



LINEE GUIDA

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

Versione marzo 2021

SIE

SOCIETÀ ITALIANA DI EMATOLOGIA



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 20 settembre 2021

Sommario

Acronimi.....	4
Abstract	5
Tabella riassuntiva delle raccomandazioni	5
Flow-chart	8
Linee guida Porpora Trombotica Trombocitopenica.....	10
Obiettivi e scopo	10
A chi sono destinate queste linee guida	10
Come usare queste linee guida.....	10
Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni	11
Introduzione	13
Descrizione del problema	13
Diagnosi	14
Definizioni	14
Il ruolo del dosaggio di attività di ADAMTS13	17
Definizione degli outcomes	18
Raccomandazioni	20
Gestione dei pazienti adulti con nuova diagnosi di porpora trombotica trombocitopenica	20
Dosaggio di attività ADAMTS13.....	20
Diagnosi presuntiva di PTT ed inizio del PE	20
PLASMIC SCORE	21
Terapia iniziale	21

Setting di ricovero	22
RACCOMANDAZIONE 1	22
Gestione della terapia corticosteroidea.....	23
RACCOMANDAZIONE 2	24
Terapia con Caplacizumab	25
Trasfusioni piastriniche	26
Profilassi antitrombotica.....	26
Rituximab per un primo episodio di PTTi refrattaria a PE.....	27
RACCOMANDAZIONE 3	27
RACCOMANDAZIONE 4	28
Monitoraggio periodico dell'attività ADAMTS13.....	29
RACCOMANDAZIONE 5	30
Gestione dei pazienti con PTTi non responsiva ai trattamenti standard	30
Metodi	32
Composizione del panel.....	32
Interazione del panel e processi	33
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse	34
Aspetti medico-legali.....	35
Indicazioni di buona pratica clinica.....	36
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche	36
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento...37	
Selezione dei quesiti clinici	39
Selezione degli outcomes.....	40
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni	42
Revisione esterna del documento	43
Programma di aggiornamento della linea guida.....	44

Adattamento locale della linea guida	44
Disseminazione, implementazione e monitoraggio	44
Dichiarazioni del produttore delle LG	46
Appendici	47
Indagine sulla disponibilità del test per attività di ADAMTS13 sul territorio nazionale.....	48
Valutazione AGREE II della linea guida ISTH	50
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework	57
QUESITO 1	58
QUESITO 2	75
QUESITO 3	89
QUESITO 4	104
QUESITO 5	121
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi	135
Selezione e votazione degli outcomes.....	144
Conflitti di interesse	145
Bibliografia.....	156

Acronimi

ASH	American Society of Hematology
COI	Conflict of interest - Conflitto di interesse
EtD	Evidence to Decision
IBP	Indicatore di Buona Pratica clinica
LDH	Lattato Deidrogenasi
LG	Linea Guida
LLN	Lower Limit of Normal – Limite inferiore di normalità
MT	Microangiopatia Trombotica
NMA	Network Meta-Analysis
PE	Plasma-exchange (plasmaferesi)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PTT	Porpora Trombotica Trombocitopenica
PTTi	Porpora Trombotica Trombocitopenica Idiopatica
RS	Revisione Sistemica
SNC	Sistema Nervoso Centrale
ULN	Upper Limit of Normal – Limite superiore di normalità
VWF	von Willebrand factor – Fattore di von Willebrand

Abstract

Le seguenti linee guida rappresentano un adattamento delle LG ISTH 2020^{1,2,3} utilizzando un approccio GRADE – ADOLOPMENT.

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni

Gestione dei pazienti adulti con nuova diagnosi di porpora trombotica trombocitopenica

QUESITO 1

Nel trattamento del primo evento acuto di PTTi, è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al plasma-exchange da solo?

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di PTTi, il panel raccomanda l'aggiunta di corticosteroidi al plasma exchange (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

QUESITO 2

Per un evento acuto (prima diagnosi o recidiva clinica) di PTTi è preferibile l'uso di Caplacizumab rispetto a un trattamento senza Caplacizumab?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti con nuova diagnosi o recidiva clinica di PTTi il panel suggerisce l'uso di Caplacizumab (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze moderata).

Gestione dei pazienti adulti con recidiva di porpora trombotica trombocitopenica

QUESITO 3

Per una recidiva clinica di PTTi è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al solo plasma-exchange?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti adulti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di corticosteroidi al plasma exchange (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

QUESITO 4

Per una recidiva clinica di PTTi è preferibile l'aggiunta di Rituximab a corticosteroidi e plasma-exchange rispetto a corticosteroidi e plasma-exchange da soli?

