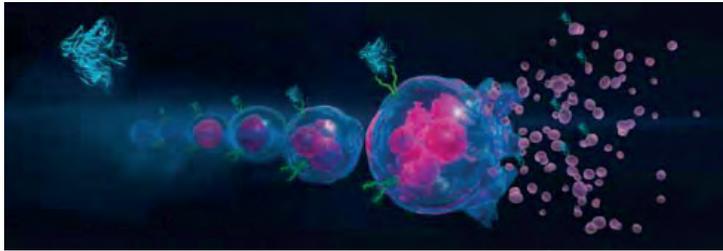


Figura 1: Produzione naturale di piastrine. eTPO, trombopoietina endogena; TPO-R, recettore della trombopoietina. Immagine gentilmente concessa da Amgen



Figura 2a: Omeostasi piastrinica normale. La trombopoietina, un ormone prodotto a velocità fissa nel fegato, è il principale regolatore della produzione di piastrine

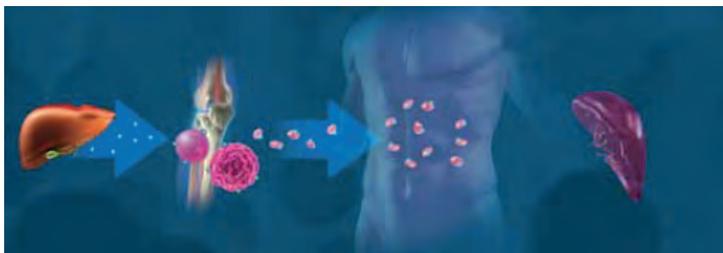


Figura 2b: Omeostasi piastrinica normale. La trombopoietina endogena stimola i megacariociti del midollo osseo attraverso il recettore della trombopoietina a produrre piastrine che vengono immesse in circolazione e hanno una durata di vita di circa 10 giorni

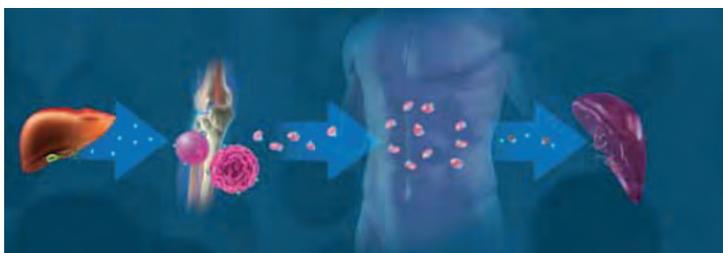


Figura 2c: Omeostasi piastrinica normale. Le piastrine che invecchiano, vengono eliminate naturalmente dalla circolazione. Sono fagocitate da macrofagi principalmente nella milza, ma anche nel fegato e nel midollo osseo

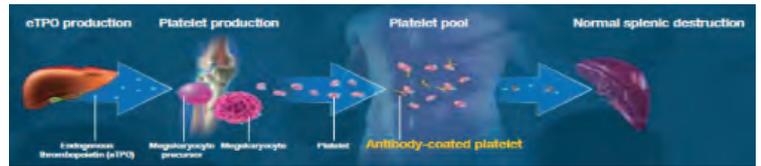


Figura 3a: Aumento della distruzione periferica delle piastrine nella PTI. Nella PTI, gli anticorpi si legano alle glicoproteine sulle piastrine circolanti sane

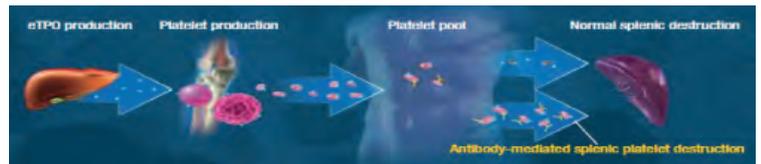


Figura 3b: Aumento della distruzione periferica delle piastrine nella PTI. Le piastrine rivestite con anticorpi vengono riconosciute dai macrofagi principalmente nella milza, che determinano la loro distruzione

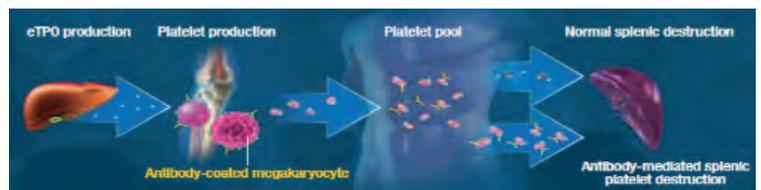


Figura 4a: Insufficiente produzione di piastrine nella PTI. Gli anticorpi si legano e danneggiano i megacariociti nel midollo osseo rendendoli immaturi e meno produttivi

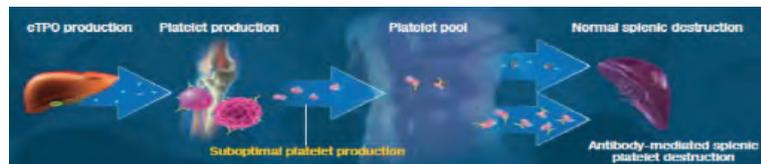


Figura 4b: Insufficiente produzione di piastrine nella PTI. Un numero inferiore di megacariociti e un livello di trombopoietina endogena impropriamente basso si traducono in una produzione insufficiente di piastrine

Trombocitopenia immune primaria

Esistono due meccanismi principali che contribuiscono allo sviluppo della PTI primaria:

- aumento della distruzione periferica delle piastrine (causa più comune)
- insufficiente produzione di piastrine nel midollo osseo (Khan 2017)

Aumento della distruzione di piastrine

- comporta la perdita di auto-tolleranza degli antigeni piastrinici e la formazione di anticorpi che mirano alla glicoproteina IIa/IIIb, nonché IIb, Ib / X e V sulle piastrine causando la loro distruzione da parte di macrofagi o linfociti T citotossici (Figure 3a e 3b)
- è causata da una alterata regolazione immunitaria di base, come una diminuzione delle popolazioni di linfociti T regolatori, profili citochinici anomali e un equilibrio Th1/Th2 alterato

La diminuzione della produzione di piastrine deriva da una compromissione della funzione e della crescita dei megacariociti, come anche da un livello insufficiente di trombopoietina (Figure 4a e 4b).

L'80% degli adulti affetti da PTI presenta una PTI primaria (Lambert 2017).

Trombocitopenia immune secondaria

La PTI secondaria è un gruppo eterogeneo di patologie in cui è noto il fattore specifico che causa la PTI (Abadi 2015). Le cause note della PTI secondaria includono malattie autoimmuni, infezioni, farmaci e vaccinazioni (Tabella 1).

Termini comunemente usati nella trombocitopenia immune

L'uso pregresso di parametri clinici e di laboratorio limitati per definire e classificare la PTI ha determinato una mancanza di definizioni e terminologia standardizzate nella classificazione della patologia. La standardizzazione dei termini sviluppata recentemente consente un migliore confronto tra i risultati degli studi di ricerca e l'applicazione di linee guida per la gestione dei pazienti affetti da PTI (Tabella 2).

Il termine utilizzato in precedenza "PTI acuta" è stato sostituito con "PTI di nuova diagnosi", che si riferisce ai primi 3 mesi dopo aver stabilito una diagnosi. Inoltre, è stato raggiunto un accordo sull'uso dei termini per descrivere le fasi successive della PTI e della risposta al trattamento (Tabella 2).

Tabella 1: Cause di trombocitopenia immune secondaria

Patologie autoimmuni	Immunodeficienze congenite	Infezioni	Farmaci	Vaccinazioni
Lupus eritematoso sistemico Sindrome da antifosfolipidi	Immunodeficienza variabile comune Sindrome linfoproliferativa autoimmune	HIV Virus dell'epatite C Helicobacter pylori	Eparina Penicillina Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	Morbillo Parotite epidemica Rosolia Varicella

Adattato da: Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. Pharmacy and Therapeutics 2017;42(12):756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Tabella 2: Terminologia descrittiva suggerita per la PTI

Termine	Descrizione
Di nuova diagnosi	Durata < 3 mesi della PTI
Persistente	Durata da 3 a 12 mesi della PTI
Cronica	Durata > 12 mesi della PTI
Grave	Sanguinamento clinicamente pertinente di entità sufficiente a prescrivere la terapia o a richiedere ulteriori interventi, o l'aumento della dose del farmaco
Refrattaria	Presenza di PTI grave dopo la splenectomia o la terapia farmacologica
Risposta	Conta delle piastrine $\geq 30 \times 10^9/L$ e un aumento maggiore del doppio della conta delle piastrine rispetto al basale misurato in 2 occasioni > a 7 giorni di distanza
Risposta completa	Conta delle piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$ misurata in 2 occasioni > a 7 giorni di distanza

Fonte: Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113:2386-2393

Modulo I: Comprensione della trombocitopenia immune

Riferimenti

- Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21:397-404
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521
- Fogarty PF. Chronic immune thrombocytopenia in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1213-1221
- Fujisawa K, Tani P, O'Toole TE, et al. Different specificities of platelet associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992;79:1441-1446
- Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, et al. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10
- Harrington WJ, Sprague C, Minnich V, et al. Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953;38:433-438
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2017;42(12):756-763
- Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998; 339:746-754
- Kaznelson P. [Verschwinden der hämorrhagische Diathese bei einem Falle von "essentieller thrombopenie" (Frank) nach Milzextirpation. Splenogene thrombolytische Purpura] *Wein Klin Wochenschr* 1916;29:1451-1454
- Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:1193-1211
- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835
- Li J, Yang C, Xia T, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001;98:3241-3248
- Liebman HA. Preface. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:xi
- Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, LapeyreMestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308-3315
- Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:136-144
- Pluthero FG, Kahr WHA. Platelet production: new players in the field. *Blood* 2016; 127:797-799
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol* 2009;145(2):235-244
- Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* 2011;96:1739-1741
- Shulman NR, Marder V, Weinrach R. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:499-542
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-180
- Tomer A, Koziol J, McMillan R. Autoimmune thrombocytopenia: flow cytometric determination of platelet-associated autoantibodies against platelet-specific receptors. *J Thromb Haemost* 2005;3:74-78

I fatti in breve

- La trombocitopenia immune (PTI) è una malattia eterogenea e la sua progressione è impossibile da prevedere
- La presentazione clinica della PTI varia da trombocitopenia asintomatica a contusioni, fino all'emorragia gastrointestinale e emorragia intracranica pericolosa per la vita
- Un passo importante nel processo diagnostico è quello di escludere qualsiasi altra condizione o malattia che possa causare trombocitopenia
- La conta delle piastrine da sola al momento della diagnosi è insufficiente nel prevedere l'esito clinico
- Anche con una conta delle piastrine simile, i pazienti possono presentare manifestazioni di sanguinamento che vanno da nessuna a grave
- L'emorragia intracranica è una conseguenza della PTI pericolosa per la vita; per fortuna, il rischio globale e l'incidenza sono bassi
- Una diagnosi di PTI mette il paziente a rischio per lo sviluppo di episodi trombotici venosi e arteriosi

Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune

- A. Introduzione
- B. Presentazione e risultati fisici
- C. Procedure diagnostiche
 - 1. Valutazione del sanguinamento
- D. Diagnosi differenziale
- E. Prognosi e sopravvivenza
- F. Conseguenze delle manifestazioni cliniche della PTI
 - 1. Sanguinamento
 - 2. Episodi trombotici
- G. Prospettive future

Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune

Introduzione

La PTI primaria è una patologia autoimmune caratterizzata da una conta delle piastrine $< 100 \times 10^9/L$ con o senza manifestazioni di sanguinamento, in assenza di altre cause o patologie che possono essere associate a trombocitopenia.

La diagnosi della PTI primaria si basa sull'esclusione di altre eziologie della trombocitopenia. I pazienti sono generalmente sani, ma con una conta delle piastrine ridotta. I pazienti affetti da trombocitopenia possono essere erroneamente diagnosticati come affetti da PTI, il che spesso porta a un uso inappropriato delle terapie (Neylon 2003).

Una diagnosi di PTI secondaria comprende in generale tutte le forme di trombocitopenia immunomediata, causata da una malattia di base riconoscibile o dall'esposizione a farmaci. È di importanza clinica operare una distinzione tra forme primarie e secondarie di PTI: lo scopo del trattamento della PTI secondaria è rivolto ad identificare ed eliminare la causa alla base o la malattia associata che causa la trombocitopenia.

Degno di interesse è il fatto che la prassi di ottenere la conta ematica completa di routine (CBC) (nota come conta ematica totale [FBC] in alcuni Paesi) ha portato all'identificazione della PTI primaria asintomatica grazie a una scoperta fortuita di una bassa conta delle piastrine.

Presentazione e risultati fisici

I segni e i sintomi della PTI sono molto variabili. La presentazione clinica può spaziare dalla trombocitopenia asintomatica alle contusioni fastidiose fino alle emorragie intracraniche pericolose per la vita. La maggior parte degli adulti affetti da PTI presenta conte di piastrine da 30 a $50 \times 10^9/L$; spesso con un esordio insidioso di trombocitopenia senza una causa evidente, che segue un decorso cronico (Lo 2014). Tuttavia, la conta delle piastrine da sola al momento della diagnosi è un indicatore inattendibile del risultato clinico (Neunert 2015) in quanto alcuni pazienti possono avere solo un lieve sanguinamento con una bassa conta delle piastrine. Sebbene il lieve sanguinamento al momento della diagnosi sia preoccupante, generalmente non è associato a una significativa morbilità.

Tabella 1: Valutazione del sanguinamento: scala di sanguinamento PTI (per le sedi specifiche)

Parametro di interesse	Punteggio di gravità del sanguinamento		
	0	1	2
Cute (EO)	Nessuno	da 1 a 5 contusioni e/o petecchie sparse	>5 contusioni >2 cm e/o petecchie diffuse
Orale (EO)	Nessuno	1 vescicola ematica* o > 5 petecchie o sanguinamento gengivale che scompare facilmente con il risciacquo	Vescicole ematiche multiple e/o sanguinamento gengivale
Cute (storia)	Nessuno	da 1 a 5 contusioni (ecchimosi) e/o petecchie sparse	>5 contusioni >2 cm e/o petecchie diffuse
Epistassi	Nessuno	Sangue quando si soffia il naso e/o epistassi <5 min (per episodio)	Sanguinamento >5 min (per episodio)
Gastrointestinale	Nessuno	Sangue occulto	Sangue evidente
Urinario	Nessuno	Microscopico (per striscia reattiva)	Macroscopico
Ginecologico	Nessuno (mestruazioni normali)	Perdite non al momento delle mestruazioni normali	Sanguinamento > perdite non al momento delle mestruazioni o mestruazioni molto abbondanti
Polmonare	Nessuno	N/A	Sì
Emorragia intracranica	Nessuno	N/A	Sì
Emorragia sottocongiuntivale	Nessuno	Sì	N/A

EO, Esame Obiettivo; *denominato anche bolla, vescica e/o vescicola
Adattato da: Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematology 2007; 138:245-248

Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune

Generalmente, è più probabile che si verifichi il sanguinamento quando il conteggio delle piastrine è $< 20-30 \times 10^9/L$ (Tabella 1). Più comunemente, il sanguinamento è mucocutaneo (gengive, vescicole ematiche in bocca) e menorragia. Tra le altre possibili sedi di sanguinamento alla diagnosi in pazienti sintomatici, vi sono:

- petecchie o porpora (Figura 1)
- contusioni insolite o facili (ecchimosi) (Figura 1)
- sanguinamenti dal naso frequenti/abbondanti (epistassi)

L'emorragia intracranica, una grave complicazione emorragica, è relativamente rara e si verifica in circa l'1%-1,5% degli adulti (Matzdorff 2018).

Altri disturbi dei pazienti al momento della diagnosi possono includere:

- disturbo di esaurimento e affaticamento
- disturbi depressivi (Efficace 2016)
- insonnia
- bruciore di stomaco, inappetenza
- perdita di capelli
- ansia relativa al sanguinamento

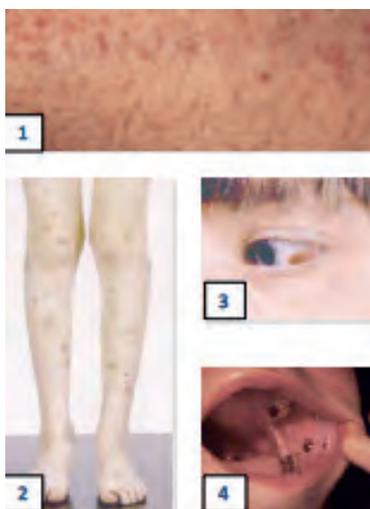


Figura 1: Immagini di sanguinamento in pazienti affetti da PTI. 1. Petecchie; 2. Porpora ed ematoma; 3. Emorragia congiuntivale; 4. Sanguinamento sottomucosa. Immagini 1 e 4 per gentile concessione di Drew Provan; Immagini 2 e 3 per gentile concessione di Douglas Pines e James Busse

Procedure diagnostiche

Le informazioni raccolte durante un esame anamnestico potrebbero individuare malattie o medicinali pregressi che abbassano la conta delle piastrine o causano il sanguinamento per stabilire una diagnosi di PTI secondaria come primo passo nella ricerca della causa della trombocitopenia o sanguinamento. [Consultare Risorse per un elenco di farmaci e medicinali a base di erbe che influenzano la funzione piastrinica]. La anamnesi e l'esame obiettivo servono a:

- stabilire una diagnosi di PTI
- distinguere tra PTI primaria e secondaria
- determinare la terapia adeguata
- caratterizzare il tipo, la gravità e la durata del sanguinamento

La diagnosi di PTI deve essere confermata solo se la conta delle piastrine è ripetutamente $< 100 \times 10^9/L$ (Matzdorff 2018). Un esame emocromocitometrico mostra spesso conte ematiche normali, a eccezione delle basse conte delle piastrine (Tabella 2). Uno striscio di sangue periferico può escludere la pseudotrombocitopenia, un artefatto in vitro causato da un accumulo di piastrine nella provetta che può indicare una conta delle piastrine falsamente bassa quando si usano contatori automatici di cellule. Uno striscio di sangue periferico può anche verificare la dimensione delle piastrine e la presenza di globuli rossi e bianchi normali per escludere una diagnosi di leucemia o anemia aplastica. Le prove di funzionalità piastrinica, indipendentemente dalla conta delle piastrine, sono utili per identificare la gravità del sanguinamento.

Se le cellule insolite sono identificate in assenza di altre plausibili cause di trombocitopenia o in pazienti di età superiore a 60 anni senza risultati atipici, è necessario effettuare un'aspirazione del midollo osseo.

La comprensione del rischio di sanguinamento e dei determinanti di base del sanguinamento è importante per riconoscere i pazienti che possono richiedere una terapia farmacologica anche se le conte delle piastrine rientrano in intervalli più elevati (Lambert 2017).

Prognosi e sopravvivenza

Nel complesso, l'esito della PTI è variabile, altamente individualizzato ed è estremamente difficile prevedere il corso della malattia (Tabella 3). La morbilità e la mortalità negli adulti sono basse (Provan 2015b).

Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune

Tabella 2: Approcci diagnostici raccomandati per la PTI

Prove del beneficio definitivo	Prove del beneficio potenziale	Prove del beneficio non provato
Anamnesi del paziente/familiari	Anticorpo specifico per la glicoproteina	Trombopoietina
Esame obiettivo	Anticorpi antifosfolipidi	Piastrine reticolate
Esame emocromocitometrico e conta reticolocitaria Profilo della coagulazione	Anticorpi antitiroidei e funzione tiroidea	IgG associate alle piastrine
Striscio di sangue periferico	Test di gravidanza nelle donne in età fertile	Tempo di sanguinamento
Misurazione quantitativa del livello di immunoglobuline	Anticorpi antinucleari	Studi di sopravvivenza piastrinica
Gruppo sanguigno (Rh)	PCR virale per parvovirus e CMV	Test del complemento del siero
Test dell'antiglobulina diretto	Aspirazione del midollo osseo (può essere utile in caso di malattia refrattaria, sebbene non sia più raccomandato nei pazienti con conta piastrinica >60)	
Test per H. Pylori, HIV, HCV, stato anticorpale dell'epatite B		

CMV, citomegalovirus; H. pylori, Helicobacter pylori; PCR, reazione a catena della polimerasi; Rh, rhesus
 Adattato da: Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015a; 32:875–887
 Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835
 Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30

- La mortalità negli adulti è di circa lo 0% - 7% (Matzdorff 2018), il che rappresenta un miglioramento probabilmente dovuto a una diminuzione dell'uso di corticosteroidi e a un aumento dell'uso di agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA) (Bussel 2009; Kuter 2008)
 - Tuttavia, la PTI cronica primaria è stata associata a un aumento sostanziale del rischio a lungo termine di infezioni, episodi emorragici che richiedono il ricovero ospedaliero, neoplasie ematologiche e mortalità (Norgaard 2011)
- La maggior parte degli adulti affetti da PTI vive una malattia lieve e stabile che non richiede alcun trattamento. In uno studio prospettico, è stato richiesto un trattamento iniziale per la PTI in più dell'80% dei pazienti e il 37% ha trovato la cura a un anno di follow-up, senza alcuna necessità di un trattamento modificante il decorso della malattia (Grimaldi-Bensouda 2016).

Tabella 3: Prognosi e indicatori di rischio

Indicatori per il decorso autolimitato delle malattie	Indicatori per il rischio di decorso delle malattie croniche	Indicatori per il rischio di grave emorragia
Bambino, giovane adulto	Adulto, soprattutto se > 60 anni	Conta delle piastrine <20-30 x 10 ⁹ /L Ematomi multipli
Infezione precedente	Nessuna infezione precedente o altri disturbi	Emorragia della mucosa
Esordio brusco della malattia	Esordio insidioso	Storia di sanguinamento abbondante Ematuria
Sanguinamento acuto alla presentazione	Un lieve sanguinamento alla presentazione o una trombocitopenia accidentale senza sanguinamento	Nessuna risposta al trattamento steroideo Infezione, febbre Età >60 anni

Adattato da: Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30

Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune

Conseguenze delle manifestazioni cliniche della PTI: Rischio di sanguinamento

Le piastrine sono essenziali per l'emostasi primaria; il sanguinamento nella PTI è più comunemente il risultato della mancata prevenzione della perdita di sangue da piccoli vasi sanguigni. Per fortuna, un sanguinamento abbondante o pericoloso per la vita è un evento raro con ripercussioni sul 9,6% circa degli adulti affetti da PTI di nuova diagnosi o cronica (Neunert 2015).

- Anche con una conta delle piastrine simile, i pazienti possono presentare manifestazioni di sanguinamento che vanno da nessuna a grave (Piel-Julian 2017)

La gravità del sanguinamento è relativa alla gravità della trombocitopenia

- La maggior parte dei casi di sanguinamento pericoloso per la vita si verificano spontaneamente o in seguito a lievi traumi quando la conta delle piastrine è $<10 \times 10^9/L$
- In uno studio su pazienti affetti da PTI di nuova diagnosi, la conta delle piastrine $<20 \times 10^9/L$ e $<10 \times 10^9/L$ erano le soglie con un maggiore rischio di sanguinamento e sanguinamento mucoso (Piel-Julian 2017)

Tra gli indicatori di sanguinamento abbondante, vi sono:

- Aumento dell'età del paziente
- Presenza di trombocitopenia grave (conta delle piastrine $<10-20 \times 10^9/L$) (Neunert 2015)
- Nuova diagnosi (Neunert 2015)
- Lieve sanguinamento precedente (Neunert 2015; Arnold 2015)

Il rischio complessivo di emorragia intracranica è riportato tra l'1,4% e l'1,9% (Piel-Julian 2017) e tende a manifestarsi più frequentemente in pazienti affetti da PTI cronica (Neunert 2015). Gli studi suggeriscono che l'emorragia intracranica è più probabile che si verifichi in pazienti che

- presentano più sintomi emorragici, inclusa più ematuria e più emorragia interna rispetto ad altri pazienti affetti da PTI
- Hanno ricevuto un precedente trattamento per PTI

[La gestione del sanguinamento è presentata nel Modulo 4]

Tabella 4: Gradi di sanguinamento secondo i criteri terminologici comuni di OMS e NSC per gli eventi avversi (CTCAE v4.0)

Grado di sanguinamento	Definizione
0	Nessun segno di sanguinamento
1	Petecchie; piccoli ematomi, ecchimosi (<10 cm); sanguinamento dalle membrane mucose; epistassi (durata <1 ora); emorragie sottocongiuntivali; sanguinamento vaginale (<2 tamponi/giorno necessari)
2 (nessuna trasfusione necessaria)	Ematomi, ecchimosi (>10 cm); epistassi (durata >1 ora); sanguinamento retinico senza disturbi visivi; sanguinamento vaginale (>2 tamponi/die necessari); melena, ematemesi, emottisi, ematuria, ematochezia; sanguinamento da sedi di puntura; sanguinamento nei muscoli e nelle articolazioni
3 (trasfusione necessaria)	Epistassi; sanguinamento dalle membrane mucose; sanguinamento vaginale; melena, ematemesi, emottisi, ematuria, ematochezia; sanguinamento da sedi di puntura; sanguinamento nei muscoli e nelle articolazioni
4 (pericoloso per la vita, potenziale deterioramento funzionale permanente)	Emorragia retinica con compromissione della visione; sanguinamento del sistema nervoso centrale; emorragie in organi con compromissione funzionale; sanguinamento fatale

Fonte: National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Conseguenze delle manifestazioni cliniche della PTI: Episodi trombotici

Una diagnosi di PTI mette il paziente a rischio per lo sviluppo di eventi trombotici venosi e arteriosi. Tra le possibili cause e fattori di rischio per questi episodi, vi sono:

- Aggregati di piastrine-leucociti-monociti circolanti
- Anticorpi attivanti l'endotelio
- Una maggiore percentuale di giovani piastrine attivate
- Aumento del rilascio di microparticelle piastriniche
- Comorbilità
- Interventi terapeutici [anticorpi antifosfolipidi, splenectomia (Ruggeri 2014), immunoglobulina endovenosa [IVIg] (Guo 2018), steroidi (Ruggeri 2014)]
- Anzianità (Ruggeri 2014)
- Anamnesi di fattori di rischio vascolare (Ruggeri 2014)

Prospettive future

Vi è la necessità di una ricerca di base per individuare gli indicatori predittivi per cui i pazienti trarrebbero maggior beneficio da una terapia specifica. Inoltre, sono necessari studi clinici più ampi e controllati per contribuire a definire una possibile relazione tra la funzione piastrinica e il rischio di sanguinamento.

Modulo II: Stabilire una diagnosi di trombocitopenia immune

Riferimenti

Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242

Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648

Efficace F, Mandelli F, Fazi P. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *Am J Hematol* 2016; 91:995-1001

Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica* 2016; 101(9):1039-1045

Guo Y, Tian X, Wang X et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol* 2018;9:1299

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403

Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129(21):2829-2835

Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev*. 2014;13:577-83

Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:13

Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30

National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03: 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-464

Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966–974

Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117:3514-20

Page LK, Psaila B, The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematology* 2007; 138:245-248

Piel-Julian M, Mahevas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, inducing platelet count threshold, in newly diagnosed ITP patients. *Blood* 2017;130:1041

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015a; 32:875–887

Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015b;32:875-887

Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1266-1273

Quick Facts

- La splenectomia è l'approccio curativo tradizionale per PTI e i 2/3 dei pazienti raggiungono la remissione per più di 10 anni grazie all'intervento
- A causa dei rischi associati alla splenectomia (uno dei quali è un rischio più elevato di trombosi), la procedura non è ampiamente accettata dai pazienti
- È opinione generale che la conta delle piastrine sia meno importante dei generali sintomi di sanguinamento quando si considera il momento ottimale per iniziare il trattamento
- I corticosteroidi, con o senza immunoglobulina endovenosa (IVIg), sono un trattamento standard di prima linea per gli adulti; la ricaduta è comune dopo che i corticosteroidi vengono ridotti gradualmente
- I pazienti affetti da PTI refrattaria presentano un alto rischio di morbilità e mortalità
- I pazienti anziani affetti da PTI tendono ad avere più comorbilità e un più alto tasso di mortalità globale rispetto ai pazienti più giovani
- La trombocitopenia si sviluppa nel 5%-10% delle donne durante la gravidanza o nell'immediato periodo post-parto
- Un abbondante sanguinamento materno o neonatale è raro quando le donne in gravidanza vengono gestite da un team multidisciplinare esperto

A. Introduzione

1. Obiettivi e scopi del trattamento

B. Strategie di trattamento

1. Trattamento di prima linea
2. Trattamento di seconda linea
3. Trattamento di pazienti affetti da PTI cronica
4. Trattamento di pazienti affetti da PTI refrattaria
5. Trattamento del sanguinamento acuto

C. PTI in popolazioni speciali

1. Gestione in pazienti anziani
2. Gestione in gravidanza

D. Implicazioni infermieristiche di agenti comunemente usati nel trattamento della PTI

E. Prospettive future

Introduzione: Strategie di trattamento

La maggior parte degli adulti affetti da PTI tende ad avere un decorso senza episodi, ma quelli con trombocitopenia più grave di solito richiedono un trattamento (Lo 2014). Le scelte di trattamento per la PTI sono molto personalizzate e sono influenzate da fattori come:

- tolleranza alla terapia
- stile di vita
- condizioni concomitanti, specialmente quelle predisponenti al sanguinamento
- età del paziente
- sintomi di sanguinamento
- necessità di interventi imminenti
- noti effetti collaterali del trattamento (Neunert 2013)

Mentre sono disponibili diverse opzioni di trattamento per la gestione della PTI, le raccomandazioni di trattamento si basano principalmente sulla competenza clinica e sulle osservazioni piuttosto che sulle prove derivate dalle sperimentazioni cliniche (Rodeghiero 2009).

Le due considerazioni più importanti da tenere presente nella pianificazione del trattamento sono:

- gravità della malattia
- rischio di sanguinamento

Il trattamento deve essere iniziato in pazienti affetti da conta delle piastrine compresa tra 10 e $30 \times 10^9/L$ in presenza di:

- vescicole di sangue in bocca
- sanguinamento di organi
- ematuria, menorragia
- anemia e microcitosi causate dal sanguinamento
- impatto negativo della PTI sullo stile di vita (Cooper 2017)

Le remissioni spontanee in adulti che non sono mai stati trattati per la PTI non sono comuni. Più frequentemente, la PTI diventa persistente (durata di 3-12 mesi) o cronica (durata >12 mesi) e può essere necessario un trattamento di seconda linea (Neunert 2011).

Generalmente, i pazienti affetti da una conta delle piastrine persistente $> 30 \times 10^9/L$ non sono a rischio di sanguinamento abbondante e possono essere gestiti solo con l'osservazione (Rodeghiero 2009), sebbene non vi siano prove a sostegno di questa soglia.

Principio	Considerazioni pratiche
Decidere quando il trattamento è necessario e quando può essere rifiutato in modo sicuro	La sola osservazione è sicura con conta delle piastrine $>30 \times 10^9/L$ e senza sanguinamento
Usare il trattamento meno tossico alla dose più bassa nel trattamento di pazienti affetti da PTI cronica	Evitare il trattamento a lungo termine con corticosteroidi
La terapia di combinazione è necessaria per il trattamento di emergenza della PTI	Le terapie ad azione rapida con breve durata dell'effetto (trasfusioni di piastrine) devono essere combinate con trattamenti per esordi più lenti con effetti prolungati (IVIg, corticosteroidi ad alto dosaggio, TPO-RA)
Una risposta duratura alla conta delle piastrine si può ottenere con una terapia iniziale aggressiva	Gli agenti* Rituximab o TPO-RA somministrati in una fase iniziale della malattia possono migliorare i risultati a lungo termine; le sperimentazioni cliniche sono necessarie per dimostrarne l'efficacia

IVIg, immunoglobulina endovenosa; TPO-RA, agonisti dei recettori della trombopoietina; *non attualmente approvato in Europa per il trattamento di prima linea della PTI
Adattato da: Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-242

Fase della malattia	Obiettivo del trattamento
Trattamento iniziale	Ottenere una conta delle piastrine sicura per ridurre rapidamente le manifestazioni o il rischio di sanguinamento fino al raggiungimento della remissione della malattia o della risposta duratura; migliorare la qualità della vita
Malattia persistente	Rinviare o evitare l'immunosoppressione tossica o la splenectomia
Malattia cronica	Scopo curativo
Malattia refrattaria grave e non reattiva (dopo la splenectomia o dopo diverse linee di trattamento)	Ridurre al minimo il rischio di sanguinamento e la tossicità relativa al trattamento; l'aumento della conta delle piastrine non è l'obiettivo principale

Adattato da: Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune

Trattamento di prima linea per la PTI

Il trattamento di prima linea standard per la PTI comprende generalmente un trattamento singolo o in combinazione con corticosteroidi (prednisone, desametasone) e/o immunoglobulina endovenosa (IVIg) (Provan 2015). I corticosteroidi prevengono la distruzione delle piastrine da parte dei macrofagi nella milza e nel fegato, aumentando così i livelli delle piastrine.