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di Rituximab ai cortisonici e al plasma exchange (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

Gestione dei pazienti con PTT in remissione e persistenza di bassa attività ADAMTS13

QUESITO 5

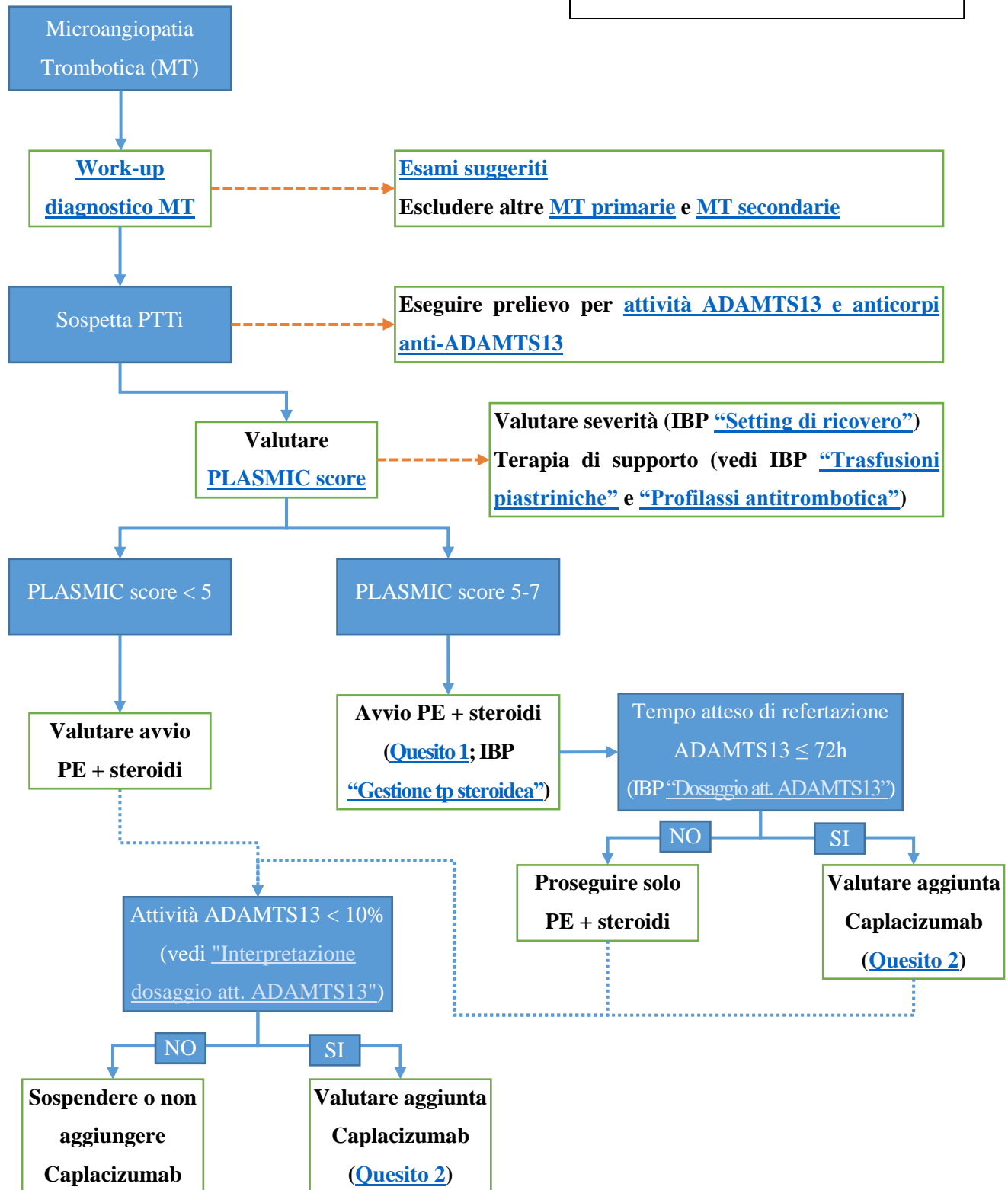
In pazienti con PTTi in remissione clinica ma con recidiva ADAMTS13 in assenza di segni/sintomi di microangiopatia trombotica, è preferibile un trattamento con Rituximab rispetto all'osservazione?