Il prednisone da 1 a 2 mg/kg/die per 2-4 settimane è stato il trattamento standard di prima linea per la PTI in pazienti di nuova diagnosi. La risposta al trattamento si osserva di solito entro diversi giorni o settimane.

- Anche se la maggior parte dei pazienti risponde, la ricaduta è comune dopo che i corticosteroidi vengono ridotti gradualmente
- Il 40%-60% dei pazienti mantiene una risposta a 6 mesi dopo il trattamento iniziale con la dose standard di prednis(ol)one (Cuker 2015)
- Il 20%-30% mantiene una risposta oltre 1-2 anni (Cuker 2018)

Trattamento di seconda linea per PTI

Il trattamento di seconda linea viene utilizzato se un paziente non risponde al trattamento di prima linea o alle recidive che seguono una risposta al trattamento. La terapia di seconda linea deve essere riservata ai pazienti affetti da malattia sintomatica persistente. L'obiettivo del trattamento di seconda linea è quello di stabilire una risposta delle piastrine duratura e ridurre al minimo gli eventi di sanguinamento con un trattamento sicuro, tollerabile e comodo a lungo termine (Cuker 2018). Esistono, tuttavia, polemiche sugli agenti ottimali da utilizzare nel trattamento di seconda linea (Lakshmanan 2012).

Prima di iniziare il trattamento di seconda linea, si deve eseguire una nuova valutazione della diagnosi per escludere potenziali cause non immunitarie e cause secondarie di PTI.

La splenectomia è stata la terapia di seconda linea usata più comunemente. Nonostante le velocità di risposta precoce dell'80%-85% (Cuker 2018; Provan 2015) e le velocità di risposta a 5 anni del 60%-70% (Provan 2015), le complicazioni a seguito della splenectomia hanno portato all'esecuzione di un minor numero di interventi. I pazienti splenectomizzati necessitano di una gestione permanente per prevenire la sepsi (ad esempio vaccinazioni e antibiotici profilattici), nonché la sorveglianza delle ricadute della malattia [consultare le Tabelle 4 e 5].

Le combinazioni di trattamento possono essere vantaggiose come trattamento di seconda linea.

Tra gli altri trattamenti utilizzati in pazienti che non rispondono al trattamento di prima linea, vi sono:

- Rituximab: un anticorpo monoclonale anti-CD20, induce una velocità di risposta completa dal 40% al 60% dopo un decorso singolo; una velocità di risposta complessiva dal 55% al 75% (Cuker 2015). Sfortunatamente il follow-up a 5 anni mostra tassi di risposta del 20%.
- TPO-RA: stimolano la proliferazione dei megacariociti e la produzione di piastrine; il passaggio da due TPO-RA può essere utile per affrontare le risposte inadeguate, le ampie fluttuazioni nelle risposte piastriniche o i problemi con la via di somministrazione. La nuova somministrazione di un TPO-RA si può riprendere senza una perdita di efficacia dopo la sospensione di un TPO-RA. Sebbene l'efficacia sia elevata e gli effetti collaterali siano pochi (tassi di risposta >80%), solo il 25-30% dei pazienti ottiene una remissione sostenuta con una conta delle piastrine sicura o normale dopo la terapia (Provan 2015).

Tabella 3: Dosi consigliate e programmi di somministrazione del trattamento di prima linea della PTI

Agente	Dose e programma consigliati	Tempo di risposta
Desametasone	40 mg/die per via orale per 4 giorni, 4-6 cicli ogni 14-28 giorni	Da diversi giorni a diverse settimane
Metilprednisolone	125 mg -1.000 mg e.v. per 1-5 giorni seguiti da prednisone 1 mg/kg/die e titolazione della dose	Da 2 a 7 giorni
Prednis(ol)one	1-2 mg/kg/die per via orale o e.v. per 1-2 settimane. Dopo la risposta, titolazione settimanale della dose in fasi da 10 mg per volta	Da diversi giorni a diverse settimane
Immunoglobuline (IVIg)	0,4-1 g/kg/die e.v. per 1-2 giorni; osservare la risposta, ripetere una volta dopo il giorno 3 in caso di mancata risposta	Da 1 a 4 giorni
Immunoglobulina anti-D*	50-75 mcg/kg per 1-3 giorni	Da 1 a 5 giorni

e.v., endovena

*Non ampiamente approvato per l'uso nella PTI; uso e dosi basate sui singoli ambulatori dei centri di trattamento

Adattato da: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404; Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30; Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017;42:756-763; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998

Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune

- È stato dimostrato che Eltrombopag migliori significativamente le conte delle piastrine e riduca l'incidenza di sanguinamento in una metanalisi (TPO-RA essere considerato un trattamento cronico), (Elgebaly 2016)
- È stato dimostrato che Romiplostim fornisca una risposta piastrinica sia in pazienti splenectomizzati che non splenectomizzati e mantenga le conte all'interno di un intervallo di riferimento in entrambe le popolazioni secondo una metanalisi (Cenes 2017)

Vi è una mancanza di consenso sul fatto che agenti come rituximab e TPO-RA debbano essere riservati ai pazienti che non rispondono al trattamento di prima linea o con una controindicazione alla splenectomia (Rodeghiero 2014).

Il micofenolato mofetile (MMF), un immunosoppressore antiproliferativo, è stato utilizzato anche come trattamento di seconda linea. Negli studi retrospettivi, sono state riportate velocità di risposta del 50% (Taylor 2015).

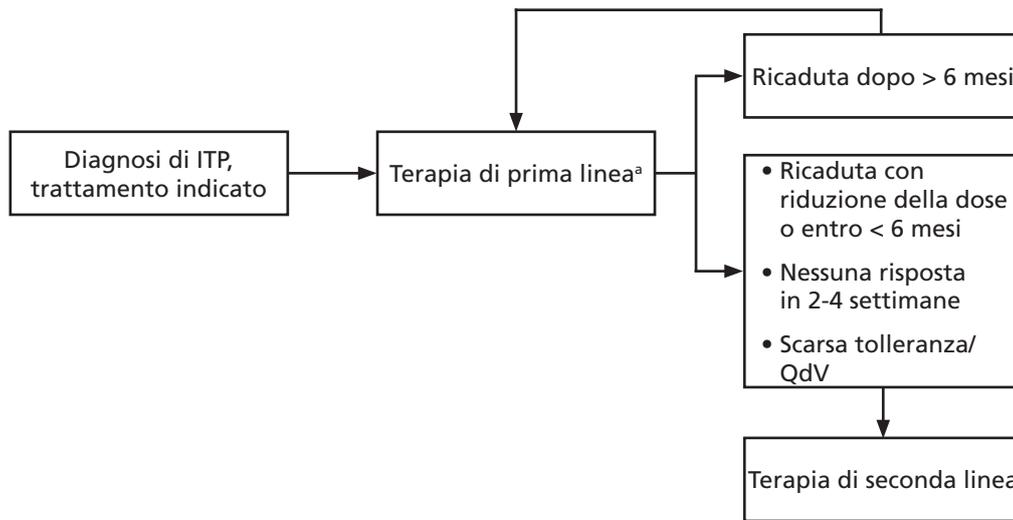


Figura 1: Selezione di pazienti per il trattamento di seconda linea. QdV, qualità della vita. ^a I corticosteroidi sono la terapia standard di prima linea e possono essere combinati con IVIg se è necessaria una risposta piastrinica più rapida. IVIg o anti-D possono essere utilizzati come trattamento di prima linea se i corticosteroidi sono controindicati. Considerare l'anti-D in pazienti Rh+ non splenectomizzati con test di antiglobulina diretta negativa.

Adattato da: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Tabella 4: Dosi consigliate e programmi di somministrazione di agenti per il trattamento di seconda linea		
Agente	Dose/Programma	Tempo di risposta
TPO-RA • Eltrombopag • Romiplostim	Eltrombopag 25 - 75 mg/die Romiplostim 1 mcg/kg/settimana Si deve usare la dose minima necessaria per mantenere la conta delle piastrine bersaglio/prevenire il sanguinamento	Da 1 a 4 settimane
Anticorpo anti-CD20 • Rituximab	Da 100 a 375 mg/m2/settimana su 4 infusioni settimanali consecutive L'efficacia può essere influenzata dall'età, dal sesso e dalla durata della PTI	Da 1 a 8 settimane
Micofenolato mofetile (MMF)*	500 mg due volte al giorno, aumentando a 1 g due volte al giorno se tollerato	Da 4 a 6 settimane circa

*Non ampiamente approvato per l'uso nella PTI; uso e dosi basate sui singoli ambulatori dei centri di trattamento
Adattato da: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. J Thrombosis and Haemostasis 2012; 10:1988-1998

Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune

Tabella 5: Vantaggi e svantaggi delle opzioni di trattamento di seconda linea

Trattamento	Vantaggi	Svantaggi
Splenectomia	Migliore opzione per la remissione a lungo termine Conveniente; dati di sicurezza a lungo termine disponibili	Rischi di intervento chirurgico/anestesia; difficile prevedere la risposta; Un aumentato rischio di infezione e tromboembolia venosa; richiede un monitoraggio a lungo termine; possibile aumento del rischio di tumori maligni
Micofenolato mofetile (MMF)*	Buona tollerabilità a breve termine; conveniente; ritorno della funzione del sistema immunitario al termine del trattamento	Tossicità a lungo termine non chiara; aumento del rischio di infezione; non può essere usato in gravidanza, le pazienti in età fertile devono essere informate sul suo uso; velocità di risposta ritardata (da 4 a 8 settimane)
Anticorpo anti-CD20 Rituximab	Tempo di trattamento 4 settimane; generalmente ben tollerato	Risposta a lungo termine limitata; tempo di risposta mediano più lungo; qualche rischio di infezione grave; piccolo rischio di reazione all'infusione
TPO-RA Eltrombopag, Romiplostim	Alte velocità di risposta; generalmente ben tollerato; non immunosoppressivo	Necessità di trattamento e monitoraggio a lungo termine; rischio di fibrosi del midollo osseo, trombosi; costo più elevato; il romiplostim richiede iniezioni settimanali SC; l'eltrombopag non deve essere assunto con alimenti contenenti calcio, interagisce con alcuni medicinali, vitamine o erbe; effetti avversi sul fegato

*Non ampiamente approvato per l'uso nella PTI; uso e dosi basate sui singoli ambulatori dei centri di trattamento SC, per via sottocutanea; TPO-RA, agonisti dei recettori della trombopoietina
Adattato da: Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54

Tabella 6: Possibili complicazioni di splenectomia e gestione correlata

Rischio	Gestione
Il rischio di infezione aumenta fino a circa 5-30 volte nei primi 90 giorni dopo la splenectomia con un aumento da 1 a 3 volte del rischio di infezione batterica invasiva e sepsi per il resto della vita	Uso continuato della profilassi con penicillina; vaccinazione regolare contro gli organismi incapsulati
Rischio di trombosi (>30 volte rispetto alla popolazione generale)	Monitoraggio dei fattori di rischio vascolare
Aumento del rischio di malattie cardiovascolari	Monitoraggio dei fattori di rischio cardiovascolare; eventuale uso di statine
Maggiore rischio di ipertensione polmonare e complicazioni postoperatorie immediate	Attento monitoraggio postoperatorio

Fonte: Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. *Blood* 2014; 124:232

Trattamento della PTI cronica

La PTI cronica si riferisce a pazienti affetti da PTI di durata superiore a 12 mesi (Cooper 2017). Nel considerare il trattamento, le tossicità a lungo termine possono essere un'opzione nei pazienti che non ottengono la remissione entro 12 mesi dalla ricezione del trattamento iniziale (Rodeghiero 2014). Anche se la splenectomia non è particolarmente gradita dai pazienti, è una possibile opzione se il rischio di infezione viene valutato come basso.

- L'uso a lungo termine di eltrombopag è stato efficace e sicuro nel mantenere le conte delle piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ nell'86% dei pazienti e nel ridurre il sanguinamento nella maggior parte dei pazienti affetti da PTI cronica (Wong 2017)
- L'uso a lungo termine di romiplostim è stato un mezzo efficace e sicuro per aumentare la conta delle piastrine nell'87% dei pazienti affetti da PTI cronica (Bussel 2009)

Opzioni di trattamento nella PTA cronica
La terapia su richiesta è un'opzione per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento
Azatioprina
Corticosteroidi (con la dose efficace minore)
Dapsone, danazolo
Idrossiclorochina*
MMF*
Rituximab, dosi ripetute (con o senza steroidi)
Agente TPO-RA (eltrombopag, romiplostim)
Splenectomia
*Non ampiamente approvato per l'uso nella PTI; uso e dosi basate sui singoli ambulatori dei centri di trattamento Fonte: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? Le Presse Medicale 2014; 43:e61-e67; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol 2014; 52:16-24

Trattamento della PTI refrattaria

La PTI refrattaria può verificarsi in pazienti che non hanno risposto al trattamento farmacologico o che hanno presentato recidiva dopo splenectomia: il trattamento mira a ridurre il rischio di sanguinamento clinicamente significativo (Rodeghiero 2014) e a migliorare la qualità della vita relativa alla salute (HRQoL) (Cuker 2016). Morbilità e mortalità sono importanti nei pazienti affetti da PTI refrattaria al trattamento (Mahevas 2016).

È importante rivalutare/riconfermare la diagnosi della PTI, escludere le cause non autoimmuni di trombocitopenia e la PTI secondaria prima di iniziare il trattamento in pazienti affetti da malattia refrattaria (Cuker 2016). Un'osservazione senza trattamento nella maggior parte dei pazienti asintomatici dopo splenectomia, con una conta

delle piastrine da ≥ 20 a $30 \times 10^9/L$ può essere appropriata a seconda delle singole circostanze del paziente, incluso lo stile di vita.

Il trattamento di combinazione può essere vantaggioso:

- Trattamento immunosoppressivo + TPO-RA ha mostrato grandi potenzialità (Mahevas 2016)
- Altre opzioni di trattamento includono altri agenti immunosoppressivi come ciclofosfamide, rapamicina e agenti anti-TNF
- Uso intermittente di IVIg e steroidi per episodi acuti
- I nuovi agenti (ad esempio, fostamatinib, turalizumab, ruplizumab) e i TPO-RA più recenti sono in sperimentazioni cliniche (Cooper 2017)

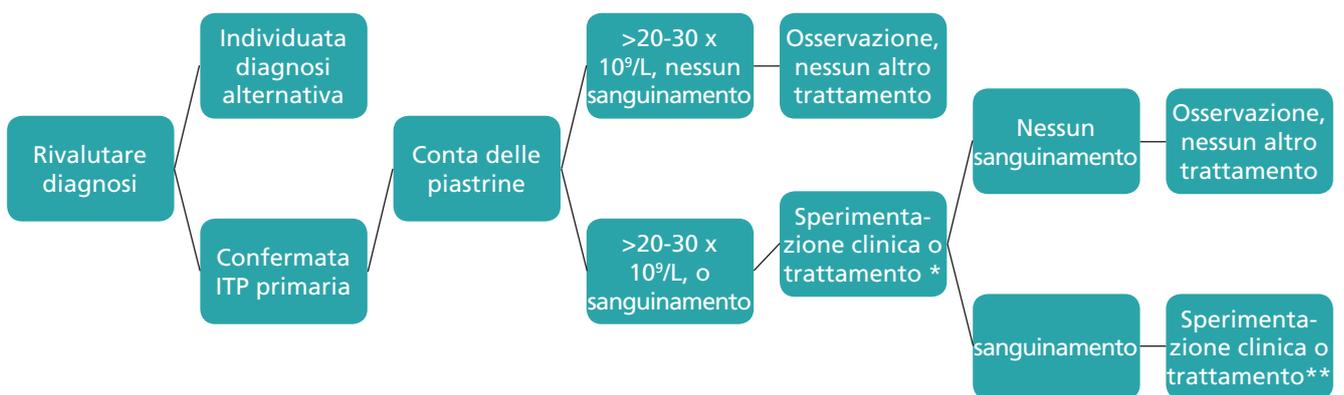


Figura 2: Proposta di gestione della PTI refrattaria. *Prednisone, rituximab, romiplostim, eltrombopag a basso dosaggio; **6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamide, danazolo, dapsone, MMF, alcaloidi della vinca.

Adattato da: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune

Tabella 7: Opzioni per il trattamento iniziale della PTI refrattaria

Agente	Dose	Tempo di risposta (settimane)
Prednisone a basso dosaggio	≤5 mg per via orale una volta al giorno	N/A ^a
Rituximab	375 mg/m ² e.v. una volta alla settimana x 4 (una dose più bassa può essere efficace)	Da 1 a 8
Romiplostim	1-10 µg/kg SC una volta alla settimana	Da 1 a 4
Eltrombopag	25-75 mg per via orale una volta al giorno	Da 1 a 2

e.v., endovena; SC, per via sottocutanea

^aPazienti che già assumono dosi intermedie o alte di prednisone

Adattato da: Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. Blood 2016; 128:1547-1554

Gestione della PTI in particolari popolazioni – Considerazioni nei pazienti anziani

Punti da prendere in considerazione nei pazienti anziani affetti da trombocitopenia:

- La PTI indotta da farmaci può essere la causa di trombocitopenia dovuta a polifarmaci
- Escludere la sindrome mielodisplastica (MDS) come causa di trombocitopenia
- L'esame del midollo osseo può essere appropriato come test diagnostico, in particolare per distinguere tra MDS e PTI (Mahevas 2016)

Le manifestazioni di sanguinamento sono risultate essere più frequenti e più gravi in pazienti >70 anni, nonostante le conte delle piastrine fossero paragonabili a quelle dei pazienti più giovani (Provan 2015). Questi episodi includono l'emorragia intracranica che è più spesso riscontrata in pazienti più anziani che hanno ulteriori comorbidità (Provan 2015).

Secondo uno studio, i pazienti più anziani (età media di 79 anni):

- sono più difficili da gestire come pazienti esterni
- tendono ad avere periodi di ricovero ospedaliero più lunghi
- hanno più comorbidità e un tasso di mortalità globale più elevato rispetto ai controlli su persone più giovani (età media, 40 anni) (Michel 2011)

L'età è un fattore di rischio significativo per l'infezione e l'infezione influisce negativamente sul tasso di mortalità a 1 anno in pazienti >65 anni (Hu 2014).

La strategia per il trattamento di pazienti anziani, in particolare quelli >75 anni, deve tenere in considerazione:

- il maggiore rischio di sanguinamento e trombosì

- la presenza di comorbidità
- possibile riduzione della tolleranza e maggiore incidenza di eventi avversi più gravi con i medicinali per PTI tradizionali
- possibile compromissione della funzione cognitiva o scarsa aspettativa di vita
- uso di farmaci concomitanti (Mahevas 2016)

In termini di decisioni di trattamento, può essere appropriato mantenere una conta delle piastrine >30 x 10⁹/L in pazienti di età superiore a 60 anni senza comorbidità. Al contrario, il mantenimento di una conta delle piastrine più elevata deve essere preso in considerazione in presenza di ulteriori fattori di rischio per il sanguinamento, come una precedente anamnesi di sanguinamento e la presenza di alcune comorbidità (ipertensione grave, insufficienza renale, gastrite grave o ulcera peptica) (Figura 3) (Mahevas 2016).

- Le velocità di risposta piastrinica e il numero di settimane con una risposta piastrinica sono stati leggermente più elevati in pazienti ≥ 65 anni vs pazienti < 65 trattati con romiplostim (Michel 2011)
- In uno studio retrospettivo condotto in Corea, non è stata osservata alcuna differenza nella velocità di risposta dei pazienti anziani (≥ 60 anni) rispetto ai pazienti più giovani (< 60 anni) dopo la splenectomia; tuttavia, la velocità di recidiva (rispettivamente, il 45,2% rispetto al 22,6%) e le complicazioni sono state significativamente più alte nei pazienti anziani (Park 2016)

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti anziani

Le decisioni sul trattamento devono essere prese in consultazione con altri operatori sanitari, come cardiologi e geriatri. L'età più avanzata sottopone i pazienti a un rischio maggiore di infezioni associate all'uso di steroidi e alcuni effetti collaterali dei trattamenti (ad esempio,

MMF) possono essere più pronunciati nei pazienti più anziani (Cooper 2017).

Tra le raccomandazioni per il trattamento di prima linea, vi sono:

- Un breve decorso (4 settimane) di corticosteroidi per limitare i rischi di eventi avversi gravi associati al trattamento prolungato con corticosteroidi (Mahevas 2016; Cooper 2017; Provan 2010)
- Corticosteroidi combinati con IVIg 0,4-0,5 g/kg di peso corporeo per 4-5 giorni

Le opzioni di trattamento di seconda linea devono prendere in considerazione le preferenze del paziente, le co-morbilità, la funzione cognitiva, l'aspettativa di vita, la salute e la anamnesi, la PTI di nuova diagnosi rispetto alla PTI persistente. Tra le opzioni, vi sono:

- rituximab
- TPO-RA
- dapstone, danazolo
- splenectomia (Mahevas 2016)

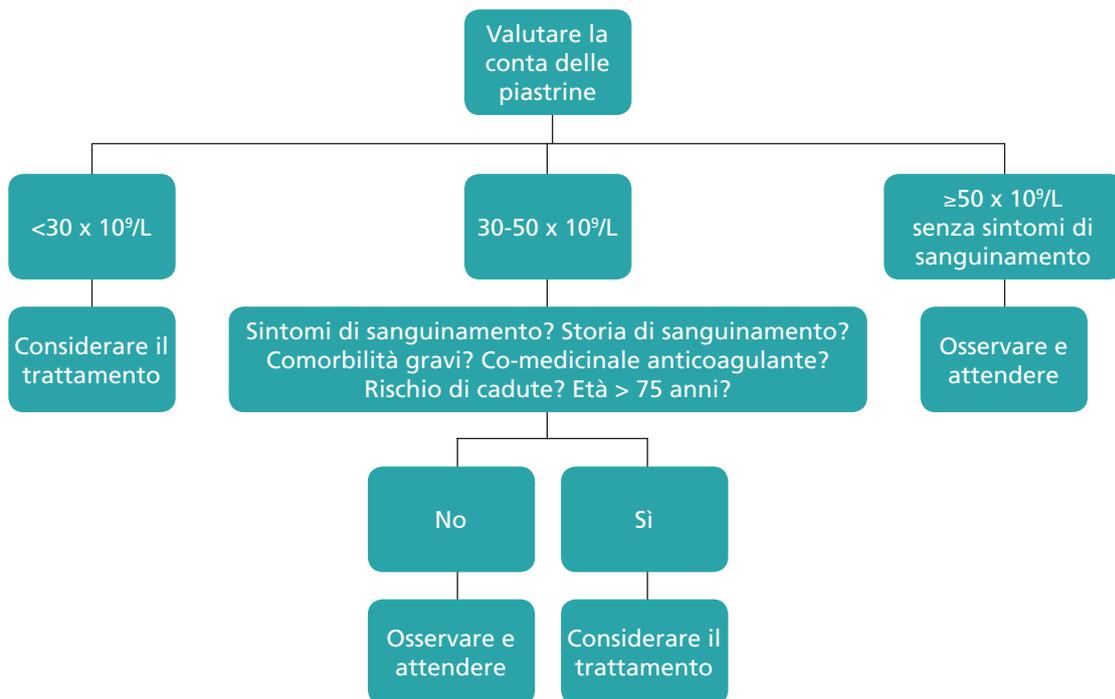


Figura 3: Considerazioni sul trattamento nei pazienti anziani.. Adattato da: Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. Br J Haematology 2016; 173:844-856

Trattamento del sanguinamento in pazienti anziani

Le situazioni di sanguinamento pericolose per la vita (come l'emorragia intracranica o viscerale) devono essere trattate con IVIg e steroidi combinati con trasfusioni di piastrine (Mahevas 2016).

- Si può aggiungere la vinblastina (non più di 8 mg) in caso di sanguinamento abbondante
- Uso non registrato di TPO-RA ad alto dosaggio come terapia di salvataggio (Mahevas 2016)

Gestione della PTI in particolari popolazioni – Considerazioni nelle gravidanze

La trombocitopenia si sviluppa tra il 5% e il 10% delle donne durante la gravidanza o nel periodo post-parto immediato; la PTI si verifica in 1/1.000-10.000 gravidanze o nel 3% di tutti i casi di trombocitopenia durante la gravidanza (Cines 2017a). La PTI può verificarsi nel primo o all'inizio del secondo trimestre ed è una delle cause più comuni di trombocitopenia nelle fasi iniziali della gravidanza. La maggior parte delle donne affette da PTI durante la gravidanza non presenta sintomi di

sanguinamento: il sanguinamento lieve (contusioni facili e porpora) si verifica nel 10% e il sanguinamento moderato (epistassi, sanguinamento dopo trauma e sanguinamento della membrana mucosa) può verificarsi nel 20% dei casi (Yan 2016).

Le donne affette da PTI sintomatica dovranno essere monitorate attentamente e il trattamento dipenderà dalla conta delle piastrine e dal rischio di emorragia materna.

- Il 10% delle donne soffre di esacerbazione della PTI post-parto (Yan 2016).

Non vi è alcuna controindicazione medica per le donne affette da PTI preesistente che rimangono incinta.

- Il rischio di grave trombocitopenia materna e neonatale durante la gravidanza in donne affette da PTI è relativamente basso, tuttavia, le donne che hanno subito una splenectomia devono ricevere una particolare attenzione e un attento monitoraggio durante la gravidanza (Loustau 2014)
- Un abbondante sanguinamento materno o neonatale è raro quando i casi vengono gestiti da un team multidisciplinare esperto (Lambert 2017)

Una diagnosi di PTI in gravidanza si basa su

- Storia personale di sanguinamento o bassa conta delle piastrine prima della gravidanza
- Una storia familiare che esclude la trombocitopenia ereditaria
- Esclusione di altre patologie
- Diagnosi retroattiva mediante la risposta alla terapia della PTI

Raccomandazioni per il trattamento della PTI in gravidanza

Le attuali linee guida per il trattamento di donne in gravidanza affette da PTI raccomandano di mantenere una conta delle piastrine $>20 \times 10^9/L$ durante i primi due trimestri con un livello più alto di $>50 \times 10^9/L$ nel periodo successivo o se è necessario un taglio cesareo (Lambert 2017).

Le conte delle piastrine si devono misurare a partire da 3-4 settimane prima del parto previsto oppure ogni settimana a partire dalla 34^a settimana in pazienti instabili, per consentire un tempo sufficiente per una modifica del trattamento, in modo da aumentare la conta delle piastrine, se necessario (Cines 2017). Le donne in gravidanza senza sanguinamento e conte delle piastrine $>30 \times 10^9$ generalmente non richiedono il trattamento fino a quando il parto non è imminente (Gernsheimer 2013).

Il rischio che un neonato sviluppi la PTI è relativamente basso: L'1%-5% dei neonati sono nati con conte delle piastrine $<20 \times 10^9/L$ e fino al 5%-15% richiedono un trattamento. Il rischio di emorragia intracranica è molto basso a $<1\%$ (Cines 2017a).

Il trattamento viene avviato per il sanguinamento quando la conta delle piastrine è $< 20-30 \times 10^9/L$ per un parto vaginale o $< 50 \times 10^9/L$ per un taglio cesareo.

- Si raccomanda il prednisone orale giornaliero perché non attraversa la placenta in forma attiva
- In caso di fallimento del trattamento con corticosteroidi o se il suo uso è limitato, si può ricorrere a IVIg periodico.
- Uno studio retrospettivo di 235 gravidanze in 195 donne non ha rilevato differenze nelle conte delle piastrine materne al momento del parto tra corticosteroidi e IVIg; la risposta al trattamento è stata di ~ 40% (Sun 2016)

Il MMF deve essere evitato in gravidanza e nelle donne in età fertile a causa della sua nota teratogenicità (Gernsheimer 2013; Cooper 2017).

Tra le altre opzioni con potenziali benefici nel trattamento della PTI in gravidanza, vi sono:

- Acido E-amminocaproico: un complemento sicuro ed efficace prima e dopo il parto in donne affette da grave PTI (Gernsheimer 2013)

Tabella 8: Trattamenti raccomandati per la PTI durante la gravidanza

Trattamento di prima linea	Trattamento di seconda linea	Trattamenti da evitare
Corticosteroidi orali, IVIg	Terapia di combinazione con corticosteroidi e IVIg; splenectomia (secondo trimestre); risultati favorevoli con immunoglobulina anti-RhD, ciclosporina e rituximab, ma questi agenti non possono essere raccomandati abitualmente	MMF; azatioprina, ciclosporina A, dapstone; TPO-RA, campath-1H; alcaloidi della vinca; danazolo

Fonte: Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121:38-47; Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129:2829-2835

Implicazioni infermieristiche degli agenti comunemente usati nel trattamento della PTI

Il riconoscimento precoce degli effetti collaterali del trattamento può aiutare a diminuire la loro gravità. Vi è un buon numero di farmaci disponibili per trattare la PTI con meccanismi di azione diversi; l'intolleranza al farmaco

può richiedere un cambiamento dei farmaci. La titolazione e/o l'adeguamento delle dosi del farmaco possono anche contribuire a ridurre gli effetti collaterali.