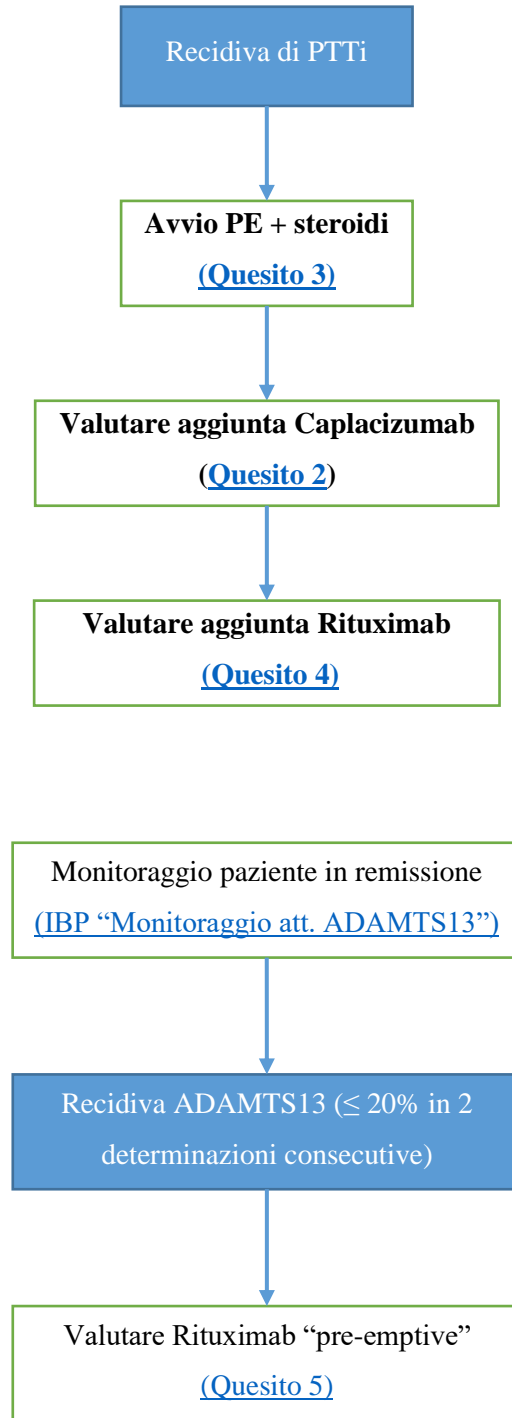
RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti con PTTi in remissione clinica ma recidiva ADAMTS13, il panel suggerisce l'uso del Rituximab rispetto all'osservazione (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa)

Flow-chart

LEGENDA
 IBP: Indicazioni di Buona Pratica clinica





PTTi non responsiva ai trattamenti standard
Vedi: Gestione dei pazienti con PTTi non responsiva

Linee guida Porpora Trombotica Trombocitopenica

Obiettivi e scopo

Lo scopo di queste linee guida è di produrre raccomandazioni cliniche riguardo alla gestione dei pazienti adulti affetti da porpora trombotica trombocitopenica idiopatica (PTTi).

La PTTi è un disordine autoimmune acquisito caratterizzato da piastrinopenia secondaria a microangiopatia.

Con un'incidenza annuale stimata da 1 a 6/1.000.000 persone nella popolazione generale la PTTi è iscritta in Italia nel registro delle Malattie Rare. L'assenza di larghi studi randomizzati ne caratterizza la variabilità della pratica clinica sul territorio nazionale.

L'obiettivo principale di queste linee guida è pertanto di produrre raccomandazioni basate sulle migliori evidenze di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza degli interventi analizzati per pazienti adulti con TTPi; i benefici attesi dall'implementazione di tali raccomandazioni consistono nel promuovere una maggiore uniformità e una migliore qualità dell'assistenza clinica per i pazienti adulti con TTPi.

A chi sono destinate queste linee guida

La prospettiva della linea guida è quella del sistema sanitario e i destinatari sono gli operatori sanitari coinvolti, gli stakeholder ed i pazienti.

Come usare queste linee guida

Il documento è stato organizzato in due sezioni:

- una sezione principale che riporta i metodi del processo di sviluppo della LG e, per ciascun quesito formulato dal panel, i risultati della ricerca bibliografica, la valutazione della qualità degli studi inclusi e le raccomandazioni prodotte.
- le appendici che riportano:

- la valutazione secondo lo strumento AGREE II della LG ISTH 2020 dalla quale è stata adattata l'attuale LG
- la selezione e la votazione degli outcomes
- le tabelle di evidenza che riassumono la qualità delle prove per ogni esito considerato dal panel e gli Evidence to Decision Framework (EtD) in cui vengono esaminati i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità
- la dichiarazione dei conflitti di interesse per ogni partecipante del panel e dei revisori esterni

Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni

Per segnalare l'applicazione del metodo GRADE per lo sviluppo della raccomandazione, è stata utilizzata una formattazione specifica: lo sfondo del testo è azzurro nella parte del quesito e grigio nella parte della raccomandazione. Le raccomandazioni sono inoltre corredate dalla gradazione della qualità delle evidenze e dalla forza della raccomandazione, la cui interpretazione è di seguito esplicitata.

GRADAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE

- QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È possibile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.
- QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili.

INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Il metodo GRADE esprime la forza delle raccomandazioni individuando 4 categorie mutuamente esclusive: “forte” e “debole”, a favore (positiva) o contro (negativa) l’uso di uno specifico intervento.

La forza della raccomandazione riflette la confidenza del panel nel giudicare che, per un particolare intervento, gli effetti benefici superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Raccomandazione forte

- per i **clinici**: la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l’intervento raccomandato;
- per i **pazienti**: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: la raccomandazione può essere adottata per l’utilizzo delle risorse.