[Consultare il Modulo 4 per ulteriori dettagli sulla gestione completa dei pazienti che ricevono il trattamento]

Tabella 9: Effetti collaterali associati alla somministrazione di corticosteroidi*

Effetto collaterale	Segni e sintomi
Sistema cardiovascolare	Edema, ipertensione, fibrillazione atriale
Dermatologici	Esantema acneiforme; assottigliamento della cute
Sistema endocrino	Iperglicemia indotta da steroidi; insufficienza surrenale; ipogonadismo
Sistema gastrointestinale	Ulcera gastrica o duodenale; dispepsia; flatulenza; alterazione del gusto; singhiozzo
Sistema immunitario	Leucocitosi; infezione
Sistema muscoloscheletrico	Debolezza/Atrofia muscolare prossimale; osteonecrosi; osteopenia od osteoporosi; crampi muscolari
Oftalmico	Visione annebbiata; cataratte
Psichiatrico	Alterazioni della personalità, alterazioni dell'umore; iperattività; compromissione della memoria
Cambiamenti nel benessere generale	Rossore o sudorazione; insonnia; effetto di „sfinimento” (affaticamento, debolezza) dopo la sospensione del trattamento
Cambiamenti nell'immagine del corpo	Aumento di peso; aumento dell'appetito; aspetto Cushingoide; irsutismo o alopecia
Soppressione surrenale	Debolezza, affaticamento, malessere; nausea, vomito, diarrea, anoressia/perdita di peso; dolore addominale; cefalea (di solito al mattino); febbre; mialgia, artralgia; sintomi psichiatrici
Iperglicemia, diabete	Livelli elevati di glucosio, postprandiale più che a digiuno

* Compreso desametasone, prednisone e prednisolone
Adattato da: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63

Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune

Tabella 10: Implicazioni per l'assistenza infermieristica di agenti comunemente usati nel trattamento della PTI

Farmaco	Implicazioni
Rituximab (Anti-CD20)	La correlazione diretta tra effetti avversi a lungo termine e il solo uso di rituximab non è stata stabilita; la dose ottimale per la PTI non è stata stabilita; a causa di un rischio di riattivazione virale, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening per l'epatite B prima della somministrazione; attenua la risposta ai vaccini per un massimo di 6 mesi; gli indicatori di risposta positiva sono: sesso femminile, <40 anni di età, periodo più breve tra la diagnosi e la somministrazione di rituximab
Agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA)	Le dosi possono essere titolate su o giù, in risposta alla conta delle piastrine e alle condizioni generali del paziente; possibilità di eccessivo calo delle piastrine dopo sospensione del farmaco; somministrazione associata a notevoli costi; l'aggiunta di un secondo agente (MMF o steroidi) può essere vantaggiosa; la commutazione di TPO-RA o la combinazione di due TPO-RA può essere vantaggiosa; non approvato come trattamento di prima linea in Europa
Eltrombopag	Ridurre la dose negli asiatici; eventuale interazione con statine ipocolesterolemizzanti
Immunoglobuline (IVIg)	Possono causare reazioni allergiche, cefalea, febbre, eruzioni cutanee; le vaccinazioni possono essere meno efficaci dopo l'esposizione all'IVIg
Azatioprina	Inizialmente spesso combinata con corticosteroidi, i corticosteroidi vengono poi ridotti gradualmente
Anti-D* (Immunoglobulina Rh [RhID])	Efficace solo nei pazienti Rh-positivi, con un test dell'antiglobulina diretto (DAT) negativo e non splenectomizzati; non consentito in alcuni paesi europei
Micofenolato mofetile (MMF)	Non deve essere assunto da donne in gravidanza o da donne in età fertile; non deve essere assunto con alcuni antiacidi; rischio di linfoma secondario; le vaccinazioni possono essere meno efficaci

*Non ampiamente approvato per l'uso nel trattamento della PTI
 Fonte: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017;42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98:371-377; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30; Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol* 2014; 52:16-24

Prospettive future

Sono allo studio diverse nuove terapie per la gestione della PTI, tra cui:

- Anticorpi mirati all'interazione di CD40-CD154 tra linfociti B e T
- Trattamenti mirati al recettore Fc e al recettore Fc neonatale
- Trattamenti mirati alla segnalazione a valle dopo il cross-linking dei recettori causato dal legame con gli anticorpi (Chinasi Syk)
- Nuovi agenti per aumentare la produzione di piastrine (nuovi agenti TRO-R e amifostina)

Sono necessari studi clinici per identificare i pazienti affetti da trombocitopenia più grave che possono essere gestiti in modo sicuro senza trattamento farmacologico (Arnold 2015)

Le future sperimentazioni sul trattamento della PTI dovrebbero possibilmente concentrarsi di più sulle manifestazioni di sanguinamento e sulla morbilità correlata, invece che correggere la conta delle piastrine: la conta delle piastrine è un punto finale surrogato con limitazioni e non necessariamente predice o definisce il

risultato clinico (Rodeghiero 2014)

A causa dell'invecchiamento della popolazione e di un aumentato rischio di PTI con l'aumentare dell'età, sono necessarie sperimentazioni cliniche che forniscano prove per le strategie di trattamento per i pazienti più anziani

È necessario un adeguato follow-up a lungo termine dei pazienti per determinare se la ricaduta viene veramente evitata o semplicemente ritardata (Neunert 2017)

In futuro, sarà necessario sviluppare terapie personalizzate che possano essere applicate a pazienti a più alto rischio di ricadute (Neunert 2017)

L'efficacia di rituximab sembra essere correlata agli anticorpi trovati sulle piastrine; l'esecuzione di analisi sugli anticorpi prima del trattamento può contribuire a personalizzare il trattamento stesso, indicando quei pazienti con anticorpi legati a piastrine e quindi un potenziale per una migliore risposta al rituximab (Porcelijn 2017)

Esistono controversie riguardo al trattamento ottimale di seconda linea nella PTI. Sono necessari studi futuri per confrontare l'efficacia, la sicurezza, l'impatto sul QdV e la convenienza delle opzioni di trattamento di seconda linea (Lakshmanan 2012)

Riferimenti

- Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015:237-242
- Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-217
- Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519
- Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017a; DOI 10.1182/blood-2017-05-781971
- Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F et al. Safety and efficacy of romiplostim in Splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2017; 102:1342-1351
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017b; 177:39-54
- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816-823
- Cuker A, Prak ET, Cines DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:395-404
- Elgebaly As, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 23(8):928-937
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):53-63
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121:38-47
- Hu MH, Yu YB, Huang YC, et al. Absolute lymphocyte count and risk of short-term infection in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2014; 93(6):1023-1029
- Kahn AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- Lakshmanan S, Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10:1988-1998
- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129:2829-2835
- Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *British Journal of Haematology* 2014; 166(6):929-935
- Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematology* 2016; 173:844-856
- Matzdorff A, Meyter O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41 (suppl 5):1-30
- Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol* 2011; 86:980-984
- Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Advances* 2017; 1(24):2295-2301
- Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:1547-1554
- Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study. *Acta Haematol* 2016; 135:162-171
- Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M et al. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood* 2017; 129:3389-3391
- Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015; 32:875-887
- Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-186
- Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? *Le Presse Medicale* 2014a; 43:e61-e67
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol* 2014b; 52:16-24

Modulo III: Trattamento della trombocitopenia immune

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386-2393

Sun D, Shehata N, Ye XY et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2016; 128:1329-1335

Taylor A, Neave L, Solanki S et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015; 171:625-630

Thai L, Mahevas M, Roudot-Thoraval F et al. Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP. *Blood* 2014; 124:232

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstetric Medicine* 2016; 9(1):15-20

I fatti in breve

- Il trattamento di combinazione con metilprednisolone e immunoglobulina endovenosa (IVIg) può essere efficace nel trattamento del sanguinamento
- La tossicità associata ai corticosteroidi sembra essere relativa sia alla dose media che alla durata cumulativa dell'uso
- Le reazioni all'infusione di rituximab possono essere ridotte al minimo con premedicazioni
- I pazienti che ricevono l'agonista del recettore della trombopoietina (TPO-RA) eltrombopag devono essere valutati per i rischi associati con i cambiamenti nella funzione epatica e i pazienti che ricevono eltrombopag o romiplostim devono essere valutati regolarmente per eventi tromboembolici. La riduzione al minimo dei transitori effetti collaterali che si verificano con la somministrazione di IVIg si può raggiungere rallentando la velocità di infusione, in particolare durante le prime due somministrazioni
- Per aiutare i pazienti ad affrontare meglio una diagnosi di PTI, verificare la comprensione del paziente della malattia, dissipare qualsiasi mito e correggere eventuali malintesi, fornire supporto e dirigere il paziente alle risorse di assistenza
- Una riduzione delle conte delle piastrine è stata associata a una minore qualità di vita relativa alla salute (HRQoL)

Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP

- A. Trattamento del sanguinamento acuto o pericoloso per la vita
- B. Gestione degli effetti collaterali del trattamento
 - a. Corticosteroidi
 - b. Rituximab
 - c. Agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA)
 - d. Altri agenti
- C. Fornire informazioni a pazienti e famiglie
- D. Raccomandazioni per aiutare i pazienti a vivere con la PTI: Considerazioni sulla qualità della vita

Introduzione: gestione completa del paziente affetto da PTI

La PTI è associata a uno stress fisico e psicosociale nelle persone colpite. Due ruoli chiave degli infermieri e di altri operatori sanitari per quanto riguarda la gestione dei pazienti affetti da PTI includono:

- fornire informazioni sulla PTI, sulle modalità di trattamento e sulla gestione degli effetti collaterali e
- fornire sostegno per aiutare sia i pazienti che le famiglie ad affrontare gli effetti fisiologici e psicologici della PTI

Trattamento del sanguinamento acuto o pericoloso per la vita

Si può consigliare di ricoverare in ospedale i pazienti se presentano

1. un sanguinamento interno o sanguinamento mucocutaneo profondo
2. la conta delle piastrine è scesa al di sotto di $10 \times 10^9/L$ con una anamnesi di significativo sanguinamento o di non conformità

3. una conta delle piastrine da 10 a $20 \times 10^9/L$ e non rispondono alla terapia (Cuker 2010)

Il trattamento del sanguinamento dipende spesso dallo stato del paziente prendendo maggiori precauzioni verso coloro che sono stati diagnosticati di recente: una strategia di osservazione e di attesa può essere adottata in quei pazienti che hanno avuto la PTI per un periodo più lungo.

Vi è qualche prova che la funzione piastrinica in pazienti affetti da sintomi di sanguinamento significativo può essere diversa da quella in pazienti affetti da conte delle piastrine similmente basse, ma senza sanguinamento (Middelburg 2016). Tra le sedi di sanguinamento potenzialmente pericoloso per la vita con una conta delle piastrine $<30 \times 10^9/L$, vi sono:

- intracranico
- gastrointestinale
- genitorinario
- ginecologico
- epistassi (Boral 2016)

Raccomandazioni per il trattamento e la gestione del sanguinamento:

Trattamento di combinazione come metilprednisolone e.v. ad alto dosaggio (da 500 mg a 1 g/die $\times 3$) + IVIg 1 g/kg nei giorni 1 ± 2 (Arnold 2015)

Trasfusioni di piastrine in presenza di sanguinamento pericoloso per la vita, con o senza IVIg (Boral 2016)

Acido tranexamico come trattamento adiuvante; utile per le emorragie delle mucose orali, menorragia, prima degli interventi dentali (Cooper 2017; Matzdorff 2018)

Terapia ormonale in presenza di considerevole emorragia vaginale (Cooper 2017)

Gestione degli effetti collaterali dei corticosteroidi

I corticosteroidi, da soli o in combinazione con immunoglobulina endovenosa (IVIg), sono la terapia di prima linea usata più comunemente (Lakshmanan 2012). Poiché l'uso a lungo termine di corticosteroidi porta a effetti collaterali significativi che possono superare

qualsiasi beneficio, questi agenti sono di solito prescritti come trattamento a breve termine (da 3 a 4 settimane). Le tossicità dei corticosteroidi sembrano essere relative sia alla dose media che alla durata cumulativa dell'uso (Liu 2013). La dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente piuttosto che sospesa. [Consultare il Modulo 3, Tabella 9 per dettagli sugli effetti collaterali dei corticosteroidi].

Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP

Tabella 1: Gestione degli effetti collaterali precoci e tardivi dei corticosteroidi

Effetto collaterale	Note	Gestione
Rischio di infezione	Aumentata suscettibilità alle infezioni micotiche e virali invasive	Fornire informazioni sui segni/sintomi di infezione, chi contattare in caso di infezione
Rossore/Sudorazione		Uso di panni freddi/impacchi di ghiaccio, abbigliamento a strati, mantenersi idratati
Affaticamento		Di conseguenza, consigliare al paziente di adeguare le proprie attività al proprio grado di affaticamento
Alterazioni della personalità Sbalzi di umore Disturbi del sonno	Esordio precoce	Fornire ai pazienti/familiari consulenza e istruzione per quanto riguarda la possibilità di sbalzi di umore che possono essere gravi; somministrazione di corticosteroidi di mattina invece che di sera, riduzione della dose
Osteoporosi, fratture		Scansione basale delle ossa se a rischio o se è prescritto il trattamento a lungo termine (>6 mesi); integratori di calcio; esercizio fisico, esposizione giornaliera alla luce del sole (aumentare l'assorbimento della vitamina D)
Aumento di peso		Valutazione dell'assunzione alimentare; incoraggiare l'attività fisica
Miopia	Più comune in dosi di ≥ 10 mg/die	Sospensione/Riduzione del farmaco
Edema		Lieve: Restrizione dell'assunzione di sale, sollevare gli arti, calze a compressione elastica, aumentare l'attività fisica Moderato/Grave: Diuretici
Assottigliamento dei capelli, alopecia; irsutismo		Fornire informazioni su eventuali cambiamenti nei capelli, evitare trattamenti per capelli e acconciature eccessivi
Ulcere gastriche, dispepsia	Aumenti del rischio con l'uso concomitante di FANS	Consigliare al paziente di assumere steroidi con il cibo al mattino, evitare cibi grassi, fritti, altamente acidi; sollevare la testata del letto se la dispepsia si verifica di notte; profilassi con antiacidi, inibitori dei recettori H ₂ , inibitori della pompa protonica
Esantemi acneiformi		Lieve: Lavare il viso due volte al giorno con un esfoliante, tenere pulite le zone colpite Moderato/Grave (papule cistiche o infette): Trattamento farmacologico topico
Cataratte, glaucoma	Le cataratte sono una complicazione tardiva; danni ai nervi dovuti a una maggiore pressione intraoculare spesso permanente	Controlli per i pazienti a rischio (anamnesi personale/familiare di glaucoma, diabete, miopia, malattia del tessuto connettivo)
Elevati livelli di zucchero nel sangue		Consigliare al paziente di sottoporsi a un monitoraggio regolare dello zucchero nel sangue; fornire informazioni sui sintomi di iperglicemia
Iperglicemia	Si verifica entro qualche ora dall'esposizione al farmaco; generalmente migliora con le riduzioni delle dosi e scompare con la sospensione del farmaco	Lieve: consulenza nutrizionale per evitare carboidrati/zuccheri semplici; perdita di peso; aumento dell'esercizio fisico Moderato: effettuare un attento monitoraggio del glucosio, se necessario, iniziare gli agenti ipoglicemizzanti orali Grave: valutare l'uso di corticosteroidi, se necessario iniziare l'insulina
Assottigliamento della cute Compromissione della cicatrizzazione della ferita		Proteggere la cute da contusioni/lesioni indossando maniche lunghe, cautela con le attività; pulizia delle lacerazioni della cute con acqua sterile
Soppressione surrenale	I sintomi possono essere riscontrati per la prima volta dopo stress fisiologico	Prestare attenzione all'insorgenza dei sintomi in seguito a malattie, interventi chirurgici o lesioni
Malattia cardiovascolare Dislipidemia	Maggiore rischio con dosi $\geq 7,5$ mg/die	Valutare i fattori di rischio cardiovascolare; monitoraggio regolare dei livelli di lipidi

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei

Adattato da: Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nursing 2008; 12(3):53-63; Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30; Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nurs 2013; 17: 654-666

Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP

Effetto collaterale	Gestione
Ipgammaglobulinemia	Si verifica con decorsi multipli; monitorare i livelli di immunoglobuline sieriche prima e periodicamente dopo la somministrazione di rituximab
Reazioni alle infusioni (eruzione cutanea, orticarioide, febbre, mialgia, cefalea, vomito, ipertensione transitoria)	Premedicazione con antistaminici e antipiretici 30 minuti prima della somministrazione; idratazione adeguata; monitorare gli elettroliti e la funzionalità renale
Infezione	Controindicato in pazienti affetti da epatite B nota; vaccinazione suggerita contro l'influenza stagionale, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae prima di iniziare il trattamento
Tumori maligni secondari	Informare riguardo al verificarsi di possibili casi di tumori maligni secondari; incoraggiare valutazioni regolari di follow-up
Embolia polmonare	Avvisare il paziente di segni e sintomi (inspiegabile dispnea, respirazione difficoltosa, dolore al petto, tosse, tosse ematica); fornire i recapiti di emergenza
Polmonite	Avvisare il paziente di segni e sintomi (dispnea, tosse)
Emorragia del sistema nervoso centrale	I sintomi variano a seconda dell'ubicazione e della quantità di sanguinamento; possono includere cefalea, debolezza, confusione; avvisare il paziente di segnalare qualsiasi sintomo

Adattato da: Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. Am J Hematol 2018; 93:816-823

Effetto collaterale	Gestione
Eltrombopag (somministrazione per via orale)	
Aumenti delle ALT	Test basale degli enzimi epatici, monitoraggio durante tutto il trattamento, monitoraggio più attento nei pazienti con fattori di rischio noti; esame oculare con follow-up regolare; regolare valutazione e revisione della dose e della somministrazione
Cefalea, rinfaringite, infezione delle vie respiratorie superiori	Valutare e gestire i sintomi individualmente; informare il paziente riguardo a eventuali sintomi e fornire strategie di gestione individualizzate
Formazione di cataratta (potenziale)	Consigliare al paziente di effettuare regolarmente l'esame oculistico
Entrambi gli agenti	
Formazione di reticolina nel midollo osseo, rischio di fibrosi del midollo osseo	Monitorare l'esame emocromocitometrico con differenziale; strisci di sangue periodici; Sospendere il trattamento se si manifestano gravi alterazioni della morfologia cellulare o se i livelli delle piastrine aumentano eccessivamente
Aumento del rischio di tromboembolismo	Valutare il paziente per i rischi associati a eventi tromboembolici; informarlo sui rischi e sui sintomi di embolia e consigliare di consultare immediatamente il medico in caso di comparsa di sintomi; prestare attenzione nella somministrazione ai pazienti con anamnesi di patologie cardiache/stent cardiaci, un più attento monitoraggio in pazienti con ≥ 1 fattore di rischio
Romiplostim (iniezione sottocutanea)	
Cefalea, affaticamento, epistassi, artralgia, capogiri	Somministrare paracetamolo se necessario, evitare aspirina/FANS in quanto questi possono interferire con la funzione piastrinica
Reazioni da ipersensibilità	Avvisare il paziente della possibilità che si verifichi; somministrare le premedicazioni, se necessario
Infezioni delle alte vie respiratorie	Avvisare il paziente della possibilità di questo effetto collaterale; consigliare di evitare le persone con infezione nota, fare attenzione a non diffondere l'infezione ad altri

ALT, alanina amminotransferasi; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei
 Fonte: Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113:2161-217; Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707; Eltrombopag Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc>; Romiplostim Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc>

Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP

Tabella 4: Gestione degli effetti collaterali comuni di altri agenti utilizzati per il trattamento della PTI

Agente	Effetti collaterali	Gestione
Immunoglobulina Anti-D (Rh [RHlg])*	Cefalea, febbre, brividi, nausea, vomito; coagulazione intravascolare disseminata (rara); emolisi intravascolare (rara); insufficienza della funzione renale (rara)	Somministrare paracetamolo se necessario
Azatioprina	Debolezza, sudorazione, aumenti delle transaminasi (generalmente bassa/lieve incidenza); neutropenia, pancreatite	Monitorare i segni/sintomi dell'infezione; informare il paziente di prestare attenzione alla prevenzione e al riconoscimento dell'infezione; monitorare la conta dei leucociti; monitorare i livelli degli enzimi epatici
Ciclosporina A	Aumento della creatinina sierica, ipertensione, affaticamento, parestesie, iperplasia gengivale, mialgia, dispepsia, ipertricosi, tremore (moderato ma transitorio); insufficienza renale; ipertensione	Non deve essere somministrato a pazienti affetti da insufficienza renale nota, cautela nella somministrazione ai pazienti anziani
Ciclofosfamide*	Soppressione del midollo osseo; cancro della vescica e leucemia secondaria (rara)	Monitorare i segni/sintomi dell'infezione; informare il paziente di prestare attenzione alla prevenzione e al riconoscimento dell'infezione; controllare le conte ematiche
Danazolo*	Anomalie della funzionalità epatica; aumento di peso, mialgia, perdita di capelli; acne; colesterolo alto; transaminite	Monitorare la funzionalità epatica con somministrazione a lungo termine
Dapsone	Distensione addominale, anoressia, nausea, metaemoglobinuria, anemia emolitica in pazienti affetti da deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (raro e curabile/reversibile); eruzione cutanea (grave)	Cautela nella somministrazione ai pazienti dei paesi mediterranei (africani)
Idrossiclorochina*	Effetti multipli sul sistema immunitario	Monitorare i segni/sintomi dell'infezione; informare il paziente di prestare attenzione alla prevenzione e al riconoscimento dell'infezione
Immunoglobuline (IVIg)	Cefalee (lieve); rossore, febbre, brividi, affaticamento, nausea, diarrea, alterazioni della pressione arteriosa, tachicardia (tutte transitorie), neutropenia; insufficienza renale; meningite asettica; trombosi; reazioni anafilattiche in pazienti affetti da deficit di IgA (raro)	Effetti collaterali transitori: bassa velocità di infusione, in particolare le prime due somministrazioni di IVIg; informare il paziente riguardo alle possibili reazioni anafilattiche e consigliare di avvisare il personale sanitario nel caso in cui si verificano
Micofenolato mofetile* (MMF)	Gastrointestinale (nausea, inappetenza, diarrea, vomito); rischio di infezione (infezioni batteriche, micotiche, protozoiche e virali nuove o riattivate, incluse le infezioni opportunistiche); cefalea (può limitare la dose); tumori maligni secondari	Monitorare i segni/sintomi dell'infezione; informare il paziente di prestare attenzione alla prevenzione e al riconoscimento dell'infezione

*Non ampiamente approvato per l'uso nella PTI; uso e dosi basate sui singoli ambulatori dei centri di trattamento

Fonte: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763; Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017;98:371-377; Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30

Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP

Fornire informazioni a pazienti e famiglie

Gli infermieri e gli altri operatori sanitari svolgono un ruolo importante nell'informare i pazienti e i loro familiari riguardo alla PTI, a come può influenzare lo

stile di vita e le relazioni, alle opzioni di trattamento, compresi i benefici, gli effetti collaterali, il dosaggio, le vie di somministrazione e la durata, e a come i pazienti possono gestire il trattamento e gli effetti collaterali della malattia.

Tabella 5: Misure educative per aiutare i pazienti a vivere meglio con la PTI

Argomento	Punti chiave dell'formativa
Diagnosi	Fornire una panoramica generale della PTI (fisiopatologia, decorso della malattia) Verificare la comprensione del paziente della PTI, dissipare miti/correggere convinzioni errate Fornire informazioni sulla motivazione e l'interpretazione dei test diagnostici Discutere i possibili cambiamenti nello stile di vita, la necessità di fornire un ambiente sicuro, svolgere attività in modo sicuro per evitare/prevenire lesioni Presentare e discutere le risorse disponibili per assistere i pazienti/familiari con supporto psicosociale e meccanismi di adattamento [consultare le Risorse]
Trattamento	Discutere di medicinali: dose, programma, meccanismo d'azione, effetti collaterali, precauzioni, interazioni farmacologiche Verificare la comprensione da parte del paziente/di chi presta le cure delle informazioni fornite sui farmaci Fornire informazioni su chi contattare nel caso in cui accade un evento avverso al paziente
Affaticamento	Spiegare le possibili cause come la somministrazione di corticosteroidi Incoraggiare una regolare attività fisica come lo yoga Consigliare al paziente di pianificare e dare priorità alle attività quotidiane Consigliare al paziente di dormire e riposare a sufficienza Possibile riferimento alla terapia fisica
Sanguinamento	Ridurre il rischio di sanguinamento quando si svolgono attività [vedere la Tabella 6] Dimostrare i modi per applicare pressione alle sedi di sanguinamento o rallentare/interrompere il sanguinamento applicando ghiaccio alla zona di sanguinamento Consigliare al paziente di portare con sé l'acido aminocaproico o l'acido tranexamico per contribuire a prevenire e ridurre il sanguinamento Tenere a portata di mano i trattamenti per l'epistassi da banco Rendere il paziente consapevole della necessità di frequenti prelievi di sangue e analisi di laboratorio per monitorare la conta delle piastrine Fornire informazioni su dispositivi di assistenza per ridurre al minimo i traumi e il rischio di contusioni se i pazienti rischiano cadute

Adattato da: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nurs 2013; 17: 654-666

Raccomandazioni per aiutare i pazienti a vivere meglio con la PTI: considerazioni sulla qualità della vita

La PTI ha un effetto non solo sullo stato fisico del paziente, ma anche sul suo benessere generale. Oltre alle manifestazioni cliniche di sanguinamento, alcuni pazienti sentono sono soggetti ad affaticamento invalidante, paura di sanguinamento, restrizione nelle loro attività di vita quotidiana, interruzione delle attività professionali e ricreative, e a una riduzione della qualità di vita (McMillan 2008). In realtà, la qualità di vita nei pazienti affetti da PTI è peggiore che nella popolazione generale e può, per alcuni, essere peggiore della qualità di vita riportata in

pazienti affetti da malattie croniche come ipertensione, artrite o alcuni tipi di cancro (McMillan 2008).

Una riduzione delle conte delle piastrine è stata associata a una minore qualità di vita relativa alla salute (HRQoL) (Mathias 2007). Uno dei trattamenti più recenti per la PTI, romiplostim, è stato associato a una qualità di vita migliorata rispetto al trattamento standard (Kuter 2010).

Gli infermieri e gli altri operatori sanitari possono aiutare i pazienti e i loro familiari ad affrontare gli effetti fisiologici e psicologici della PTI fornendo supporto in termini di ascolto attivo e di domande, fornendo informazioni e raccomandando risorse adeguate [consultare la sezione Risorse].

Modulo IV: Gestione completa del paziente affetto da ITP

Tabella 6: Raccomandazioni per aiutare i pazienti a vivere meglio con la PTI

Argomento	Raccomandazione
Assunzione di medicinali non PTI	Evitare medicinali che possono potenzialmente influenzare la conta delle piastrine (agenti anticoagulanti, agenti antinfiammatori, inibitori dell'aggregazione piastrinica); monitorare attentamente i pazienti che necessitano di anticoagulanti per la gestione di altre condizioni mediche Usare medicinali contenenti paracetamolo per il dolore e la febbre
Relazioni sessuali	Non sono limitate, si deve prestare attenzione se la conta delle piastrine è bassa e/o il paziente ha un sanguinamento attivo
Attività fisiche	Evitare qualsiasi attività ad alto rischio di lesioni (sport da combattimento e da contatto); indossare guanti quando si lavora con coltelli o altri strumenti e per il giardinaggio; indossare indumenti protettivi (caschi, ginocchiere, paragoniti o supporti per polsi)
Igiene personale	Utilizzare uno spazzolino da denti morbido; evitare il filo interdentale con sanguinamento orale; sottoporsi a regolari visite di valutazione della salute dentale; utilizzare un rasoio elettrico; evitare la costipazione, non utilizzare supposte o clisteri
Viaggi	Viaggio aereo: effettuare gli esercizi raccomandati in volo per prevenire la trombosi venosa profonda, indossare calze a compressione, evitare alcol e bere molta acqua
Altre	Indossare un braccialetto di segnalazione/identificazione medica; portare un documento di identità/assistenza sanitaria con le informazioni sulla PTI

Adattato da: Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. Clin J Onc Nurs 2013; 17: 654-666

Tabella 7: Conte delle piastrine suggerite per le procedure mediche*

Procedura	Conta delle piastrine
Procedure minimamente invasive*	Generalmente, la conta delle piastrine non è un buon indicatore del sanguinamento; la trasfusione di piastrine profilattica non è raccomandata con conta delle piastrine $>30 \times 10^9/L$
Pulizia dentale	$>20-30 \times 10^9/L$
Estrazione dentaria (semplice)	$>30 \times 10^9/L$
Piccolo intervento chirurgico	$>50 \times 10^9/L$
Operazione importante	$>80 \times 10^9/L$

*Comprende: biopsie epatiche e renali, puntura lombare, posizionamento della linea centrale, broncoscopia, endoscopie gastrointestinali, toracentesi e paracentesi

Fonte: Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. Pathol Lab Med Open J 2016; 1:21-31; Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Tabella 8: Fattori relativi alla malattia con possibile effetto sulla qualità della vita

Sintomi non emorragici associati alla PTI: deficit cognitivo, affaticamento, debolezza, depressione
Aumento del rischio di infezione
Natura lunga e cronica del trattamento
Effetti collaterali del trattamento, in particolare quelli relativi ai corticosteroidi
Stigmatizzazione sociale da ematomi visibili
Aumento dei rischi nel trattamento delle comorbilità (ovvero l'aumento del rischio di sanguinamento dalla terapia anticoagulante)
Tempo richiesto per visite mediche, terapia, ricoveri ospedalieri
Possibile riduzione della produttività
Costi della terapia
Cambiamenti/Limitazioni relative alla malattia nello stile di vita, attività ricreative, viaggi

Fonte: Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(suppl 5):1-30

Riferimenti

- Boral LI, Monohan GP, Moirangthem V. Overview of adult immune thrombocytopenia. *Pathol Lab Med Open J* 2016; 1:21-31
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113:2161-217
- Catala-Lopez F, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clinica* 2015; 145:511-519
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: challenges and best practices. *Am J Hematol* 2018; 93:816-823
- Cuker A, Cines DB. Immune Thrombocytopenia. *ASH Education Book* 2010; 2010:377-384
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus Statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):53-63
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2013; 9:30
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol* 2017; 98:371–377
- Mathias SD, Bussel JB, George JN et al. A disease-specific measure of health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: psychometric testing in an open-label clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29:950-962
- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30
- McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83: 150–154.
- Middelburg RA, Carbaat-Ham JC, Hesam H et al. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk. *Hematology* 2016; 21:549-551
- Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Healthrelated quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2767– 76
- Winkeljohn D. Diagnosis, treatment and management of immune thrombocytopenia. *Clin J Onc Nrsng* 2013; 17: 654-666
- Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic-persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-748707

I fatti in breve

- Generalmente, i bambini non richiedono il trattamento per la trombocitopenia immune (PTI) a meno che non abbiano sanguinamento attivo; nella maggior parte dei casi la PTI si risolve spontaneamente
- L'incidenza di PTI nei bambini è bassa con un basso rischio di sanguinamento intracranico e un rischio del 20% circa di sanguinamento grave.
- Diverse direttive di assistenza sanitaria professionale raccomandano un trattamento farmacologico basato su sanguinamento e osservazione (senza somministrazione di farmaci) in bambini di nuova diagnosi senza grave sanguinamento
- Il dilemma riscontrato nel trattamento dei bambini è la variazione della tendenza al sanguinamento tra i pazienti nonostante le conte delle piastrine analogamente basse
- I corticosteroidi sono spesso raccomandati come trattamento di prima linea nei bambini
- Il trattamento prolungato con corticosteroidi può avere effetti collaterali a lungo termine, come la soppressione della crescita e l'osteoporosi.
- L'IVIg è usata frequentemente per la gestione del sanguinamento nei bambini
- La diagnosi di PTI può avere un impatto significativo sulla qualità della vita relativa alla salute (HRQoL) nei bambini e nei loro familiari

Modulo V: Trombocitopenia immune nei bambini

- A. Introduzione: PTI nei bambini
- B. Fisiopatologia e incidenza
- C. Presentazione clinica
- D. Diagnosi e diagnosi differenziale
- E. Conseguenze delle manifestazioni cliniche della PTI—Rischio di sanguinamento
- F. Trattamento
 - 1. Trattamento di prima linea
 - 2. Trattamento di seconda linea
 - 3. Trattamento della malattia cronica
 - 4. Trattamento del sanguinamento
- G. Gestione degli effetti collaterali del trattamento
 - 1. Gestione degli effetti collaterali comuni dei corticosteroidi
 - 2. Gestione degli effetti collaterali comuni degli agonisti dei recettori della trombopoietina
- H. Indicatori della remissione della malattia
- I. Qualità di vita relativa alla salute
- J. Prospettive future

Introduzione: trombocitopenia immune nei bambini

La trombocitopenia immune (PTI) è di solito una malattia acuta che si risolve automaticamente nei bambini e solo il 20% - 25% dei bambini svilupperà una malattia cronica (una conta delle piastrine $<100 \times 10^9/L$ che dura per più di 12 mesi) (Rodeghiero 2009). Nonostante la natura piuttosto lieve e transitoria della PTI nella maggior parte dei bambini, la diagnosi, le contusioni significative (ecchimosi), il sanguinamento e le limitazioni nelle attività scolastiche e sportive possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita relativa alla salute (HRQoL) per il paziente e i familiari (Cooper, 2017; Yacovich 2013).

Fisiopatologia e incidenza

La PTI nei bambini è tipicamente preceduta da una malattia febbrile e si presume sia innescata da un'infezione virale acuta o dopo l'immunizzazione. L'incidenza della PTI nei bambini e negli adolescenti è di 0,2-0,7 nuovi casi ogni 10.000 casi all'anno (Provan 2015).