Raccomandazione condizionale (debole)

- per i **clinici**: dovrebbero considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i **pazienti**: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder

Per la formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionali” (a favore o contro), si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionale”)
- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionale”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”)

Introduzione

Descrizione del problema

La porpora trombotica trombocitopenica (PTT) è una microangiopatia trombotica causata da una severa riduzione (<10%) della proteasi clivante il fattore von Willebrand (VWF) ADAMTS13. In conseguenza del deficit di attività proteasica si realizza un accumulo di multimeri del VWF sulla superficie endoteliale che porta alla deposizione di microtrombi con importante sequestro piastrinico e conseguente trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica e danno d'organo.⁴

La PTT può manifestarsi in forma acquisita con lo sviluppo di un inibitore diretto contro la proteasi ADAMTS13 o in forma ereditaria dovuta ad una mutazione della proteasi ADAMTS13.

Nel presente documento la forma immuno-mediata acquisita viene denominata PTTi.

L'incidenza della PTTi è di circa 3 casi per milione di adulti per anno, con maggiore incidenza nel sesso femminile.

L'età mediana alla diagnosi è di 41 anni (range 9-78 anni).⁵

La presentazione clinica è acuta nella maggior parte dei casi, con una minoranza di pazienti caratterizzati da sintomatologia aspecifica (astenia, vertigini, dolori addominali, nausea). La classica pentade sintomatologica descritta in passato e antecedente alla introduzione del plasma-exchange terapeutico (anemia emolitica, trombocitopenia, febbre, alterazioni neurologiche e alterazioni renali), è presente in forma completa solo in una minoranza dei casi.⁶

Il quadro clinico è dominato dalla trombocitopenia severa e dalla anemia emolitica microangiopatica secondaria alla frammentazione meccanica degli eritrociti durante il passaggio nel microcircolo trombizzato. La sintomatologia neurologica è frequente, con uno spettro di alterazioni cliniche di gravità variabile, da lievi sintomi aspecifici fino al coma. La sintomatologia gastrointestinale è comune ed è rappresentata da dolori addominali, nausea, vomito e diarrea. L'interessamento cardiaco può manifestarsi in forma di aritmie, infarto del miocardio, shock cardiogeno, scompenso cardiaco e morte improvvisa. L'insufficienza renale in corso di PTTi è stata segnalata ma anuria e insufficienza acuta renale sono da ritenersi manifestazioni rare e solitamente suggestive di una diagnosi alternativa.

Altri organi come il pancreas, la tiroide e le ghiandole surrenaliche possono essere coinvolti nel processo patologico.⁷ Da segnalare la rarità dell'interessamento polmonare.⁸

La PTT costituisce un'emergenza clinica che evolve in esito fatale se non prontamente trattata. Con un appropriato trattamento la mortalità è di circa il 15%.⁹

Dopo la remissione clinica, circa un terzo dei pazienti potrebbe sperimentare una ricaduta. Sebbene qualsiasi malattia o particolare condizione di salute possa teoricamente innescare una ricaduta, sono stati descritti una serie di fattori scatenanti più comunemente coinvolti, che includono:⁹

- Infezioni (incluse influenza, polmoniti comunitarie, parodontiti e altre infezioni odontoiatriche, gastroenteriti)
- Gravidanza
- Trauma grave o intervento chirurgico
- Assunzione di contraccettivi orali
- Cocaina e altre droghe ricreative
- Assunzione di altri farmaci inclusi chinino, ticlopidina, clopidogrel, ciclosporina e tacrolimus
- Pancreatite

Diagnosi

Definizioni

- Anemia Emolitica Microrangiopatica (AEM): è un termine descrittivo per un'emolisi intravascolare non immuno-mediata secondaria a frammentazione eritrocitaria con presenza di schistociti nel sangue periferico.¹⁰ Caratteristiche salienti di laboratorio sono la negatività del Coombs diretto ed un aumento dell'LDH.
- Microangiopatia trombotica (MT): descrive una specifica lesione patologica in cui anomalie della parete dei piccoli vasi causano microtrombosi.¹¹ È comunemente accettato che anche in assenza di evidenza

istopatologica la presenza di AEM con trombocitopenia corrisponda alla diagnosi di microangiopatia trombotica.

Di seguito riportiamo l'approccio raccomandato secondo il consenso del panel di esperti per la valutazione di un paziente con sospetta MT ([Tabella 1](#)).

WORK-UP DIAGNOSTICO SOSPETTA MT
Emocromo
Esame dello striscio periferico per ricerca schistociti (cut-off > 1%)
Test di Coombs diretto
LDH
Dosaggio creatinina
Bilirubina totale + diretta
Dosaggio aptoglobina
PT, aPTT, fibrinogeno, D-Dimero
Dosaggio troponina
ECG
CT/RMN cerebrale in accordo con sospetto clinico di coinvolgimento neurologico
Prelievo per definire l'attività di ADAMTS13 e la ricerca anticorpi anti-ADAMTS13

Tabella 1. Work-up diagnostico MT

La diagnostica differenziale delle MT si articola in forme primitive (MTP, [Tabella 2](#)) e secondarie (MTS, [Tabella 3](#)).

SINDROME	CLINICA	VARIE
TTP idiopatica	Possibili danni ischemici d'organo (SNC, apparato gastrointestinale, cuore, altri)	Raramente insufficienza renale acuta Attività ADAMTS13 <10%

		Spesso associata a dimostrazione di anticorpi anti-ADAMTS13
TTP congenita	Possibili danni ischemici d'organo (SNC, apparato gastrointestinale, cuore, altri)	Raramente insufficienza renale acuta Attività ADAMTS13 <10% Meno comune in età adulta Comune nella prima gravidanza
MT complemento-mediata	Esordio in età pediatrica e adulta	Danno renale rilevante I difetti congeniti presentano di solito una mutazione eterozigote di un gene codificante una proteina regolatoria nel pathway alternativo del complemento (CFH, CFI, CD46/MCP, C3, CFB, CFHRS) Le forme acquisite presentano anticorpi anti-fattore H o I del complemento
Sindrome emolitico-uremica	Dolori addominali, diarrea (spesso emorragica), casi spesso sporadici	Danno renale rilevante Esame fecale possibilmente positivo per E. Coli o Shiga toxin
MT farmaco-indotta	Storia di esposizione a chinino o altri farmaci Forme immuno-mediate caratterizzate da esordio improvviso con febbre, brividi, dolori addominali, nausea, anuria	Immuno-mediata: danno renale severo, possibile dimostrazione di anticorpi anti-piastrine o anti neutrofili Tossica: dose-dipendente, sviluppo graduale o improvviso di danno renale e ipertensione
MT metabolismo-mediate	Tipicamente esordio in età pediatrica, possibile esordio in età adulta	Elevati livelli di omocisteina e di acido metilmalonico, bassi livelli di metionina; livello urinario di acido metilmalonico aumentato Mutazione gene MMACHC

Tabella 2. Inquadramento MT primitive (adattata da: George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Eng J Med 2014; 371:654).

SINDROME	CLINICA	VARIE
Coagulopatia Intravascolare Disseminata	Secondaria a infezioni, neoplasia, post-partum, emangioma gigante (Sindrome di Kasabach-Merritt)	Piastrinopenia, ipofibrinogenemia, elevato D-dimero, prolungamento aPTT e PTT
Neoplasia	Neoplasia prostatica, mammaria, pancreatica, gastrointestinale	
Ipertensione maligna	Pressione sistolica >200 mmHg e pressione diastolica >100 mmHg.	Spesso danno renale rilevante.

		Importante stabilire la relazione temporale tra i due eventi
Malattie Reumatologiche	Lupus Eritematoso Sistemico: possibile associazione con ipertensione, insufficienza renale e citopenie autoimmuni. Sindrome da anticorpi antifosfolipidi associata a tromboembolismo arterioso e venoso	
Trapianto cellule staminali emopoietiche	Associata a trapianto autologo e allogenico: possibile associazione con chemioterapia, radioterapia, infezione sistemica, inibitori della calcineurina	
Trapianto di organi solidi	Possibile associazione con inibitori della calcineurina o riattivazione CMV	La sindrome può ripresentarsi in secondo trapianto di rene
Gravidanza-indotte (preeclampsia, HELLP)	Presentazione nel terzo trimestre di gravidanza Associata frequentemente a ipertensione e danno epatico	Risoluzione post-partum

Tabella 3. Inquadramento MT secondarie (adattata da George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Eng J Med 2014; 371:654)

Il ruolo del dosaggio di attività di ADAMTS13

La diagnosi di PTT acquisita è confermata dalla riduzione severa di attività di ADAMTS13 (<10%) e dalla dimostrazione degli anticorpi anti-ADAMTS13 (non necessariamente con attività neutralizzante) in un appropriato scenario clinico. Solo in casi eccezionali un quadro clinico di PTTi è dimostrabile in assenza di attività ADAMTS13 <10% con tutte le metodiche disponibili.¹²

L'accuratezza diagnostica dei tests di attività di ADAMTS13 non è perfetta; pertanto tali test non sono da soli esauritivi ai fini della diagnosi, che invece deve essere formulata tenendo conto del quadro clinico e laboratoristico complessivo ([Tabella 4](#)).

Interpretazione del test di attività di ADAMTS13	
Deficit severo (<10%)	Solitamente conferma la diagnosi di PTT nel setting clinico appropriato in assenza di cause alternative (un'attività di ADAMTS13 <10% è stata peraltro riportata in pazienti affetti da sepsi o con neoplasia)

Deficit non severo (>10%)	<p>Può essere riscontrato in diversi pazienti ospedalizzati con patologie infiammatorie (sepsi, neoplasia).</p> <p>Livelli tra il 10 e il 20% possono essere riscontrati anche in pazienti affetti da PTT e sottoposti a trasfusioni o a plasma-exchange.</p> <p>Alcuni pazienti affetti da PTT possono presentare livelli di attività ADAMTS13 >10% senza essere stati precedentemente trasfusi.</p>
Attività ADAMTS13 normale (>60%)	Esclude la diagnosi di PTT, necessario ricercare cause alternative di MT

Tabella 4. Interpretazione del test di attività di ADAMTS13 (adattata da George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Eng J Med 2014; 371:654)

Definizione degli outcomes

Per quanto riguarda la selezione e la votazione degli outcomes valutati nella revisione sistematica della letteratura e sintetizzati negli EtD, si rimanda allo specifico paragrafo riportato nella sezione “Metodi”. Tuttavia, per lo sviluppo delle raccomandazioni sono state anche considerate le nuove definizioni derivate da un recente consensus pubblicato.¹³

CATEGORIA	OUTCOME	DEFINIZIONE
Risposta	Risposta clinica	Normalizzazione della conta piastrinica (PLT >150.000/mmc) e LDH <1.5 ULN per almeno 3 giorni consecutivi dalla sospensione del PE; non evidenza clinica di nuovi o progressivi eventi ischemici d'organo.
Remissione	Remissione clinica	Risposta clinica sostenuta in a) assenza di trattamento con PE e Caplacizumab per >30 giorni o b) ottenimento di remissione ADAMTS13 (parziale o completa)
	Remissione parziale ADAMTS13	Attività ADAMTS13 >20% to < LLN

	Remissione completa ADAMTS13	Attività ADAMTS13 > LLN
Refrattarietà	Refrattarietà clinica	Mancato raggiungimento di risposta clinica dopo 5 PE o conta piastrinica <150.000/mmc dopo iniziale normalizzazione in corso di PE
Esacerbazione	Esacerbazione clinica	Successivamente alla risposta clinica e prima di una remissione clinica calo della conta piastrinica <150.000/mmc, entro 30 giorni dall'ultimo PE o dalla sospensione della terapia con Caplacizumab
Recidiva	Recidiva clinica	Successivamente alla remissione clinica calo della conta piastrinica <150.000/mmc con o senza sintomatologia clinica, confermato da deficit severo di ADAMTS13
	Recidiva ADAMTS13	Calo dell'ADAMTS13 <20% dopo remissione (parziale o completa) ADAMTS13

Tabella 5. Outcomes in accordo con recenti definizioni International Working Group for TTP

Raccomandazioni

Gestione dei pazienti adulti con nuova diagnosi di porpora trombotica trombocitopenica

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Dosaggio di attività ADAMTS13

Il panel concorda nel ritenere che la conferma diagnostica di PTT si basa sulla dimostrazione di una bassa attività di ADAMTS13. Il panel concorda nell'indicare una soglia di attività ADAMTS13 del 10% al di sotto della quale la diagnosi di PTT è molto probabile.

Il panel concorda nel ritenere il dosaggio di ADAMTS13 un test essenziale in ogni paziente con sospetta PTT, il cui prelievo va eseguito prima dell'inizio della procedura di PE.

Sulla base di una survey ([appendice](#)) il panel ha osservato la variabile disponibilità del test sul territorio nazionale e concorda nel raccomandare, per i centri di trattamento, di ottenere il risultato del dosaggio di ADAMTS13 possibilmente entro 72 ore e non oltre la prima settimana dalla diagnosi presuntiva di PTT.

Il panel raccomanda inoltre di richiedere, in concomitanza con il prelievo per attività di anti-ADAMTS13, anche la valutazione degli anticorpi anti-ADAMTS13 e di ottenerne l'esito possibilmente entro la prima settimana dalla diagnosi presuntiva di PTT.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Diagnosi presuntiva di PTT ed inizio del PE

In assenza del dosaggio di attività ADAMTS13, il panel concorda nel ritenere sufficiente per intraprendere la terapia con PE una diagnosi presuntiva di PTT basata sulla presenza di una anemia emolitica microangiopatica con trombocitopenia non spiegata da altre cause, eventualmente corroborata da un punteggio di Plasmic Score intermedio-alto (5-7).^{14,15}

PLASMIC SCORE

Lo score PLASMIC è stato sviluppato per predire la probabilità di un'attività di ADAMTS13 <10% nel paziente adulto con sospetta PTT.

Lo score assegna 1 punto a ciascuna delle seguenti variabili:

Conta piastrinica < 30.000/mmc
Presenza di emolisi (definita da una conta reticolocitaria > 2.5%, aptoglobina non dosabile o bilirubina indiretta >2 mg/dl)
Assenza di neoplasia attiva (neoplasia trattata nell'ultimo anno)
Paziente non sottoposto a trapianto d'organo o di cellule staminali emopoietiche
MCV < 90 fL
INR < 1.5
Creatinina < 2 mg/dl

Interpretazione: Secondo una recente revisione sistematica con metanalisi, uno score PLASMIC ≥ 5 è predittivo di un'attività ADAMTS13 < 10% con una sensibilità del 99% e un valore predittivo negativo tra il 97% e il 100% quando la prevalenza del deficit severo è pari o inferiore al 70% delle sospette PTT. Uno score PLASMIC basso (0-4) suggerisce che l'attività ADAMTS13 è > 10% con una specificità del 99%. Lo score PLASMIC non può essere usato come una prova definitiva della diagnosi di PTT ma è un valido strumento nelle situazioni dubbie in cui bisogna decidere riguardo alla terapia per PTT.^{14,15}

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Terapia iniziale

La terapia iniziale di elezione nel paziente con PTTi prevede nel più breve tempo possibile l'inizio del PE utilizzando il plasma come liquido di sostituzione. Il volume plasmatico di scambio deve essere pari a 1-1,5 il volume plasmatico del paziente (40-60 ml/kg). Il PE va ripetuto ogni 24 ore fino a normalizzazione della conta piastrinica e dell'LDH.

Relativamente a quale tipo di plasma utilizzare come liquido di sostituzione, in base ad un miglior profilo di sicurezza allergenico, viene data indicazione all'uso preferibile del plasma trattato con solvente-detergente (S/D) rispetto al plasma fresco congelato e al plasma criosurnatante.

L'utilizzo della sola terapia plasmatica può essere adottato come misura temporanea in attesa dell'esecuzione del PE ma non è da considerarsi in nessun caso sostitutivo del PE. L'infusione plasmatica non rimuove l'inibitore di ADAMTS13 e il volume plasmatico somministrabile è significativamente inferiore alla quantità di plasma erogabile come liquido di sostituzione del PE.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Setting di ricovero

Il panel concorda che, nel paziente con PTTi e danno acuto d'organo, dovrebbe essere considerato il trattamento in unità di cura intensiva piuttosto che in un ambiente di degenza ordinario.

QUESITO 1

Nel trattamento del primo evento acuto di PTTi, è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al plasma-exchange da solo?

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di PTTi, il panel raccomanda l'aggiunta di corticosteroidi al plasma exchange (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha evidenziato 29 studi non randomizzati con inclusione di pazienti con primo episodio di PTTi: 4 studi di tipo comparativo (serie di casi) con inclusione dei pazienti in entrambi i bracci di trattamento; 6 studi a singolo braccio con inclusione di pazienti trattati con PE; 19 studi con braccio singolo con inclusione di pazienti trattati con PE+corticosteroidi. 2 dei 4 studi comparativi non sono risultati informativi per l'outcome mortalità. Una pooled analisi dei risultati degli altri 2 studi comparativi ha evidenziato un più basso tasso di mortalità nei pazienti trattati con la combinazione PE+corticosteroidi rispetto al gruppo trattato con solo PE (riduzione della mortalità di 176 pazienti per ogni 1000 pazienti trattati). I 20 studi osservazionali a singolo braccio hanno evidenziato tassi di mortalità simili tra i 2 gruppi.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 1](#)

CONCLUSIONI

Il panel ha optato per una raccomandazione forte a fronte di una certezza degli effetti molto bassa, considerando plausibile che l'aggiunta di corticosteroidi sia in grado di ridurre la mortalità a fronte di un modesto incremento degli effetti collaterali, dei costi e dell'uso delle risorse.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Gestione della terapia corticosteroidea

Il panel concorda nel distinguere una forma severa di PTTi con danno ischemico neurologico o cardiaco da una forma meno severa.

Il panel, pur considerando l'assenza di prove di evidenza in grado di orientare la scelta sul tipo di terapia corticosteroidea, suggerisce di riservare l'utilizzo di Prednisone 1 mg/kg/die ai casi meno severi di PTTi e di riservare il Metilprednisolone 10 mg/kg/die ev nei giorni 1-3 ai casi severi.¹⁶ Il panel suggerisce di scalare il dosaggio del Metilprednisolone in accordo con la risposta clinica e di passare quindi a Prednisone 1 mg/kg/die in accordo con la risposta clinica. Nei casi meno severi, non responsivi dopo 4 giorni a Prednisone 1 mg/kg/die il panel suggerisce di passare a Metilprednisolone 10 mg/kg/die ev e quindi di somministrare Prednisone 1 mg/Kg/die in base alla risposta del paziente. Il panel concorda che la terapia corticosteroidea debba essere continuata a dosaggio

pieno dopo la sospensione del PE fino all'ottenimento di un dosaggio di attività ADAMTS13 del 20-30% e venga successivamente ridotta fino a completa sospensione in massimo 3 settimane.

In corso di terapia steroidea di qualsiasi durata il medico è tenuto a monitorare il paziente per identificare eventuali effetti collaterali del trattamento. In particolare il paziente deve essere monitorato per l'insorgenza di ipertensione, iperglicemia, disturbi del sonno e dell'umore, alterazioni dello stato mentale, gastralgia, glaucoma, miopatia, osteoporosi.

QUESITO 2

Per un evento acuto (prima diagnosi o recidiva clinica) di PTTi è preferibile l'uso di Caplacizumab rispetto a un trattamento senza Caplacizumab?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti con nuova diagnosi o recidiva clinica di PTTi il panel suggerisce l'uso di Caplacizumab (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze moderata).

SINTESI DELL'EVIDENZA

I dati derivano da 2 studi randomizzati con Caplacizumab versus placebo. In entrambi i trial Caplacizumab è stato somministrato dalla diagnosi di PTTi fino a 28-30 giorni dopo la sospensione del PE con un follow-up esteso a 30 giorni dopo la sospensione del Caplacizumab/placebo. Uno studio ha esteso il follow-up a 12 mesi dalla fine del trattamento. L'analisi aggregata dei dati non ha evidenziato una differenza in termini di mortalità e recupero della conta piastrinica a 28-30 giorni dalla fine del trattamento. I pazienti trattati con placebo hanno evidenziato una maggior probabilità di esacerbazione della PTTi (definita come ricorrenza di PTTi entro 30 giorni dalla sospensione del PE). Di converso i pazienti trattati con Caplacizumab hanno mostrato maggior rischio di relapse a 28-30 giorni dopo la sospensione del Caplacizumab.

Nel trial di fase 3 Hercules, che ha arruolato 145 pazienti affetti da PTTi, Caplacizumab è stato randomizzato con placebo in associazione a PE e terapia corticosteroidica. L'uso del Caplacizumab è stato associato ad una riduzione della mortalità (1

decesso nel gruppo Caplacizumab versus 3 nel gruppo placebo), ad una più rapida normalizzazione della conta piastrinica (2,69 versus 2,88 giorni) con riduzione delle sedute di PE (media 5,8 versus 9,4), ad una riduzione delle giornate di degenza (media 9,9 versus 14,4 giorni) e ad una riduzione dei giorni di ricovero in terapia intensiva (media 3,4 versus 9,7 giorni). Inoltre, 3/72 pazienti nel gruppo Caplacizumab e 28/73 nel gruppo placebo avevano riportato un'esacerbazione.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 2](#)

GIUSTIFICAZIONE

Gli effetti di Caplacizumab sul primo episodio e sulle recidive di PTTi sono stati analizzati insieme per l'impossibilità di scorporare i relativi dati. Il panel ha sottolineato la bassa mortalità evidenziata in entrambi gli studi randomizzati e ha avanzato l'ipotesi di un bias di selezione, forse dovuto al fatto che i pazienti arruolati non erano portatori di forme severe di PTTi.

L'effetto favorevole più importante del Caplacizumab ovvero la riduzione delle esacerbazioni di PTTi entro 30 giorni dalla sospensione del PE è stato accompagnato dall'aumento statisticamente significativo del numero di recidive oltre 30 giorni dalla sospensione del PE e dall'aumento degli eventi emorragici nel gruppo di pazienti trattati con Caplacizumab.

Il panel ha concordato che il massimo beneficio di Caplacizumab dipende dal suo utilizzo precoce nella PTTi e quindi dalla capacità di identificare precocemente i pazienti con alta probabilità di diagnosi di PTTi. Nella pratica clinica questo si traduce nella necessità, per il clinico, di utilizzare l'anticorpo prima di avere a disposizione il dosaggio dell'attività di ADAMTS13 e quindi nell'espore il paziente ad un utilizzo non appropriato in caso di mancata conferma diagnostica.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Terapia con Caplacizumab

Caplacizumab è un farmaco di recente introduzione nell'armamentario terapeutico della PTTi e come tale il suo uso richiede necessariamente una curva di apprendimento, più facile da ottenersi nei centri ematologici che trattano un maggior numero di pazienti affetti da PTTi.

Il panel concorda nel ritenere mandatorio che, in caso di uso di Caplacizumab, sia garantita la refertazione del dosaggio dell'attività ADAMTS13 in tempi congrui (vedi IBP "[Dosaggio di attività anti-ADAMTS13](#)").

Il panel concorda che l'uso di Caplacizumab possa essere contemplato in caso di diagnosi presuntiva di PTTi (Plasmic Score 5-7), in attesa del risultato di attività ADAMTS13 e che debba essere di contro procrastinato in caso di Plasmic Score <5, in attesa del risultato del dosaggio di attività ADAMTS13.

Il panel concorda nel suggerire che, in assenza di accesso a tempi di refertazione congrui dell'attività ADAMTS13, il Caplacizumab non debba essere usato.

In caso di terapia con Caplacizumab, il panel concorda nel raccomandare un monitoraggio settimanale dell'attività ADAMTS 13 e