- Studi provenienti da Germania, Regno Unito e Scandinavia stimano che l'incidenza di PTI nei bambini sia compresa tra 2,2 e 5,3 per 10.000 casi in quei paesi (Mathias 2016)
- Circa 5.000 nuovi casi di PTI pediatrica vengono diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti (Segal 2006)

Laddove la PTI è spesso una malattia cronica negli adulti, il 70-80% dei casi pediatrici si risolvono spontaneamente entro 6 mesi

- La PTI persiste in forma cronica nel restante 20% circa, che è definito come una conta delle piastrine $<100.000 \times 10^9/L$ che dura per più di 12 mesi (Rodeghiero 2009)

[Consultare il Modulo 1 per ulteriori dettagli sulla fisiopatologia della PTI]

Presentazione clinica

La PTI nei bambini piccoli di solito presenta sintomi di sanguinamento acuto, che si verificano spesso dopo un'infezione (Matzdorff 2018)

- L'epistassi è il sintomo iniziale più comune seguito da sanguinamento cutaneo e lieve sanguinamento delle mucose.
- L'incidenza di sanguinamento intracranico nei bambini è molto bassa, intorno al $<1\%$ (Cooper 2017)

[Consultare il Modulo 2 per ulteriori dettagli sulla presentazione clinica]

Diagnosi e diagnosi differenziale

Altre forme di trombocitopenia potrebbero imitare la PTI e la PTI secondaria, in particolare quando la riduzione delle piastrine è l'unico risultato di laboratorio. È importante escludere la leucemia linfocitica acuta e l'insufficienza midollare primaria come causa di sanguinamento, contusioni e porpora.

L'esame obiettivo del paziente include la valutazione delle potenziali sedi di sanguinamento (cutaneo e mucoso) e l'identificazione dei segni indicativi di PTI secondaria o di altre patologie.

Tra gli studi di laboratorio, vi sono:

- Esame emocromocitometrico (CBC) (noto come emocromo completo [FBC] in alcuni paesi), volume piastrinico medio, striscio di sangue periferico, conta delle piastrine reticolata (determina la causa della PTI come soppressione del midollo osseo o distruzione delle piastrine)

[Consultare il Modulo 2 per ulteriori dettagli sulla diagnosi e sulle procedure diagnostiche]

Conseguenze delle manifestazioni cliniche della PTI: rischio di sanguinamento

Il rischio di sanguinamento intracranico o emorragia in bambini affetti da PTI di nuova diagnosi o cronica, come riportato in una revisione sistematica, è stato dello 0,4% e il rischio di sanguinamento grave è stato del 20% (Neunert 2015).

Tra gli indicatori di sanguinamento grave, vi sono:

- Trombocitopenia grave (conta delle piastrine $<10-20 \times 10^9/L$)
- PTI di nuova diagnosi
- Lieve sanguinamento precedente (Neunert 2015)

Trattamento della PTI nei bambini: panoramica

Vi è una grande disparità riguardo a quando trattare la PTI nei bambini e quali agenti dovrebbero essere utilizzati. Tuttavia, alla luce della rarità del sanguinamento grave, l'assenza di evidenza che il trattamento prevenga il sanguinamento grave e i costi e le tossicità noti del trattamento, la sola osservazione è spesso raccomandata in bambini asintomatici o minimamente sintomatici con PTI di nuova diagnosi, indipendentemente dalla conta delle piastrine (Cuker 2016).

Modulo V: Trombocitopenia immune nei bambini

Le situazioni individuali, come l'età, la predisposizione alle lesioni, l'ansia dei genitori, la vicinanza al centro medico o la condizione psicosociale devono essere prese in considerazione quando si prendono decisioni su quando iniziare il trattamento.

Lo scopo del trattamento, se necessario, è quello di aumentare rapidamente la conta delle piastrine riducendo al minimo il potenziale di eventi avversi.

Le direttive del Regno Unito (Granger 2012), la Società americana di ematologia (ASH) (Neunert 2011) e un Gruppo di lavoro internazionale (Rodeghiero 2013) raccomandano un trattamento farmacologico basato sul sanguinamento e l'osservazione senza terapia farmacologica in pazienti di nuova diagnosi senza sanguinamento grave.

- Nonostante queste raccomandazioni, molti centri trattano regolarmente i bambini quando le conte delle piastrine scende al di sotto di $<20 \times 10^9/L$
- Al contrario, in uno studio, la sola osservazione è stata utilizzata nel 71% dei casi pediatrici di PTI di nuova diagnosi; la presenza di trombocitopenia e contusioni è stata la ragione principale per iniziare il trattamento (Schultz 2014)
- In tale studio, la sola osservazione non ha portato a un aumento del trattamento successivo o a un aumento dei sintomi di sanguinamento ritardato (Schultz 2014)

Il dilemma riscontrato nel trattamento dei bambini è la grande variazione nella tendenza al sanguinamento tra i pazienti, nonostante le basse conte delle piastrine (2015)

[Consultare il Modulo 3 per informazioni dettagliate sui tipi di trattamento e il Modulo 4 per informazioni dettagliate sulla gestione dei pazienti affetti da PTI]

Trattamento di prima linea

Tra le raccomandazioni per il trattamento di prima linea nei pazienti pediatrici, vi sono:

- Corticosteroidi, immunoglobulina endovenosa (IVIg) o anti-D, agenti immunosoppressivi (rituximab) o agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA)

- Il MMF a basse dosi può essere vantaggioso (Cooper 2017)
- Il Rituximab può giovare ai bambini che non rispondono agli steroidi o che necessitano di alte dosi di steroidi (Grace 2018)

Trattamento di seconda linea

Le indicazioni, i tempi e la scelta del trattamento di seconda linea, se necessario, sono complessi e molto variabili (Neunert 2008)

I fattori identificati dai medici come importanti nella scelta del trattamento di seconda linea sono:

- età preferenziale del paziente/genitore
- effetti collaterali relativi al trattamento
- tossicità a lungo termine
- facilità di somministrazione
- possibilità di remissione
- efficacia percepita (Grace 2018)

Tra le opzioni per il trattamento di seconda linea nei bambini, vi sono:

- Rituximab
- agenti immunosoppressivi per via orale
- agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA)
- agenti immunomodulatori
- trattamenti di prima linea intermittenti (ad es. IVIg o corticosteroidi)
- splenectomia (Grace 2018; Kim 2017)

Tuttavia, non vi sono dati clinici a sostegno della selezione del trattamento "migliore" di seconda linea nei pazienti pediatrici con PTI.

Uno studio di coorte prospettico, osservazionale e longitudinale dei medici curanti ha identificato le loro preferenze per i trattamenti individuali di seconda linea e le loro ragioni per preferire questi trattamenti.

Trattamento	Motivo preferito*
Rituximab	Possibilità di remissione a lungo termine; preferenza del paziente/genitore; comodità del medico; minima tossicità a lungo termine; profilo degli effetti collaterali
Immunosoppressione per via orale	Facilità di somministrazione; minima tossicità a lungo termine; comodità del medico; profilo degli effetti collaterali; conformità prevista; preferenza del paziente/genitore
Romiplostim	Profilo degli effetti collaterali; efficacia percepita; preferenza del paziente/genitore; comodità del medico; minima tossicità a lungo termine; conformità prevista
Eltrombopag	Facilità di somministrazione; profilo degli effetti collaterali, minima tossicità a lungo termine; preferenza del paziente/genitore; conformità prevista

*Preferenze con risposta > 40%
Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. Am J Hematology 2018; 93:882-888

Modulo V: Trombocitopenia immune nei bambini

Trattamento della malattia cronica

La PTI cronica è stata definita come malattia che persiste per più di 12 mesi dalla diagnosi (Rodeghiero 2009). A causa del basso rischio di sanguinamento nei bambini, anche nel contesto di grave trombocitopenia persistente o cronica, l'osservazione piuttosto che il trattamento può essere appropriata in casi asintomatici o minimamente sintomatici (Cuker 2016).

Una percentuale dei bambini che sviluppano la PTI cronica, tuttavia, presenta sintomi di sanguinamento significativi o rischio di sanguinamento che richiede il proseguimento della terapia

Non vi è consenso sul trattamento della PTI cronica nei bambini. Tra le opzioni terapeutiche, vi sono:

- rituximab, agenti immunosoppressivi per via orale, agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA) e splenectomia

In uno studio clinico, l'eltrombopag ha migliorato le conte delle piastrine ($\geq 50 \times 10^9/L$), ha ridotto la gravità del sanguinamento e ha ridotto o consentito la sospensione dei trattamenti concomitanti per la PTI (Kim 2017)

Dose iniziale consigliata di eltrombopag:

- 25 mg/die in bambini da 1 a 6 anni di età
- 50 mg/die in bambini di >6 anni di età
- Riduzione del 50% della dose iniziale per i pazienti di discendenza asiatica orientale (Kim 2017)

In uno studio di fase 3 in doppio cieco, romiplostim ha indotto un'alta velocità di risposta piastrinica senza nuovi segnali di sicurezza nei bambini affetti da PTI cronica (Tarantino 2016)

- In questo studio, la dose settimanale di romiplostim è stata adeguata da 1 $\mu g/kg$ a 10 $\mu g/kg$ per raggiungere conte di riferimento delle piastrine comprese tra 50 e $200 \times 10^9/L$ (Tarantino 2016)
- Nell'arco di 6 anni, >90% dei bambini nello studio ha raggiunto una risposta piastrinica, la maggior parte dei quali ha risposto $\geq 75\%$ delle volte ricevendo al contempo una dose settimanale media di 4,8 $\mu g/kg$ (Tarantino 2016)

Trattamento del sanguinamento

La maggior parte dei bambini presenta solo un lieve sanguinamento sotto forma di contusioni e petecchie; il rischio di grave emorragia è relativo alla durata della trombocitopenia marcata ed è molto variabile (Neunert 2015).

Uno studio descrittivo, un po' più vecchio, sugli eventi di sanguinamento nei bambini ha dimostrato che le trasfusioni di piastrine erano relativamente rare. La gestione del sanguinamento implicava più comunemente la somministrazione di steroidi e IVIG (Neunert 2013). I concentrati piastrinici possono essere trasfusi per il sanguinamento molto abbondante (Matzdorff 2018).

L'eltrombopag può essere usato per trattare il grave sanguinamento refrattario al momento della presentazione (Kim 2017).

Gestione degli effetti collaterali del trattamento

Effetti collaterali	Note	Gestione
Soppressione della crescita	Desametasone e betametasone associati a un ritardo della crescita e della pubertà, il prednisolone presenta un rischio minore	Monitorare la crescita ogni 6 mesi e tracciare la curva di crescita
Soppressione surrenale	Causa più comune di insufficienza surrenale nei bambini; sintomi non specifici ed esposizione a stress fisiologico possono provocare una crisi surrenale	Tra i sintomi della crisi surrenale, vi sono: ipotensione, shock, diminuzione della coscienza, letargia, ipoglicemia inspiegabile, crisi convulsive, morte; interrompere l'assunzione di corticosteroidi
Iperglicemia, diabete		Monitorare attentamente il glucosio plasmatico a digiuno; informare i pazienti/genitori sui segni e sintomi dell'iperglicemia
Sindrome di Cushing	Tra le caratteristiche distintive, vi sono: mancanza di crescita o la decelerazione associata ad aumento di peso, pletora facciale, aumento della peluria facciale, viso rotondo, diabete	Riduzione graduale della dose di corticosteroidi
Osteoporosi	Può portare a un aumentato rischio di fratture ossee	Eseguire test seriali sulla densità minerale ossea per valutare il rischio; valutare l'assunzione di calcio e vitamina D, il dolore dorsale, l'attività fisica con un uso a lungo termine; incoraggiare un'alimentazione corretta, il mantenimento del peso sano, la regolare attività fisica

Fonte: Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma & Clin Immunol 2013; 9:30

Modulo V: Trombocitopenia immune nei bambini

Tabella 2: Gestione degli effetti collaterali comuni degli agonisti della trombopoietina

Effetti collaterali	Note	Gestione
Eltrombopag (somministrazione per via orale)		
Cefalea, infezione del tratto respiratorio superiore, rinofaringite, diarrea, transaminite	Molto comune	Valutare e gestire i sintomi individualmente; informare genitori/pazienti riguardo a eventuali sintomi e fornire strategie di gestione individualizzate
Rischio di tossicità epatica grave e potenzialmente pericolosa per la vita	Lieve tossicità epatica riportata nelle sperimentazioni pediatriche; correzione dopo la sospensione dei farmaci Avvertenza nera sulla scatola per il rischio di tossicità epatica grave/pericolosa per la vita	Completamento dei test per i livelli di funzionalità epatica e bilirubina prima dell'inizio del trattamento, ripetere i test ogni mese
Formazione di cataratta (potenziale)	Dati clinici non conclusivi a sostegno di un maggiore rischio di sviluppo/progressione della cataratta nei bambini	Screening e visite oculistiche di follow-up in bambini affetti da esposizione significativa ai corticosteroidi
Trombosi (potenziale)	Gli adolescenti con altri fattori di rischio possono avere un rischio più elevato	Valutare il rischio di sviluppare trombosi prima dell'inizio della terapia farmacologica
Carenza di ferro (potenziale)		Somministrare un'integrazione di ferro se si sviluppa carenza di ferro e nessuna altra causa è identificabile, mantenendo un intervallo di tempo fra l'assunzione dei due farmaci
Romiplostim (iniezione sottocutanea)		
Cefalea, affaticamento, epistassi, artralgia, capogiri		Somministrare paracetamolo se necessario, evitare aspirina/FANS in quanto questi possono interferire con la funzione piastrinica
Reazione di ipersensibilità (eruzione cutanea, orticarioide, angioedema)		Fornire a chi presta le cure informazioni sui segni e sintomi; fornire premedicazioni
Infezione delle vie respiratorie superiori, rinite	Molto comune Più comune nei bambini	Evitare le persone affette da infezione nota; gestione dei sintomi; prevenire la diffusione dell'infezione
Dolore addominale superiore, dolore orofaringeo	Più comune nei bambini	Fornire a chi presta le cure informazioni sui segni e sintomi e consigli sulle misure per alleviare il dolore
Fonte: Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. Br J Haematology 2017; 177:39-54; Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. P&T 2017; 42:756-763; Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Advances 2017; 2:454-461; https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc ; https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc		

[Consultare il Modulo 3 per maggiori informazioni sui trattamenti e sugli effetti collaterali del trattamento]

Indicatori della remissione della malattia

L'analisi dei dati di registro dal gruppo di Studio sulla PTI cooperativo intercontinentale ha identificato i seguenti fattori come indicatori della risoluzione della malattia a 12 e 24 mesi nei bambini affetti da PTI (Bennett 2016):

- Sesso e conta delle piastrine alla diagnosi non erano significativamente correlati con la remissione

- Associazione significativa tra la remissione a 12 mesi e l'età più giovane, grado di sanguinamento più elevato alla diagnosi e trattamento con una combinazione di IVIg e corticosteroidi alla diagnosi
- La remissione a 24 mesi è stata associata con l'età più giovane e il trattamento con IVIg e corticosteroidi alla diagnosi
- I pazienti di <1 anno di età avevano le più alte probabilità di ottenere la remissione sia a 12 che a 24 mesi

Uno studio nazionale prospettico di coorte in Francia ha anche identificato l'età più giovane, la conta delle

piastrine più bassa e, in misura minore, il genere maschile come predittivi di risultati più favorevoli (Grimaldi-Bensouda 2017).

Qualità di vita relativa alla salute nei bambini affetti da PTI

La PTI di nuova diagnosi può avere un impatto significativo sull'HRQoL nei bambini e nei loro familiari

I bambini possono sentirsi limitati nelle loro attività

Una stretta osservazione, una limitazione dell'attività e l'insorgenza di un grave sanguinamento possono contribuire all'ansia dei genitori e a una successiva diminuzione dell'HRQoL nel bambino

Sanguinamenti abbondanti della cute possono causare imbarazzo (Heitink-Polle 2014)

L'HRQoL nei bambini sembra essere relativo al decorso clinico della PTI (recupero entro 3-6 mesi rispetto a un decorso cronico) piuttosto che alla gravità del sanguinamento o alla modalità di trattamento (Heitink-Polle 2014)

Non sono state riscontrate differenze nell'HRQoL tra i bambini che ricevono il trattamento con IVIg e quelli che sono stati trattati solo con l'osservazione (Heitink-Polle 2014)

I risultati di uno studio esplorativo suggeriscono un miglioramento dell'HRQoL nei bambini e un carico minore per i genitori in seguito al trattamento con romiplostim (Mathias 2016)

[Consultare il Modulo 4 per informazioni dettagliate sulla gestione del paziente affetto da PTI]

Prospettive future

Poiché i medici spesso si basano sulle preferenze personali e sulle caratteristiche della terapia individuale, vi è la necessità di fornire opzioni basate sulle prove per il trattamento delle malattie precoci attraverso lo svolgimento di sperimentazioni cliniche randomizzate.

Sono inoltre necessarie sperimentazioni cliniche per identificare le popolazioni pediatriche che trarranno i maggiori benefici dall'uso di TPO-RA, da nuove strategie di dosaggio di questi agenti e da sperimentazioni comparative di esiti relativi al paziente affetto da queste invece di altre opzioni terapeutiche.

I TPO-RA hanno potenziali effetti di modifica della malattia e possono rivelarsi vantaggiosi come trattamento di prima linea; le sperimentazioni cliniche sono necessarie per dimostrare con prove tale ipotesi.

Riferimenti

- Bennett CM, Neunert C, Grace RF. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65:e26736
- Cooper N. State of the art – how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematology* 2017; 177:39-54
- Cuker A, Cines DB, Neunert CE. Controversies in the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2016; 23:479-485
- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128:1547-1554
- Eltrombopag Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/508/smpc>
- Frelinger AL, Grace RF, Gerrits AJ et al. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. *Blood* 2015; DOI 10.1182/blood-2015-02-628461
- Grace RF, Despotovic JM, Bennett CM et al. Physician decision making in selection of second-line treatments in immune thrombocytopenia in children. *Am J Hematology* 2018; 93:882-888
- Granger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PH. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Archives of Disease in Childhood* 2012; 97:8-112
- Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T et al. Childhood immune thrombocytopenia: a nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64:7:doi: 10.1002/pbc.26389
- Heitink-Polle KMJ, Haverman L, Annink KV et al. Health-related quality of life in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2014;99:1525-1531
- Khan AM, Mydra H, Nevarez A. Clinical practice updates in the management of immune thrombocytopenia. *P&T* 2017; 42:756-763
- Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2017; 2:454-461
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clin Immunol* 2013; 9:30
- Mathias SD, Li X, Eisen M et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of romiplostim on health-related quality of life in children with primary immune thrombocytopenia and associated burden in their parents. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1232-1237
- Matzdorff A, Meyeeer O, Ostermann H et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018; 41(suppl 5):1-30
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13(3):457-464
- Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207
- Neunert CE, Bright BC, Buchanan Gr. Severe chronic refractory immune thrombocytopenic purpura during childhood: a survey of physician management. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51:513-516
- Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Adv Ther* 2015;32:875-887
- Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood* 2013; 12:2596-2606
- Romiplostim Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9325/smpc>
- Schultz CL, Mitra N, Schapira MM et al. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *JAMA Pediatr* 2014; 168:1-7
- Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2377-2383
- Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:45-54
- Yacobovich J, Revel-Vilk S, Tamary H. Childhood immune thrombocytopenia – who will spontaneously recover? *Semin Hematol* 2013; 50(Suppl 1):S71-74

Glossario dei termini*

Termine	Definizione
Agenti anti-TNF	Anticorpi che bloccano un ormone infiammatorio denominato fattore di necrosi tumorale (TNF). Il TNF è prodotto dai globuli bianchi e causa infiammazione
Agenti immunomodulatori	Agente chimico (come metotressato o azatioprina) che modifica la risposta immunitaria o il funzionamento del sistema immunitario (come la stimolazione della formazione di anticorpi o l'inibizione dell'attività dei globuli bianchi)
Agenti immunosoppressivi	Classe di farmaci che sopprimono o riducono la forza del sistema immunitario del corpo
Agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO-RA)	Medicinali che imitano l'azione della trombopoietina endogena per stimolare la produzione di piastrine
Alopecia	Perdita di capelli soprattutto sul cuoio capelluto o viso
Anemia aplastica	Carenza di tutti i tipi di cellule del sangue causata da un'insufficienza dello sviluppo del midollo osseo
Anti-D (immunoglobulina Rh) (RhID)	L'immunoglobulina anti-D è un anticorpo di un comune antigene umano presente sui globuli rossi; solo alcune persone hanno questo antigene, conosciuto come D-antigene o antigene del Rhesus
Anticorpi	Proteine prodotte dal sistema immunitario che attaccano antigeni estranei (ad esempio batteri, virus)
Anticorpi monoclonali	Un tipo di proteina prodotta in laboratorio che può legarsi a sostanze presenti nell'organismo, comprese le cellule cancerose
Anticorpo anti-CD20	Anticorpo monoclonale contro la proteina CD20 che si trova principalmente sulla superficie delle cellule del sistema immunitario B. Rituximab è un farmaco anticorpo anti-CD20.
Antigeni	Qualsiasi sostanza in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e di reagire con i prodotti di tale risposta, cioè con specifici anticorpi o con linfociti T specificamente sensibilizzati o entrambi. Gli antigeni possono essere sostanze solubili, come tossine e proteine estranee, o particolati, come batteri e cellule tissutali
Autoimmune (patologia)	Il sistema immunitario del corpo reagisce contro il proprio tessuto per produrre anticorpi che lo attaccano
Bolla, vescica e vescicola	Lesione visibile, circoscritta da pareti sottili sollevate, contenente sangue. Ogni bolla (>5 mm) è più grande di una vescicola.
Citochina	Sostanze chimiche potenti secrete dalle cellule che consentono la comunicazione tra cellule. Tra le citochine, vi sono: linfocine prodotte da linfociti e monochine prodotte da monociti e macrofagi
Conta reticolocitaria	Misura il numero di nuovi globuli rossi/immaturo
Corticosteroidi	Ormoni steroidei che sono prodotti dal corpo o sono fatti dall'uomo
Ecchimosi (macula purpurea, lividi o contusioni)	Chiazza piatta, arrotondata o irregolare, rossa, blu, violacea o verde giallastra, più grande di una petecchia. L'elevazione indica la diffusione di un ematoma sottostante negli strati superficiali della cute.
Ematochezia	Il passaggio del sangue nelle feci
Ematoma	Cute: Accumulo localizzato di sangue, sporgente, spesso con scolorimento della cute sovrastante. Tessuti molli e muscoli: la raccolta localizzata di sangue che è visibile, palpabile o rivelata da immagini, può essere analizzata attraverso piani fasciali
Ematuria	Sangue nelle urine; macroematuria significa che il sangue può essere visto a occhio nudo
Emocromo completo (esame emocromocitometrico)	Misura del numero di cellule del sangue (globuli rossi e bianchi, piastrine) nel siero
Emorragia intracerebrale/intracranica	Sanguinamento che si verifica nel cervello a causa di una rottura o perdita di vasi sanguigni
Emorragia sottocongiuntivale	Scolorimento rosso brillante sotto la congiuntiva; può assumere l'aspetto di un'ecchimosi nel tempo
Epistassi	Sanguinamento dal naso; può essere anteriore o posteriore e unilaterale o bilaterale

Trombocitopenia immune

Termine	Definizione
Esantema acneiforme	Dermatosi che assomigliano all'acne vulgaris; le lesioni possono essere papulopustolose, nodulari o cistiche; si sviluppano in conseguenza di infezioni, anomalie ormonali o metaboliche, patologie genetiche e reazioni ai farmaci
Fagocitosi	Ingestione di batteri o altro materiale da fagociti e protozoi ameboidi
Fibrosi della reticolina	Condizione in cui alcuni dei globuli rossi immaturi non maturano adeguatamente
Idiopatica	Malattia di causa sconosciuta
Immunoglobulina	Una di una famiglia di grandi molecole proteiche, o anticorpi, prodotte da linfociti B maturi (plasmacellule)
Immunoglobulina endovenosa (IVIgG)	Soluzione sterile di anticorpi concentrati estratti da persone sane che viene somministrata direttamente in vena
Ipgammaglobulinemia	Concentrazione insolitamente bassa di gammaglobulina nel sangue e aumentato rischio di immunodeficienza infettiva: malattia immunologica, in cui una parte del sistema immunitario del corpo è inadeguata e la resistenza alle malattie infettive è ridotta
Irsutismo	Crescita anomala dei peli sul viso e sul corpo di una persona, soprattutto su una donna
Leucemia linfocitica	Leucemia caratterizzata da un aumento anomalo del numero di linfociti, che si accumulano soprattutto nel midollo osseo, nel tessuto linfatico e nel sangue circolante
Leucocitosi	Aumento del numero di globuli bianchi nel sangue, specialmente durante un'infezione
Linfociti T	Citotossico: un linfocita T che uccide le cellule tumorali, le cellule che sono infette o danneggiate Normativo: (noto come linfocita T soppressore) sottopopolazione di linfociti T che modulano il sistema immunitario, mantengono la tolleranza agli autoantigeni e abrogano la malattia autoimmunitaria
Megacariocita	Cellula nel midollo osseo che produce piastrine
Megacariopoiesi	Produzione di megacariociti
Menorragia	Periodi mestruali con sanguinamento insolitamente abbondante o prolungato
Mialgia	Dolore in un muscolo o gruppo di muscoli
Microcitosi	Malattia del sangue caratterizzata dalla presenza di microciti (globuli rossi insolitamente piccoli) nel sangue; spesso associata all'anemia
Midollo osseo	Sostanza grassa molle nelle cavità delle ossa, in cui vengono prodotte cellule del sangue
Miopatia	Malattia del tessuto muscolare
Mucocutanea	Relativa alla, o con ripercussioni sulla, membrana mucosa e la cute
Osteonecrosi	Morte del tessuto osseo
Osteopenia	Ridotta massa ossea di minore gravità rispetto all'osteoporosi
Osteoporosi	Condizione in cui le ossa diventano friabili e fragili a causa della perdita di tessuto, tipicamente in conseguenza di cambiamenti ormonali o carenza di calcio o vitamina D
Petecchie	Scolorimento rosso (recente) o porpora (di qualche giorno) nella cute con un diametro di 0,5-3 mm che non sbianca con pressione e non è palpabile
Piastrina reticolata	Piastrina non completamente sviluppata trovata nel sangue periferico che contiene filamenti di mRNA o rRNA. Piccole quantità di piastrine reticolate circolanti, tipicamente < 5 %, si trovano nel sangue in conseguenza della normale maturazione da megacariociti nel midollo osseo
Porpora	Tipo di ematoma. Contusioni viola di circa 1 cm di diametro che sono generalmente di forma rotonda e causate da sanguinamento sottocutaneo

Termine	Definizione
Qualità della vita relativa alla salute (HRQoL)	Concetto multidimensionale che comprende ambiti relativi al funzionamento fisico, mentale, emotivo e sociale
Refrattaria	Quando una malattia o una condizione non risponde al trattamento
Remissione	Periodo di tempo in cui i sintomi migliorano o si attenuano; può essere temporaneo o permanente
Ricaduta	Ritorno di una malattia o segni e sintomi di una malattia dopo un periodo di miglioramento
Sanguinamento gengivale	Qualsiasi sanguinamento dalle gengive
Sindrome di Cushing	Disturbo metabolico causato dalla sovrapproduzione di ormoni corticosteroidi da parte della corteccia surrenale e che spesso coinvolge l'obesità, la pressione del sangue alta e la perdita ossea
Sindromi mielodisplastiche (MDS)	Condizioni che possono verificarsi quando le cellule che formano il sangue nel midollo osseo diventano anomale causando un basso numero di uno o più tipi di cellule del sangue; considerato un tipo di cancro
Soppressione surrenale	Diminuzione della funzione delle ghiandole surrenali, che porta a una diminuzione dei livelli di ormoni surrenali come aldosterone e cortisolo nel corpo. Le carenze di questi ormoni possono causare una varietà di sintomi e possono essere un'emergenza medica se i livelli calano improvvisamente
Striscio di sangue periferico	Goccia di sangue su un vetrino usato per esaminare le cellule del sangue al microscopio
Teratogeno	Agente o fattore che causa la malformazione di un embrione
Test dell'antiglobulina diretto	Usato per rilevare gli anticorpi legati ai globuli rossi; usato per contribuire a diagnosticare la causa di anemia emolitica. Anche denominato Test di Coombs
Trombocitopenia	Bassa conta delle piastrine (<100 x 10 ⁹ /L)
Trombopoiesi	Processo di generazione di trombociti
Trombopoietina	Proteina prodotta a velocità fissa nel fegato che è il principale regolatore della produzione di piastrine

*I termini elencati in questo glossario non sono necessariamente specifici per la trombocitopenia immune. Alcuni termini si riferiscono a concetti generali nella diagnosi, trattamento e gestione di tumori e altre malattie o condizioni.

Risorse

Associazioni professionali

American Society of Hematology (ASH)	www.hematology.org/
European Hematology Association (EHA)	www.ehaweb.org
European Society for Immunodeficiencies (ESID)	www.esid.org
Haematology Nurses & Healthcare Professionals (HNHCP)	http://www.hemcare.org/home.html (programmi di e-learning disponibili in questo sito)

Organizzazioni dei pazienti/Fonti di informazione

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)	www.ipopi.org
ITP Support Association	www.itpsupport.org.uk [Ente benefico britannico che sostiene le persone affette da PTI]
ITP Foundation	www.itpfoundation.org [Risorsa per i genitori di bambini affetti da PTI]
Platelet Disorder Support Association	www.pdsa.org [risorsa di informativa, legale, di sostegno per pazienti, per chi presta le cure e per gli operatori sanitari]
ITPANDME.COM	www.itpandme.com [Per pazienti e familiari con PTI]
Foundation for Women and Girls with Blood Disorders	http://www.fwgbd.org/ [Aumentare la consapevolezza e informare sulle malattie del sangue nelle donne]
ITP International Alliance	http://www.globalitp.org/ [Associazione intercontinentale di organizzazioni di sostegno ai pazienti affetti da PTI impegnate nell'istruzione, consapevolezza e creazione di una voce globale per la PTI]
Platelets on the Web	www.ouhsc.edu/platelets [Fornisce informazioni attuali sulle patologie piastriniche]
ITP-Selbsthilfegruppe Giessen	www.itp-information.de [Sito Web in tedesco]
ITP Patiëntenvereniging Nederland	www.itp-pv.nl [Sito Web in olandese]

Farmaci e medicinali a base di erbe con la possibilità di influenzare la funzione piastrinica

Farmaci

Antinfiammatori non steroidei	Aspirina, ibuprofene, acido mefenamico, inibitori della Cox-2
Antimicrobici	Penicilline, cefalosporine, nitrofurantoina, idrossiclorochina,
Anticoagulanti	Eparina, Cumarina, Lepirudina, Argatrobano, Bivalirudina
Cardiovascolari	Bloccanti beta-adrenergici (ad esempio, propranololo), vasodilatatori (ad esempio, furosemide), antagonista competitivo del calcio
Agenti trombolitici	Streptochinasi, urochinasi, attivatore tissutale del plasminogeno
Agenti psicotropi e anestetici	Antidepressivi triciclici (ad es. imipramina), fenotiazine (ad es. clorpromazina), anestetici locali e generali (ad es. alotano)
Chemioterapia	Mitramicina, daunorubicina, carmustina
Farmaci antiaggreganti piastrinici	Inibitori della fosfodiesterasi, dipiridamolo, cilostazolo
Antagonisti dei recettori dell'adenosina difosfato	Ticlopidina, clopidogrel
Antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa	Abcixamab, eptifibatide, tirofiban
Agenti vari	Destrani, contrasto radiografico, chinidina, etanolo
Medicinali a base di erbe	Ginko, zenzero, Angelica sinensis, ginseng, olmaria, camomilla, castagna amara, trifoglio rosso, aglio, mirtillo nero, partenio, curcuma, salice, leonurus cardiaca, trigonella foenum graecum, tamarindo
Alimenti	Caffeina, aglio, cumino, curcuma

Riferimenti: George JN, Shattil SJ. N Engl J Med 1991; 324:27-39
 Abebe W. J Clin Pharm Therapeutics 2002; 27:391-401
 Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S. J Am Med Assoc 2001; 286:208-216



Il Programma di apprendimento PTI è stato sostenuto da Amgen®,
Novartis Pharma Schweiz AG e Octapharma AG

AMGEN[®]

octapharma[®]

 **NOVARTIS**

Data di preparazione: 01.2019.

Copyright © 2019, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati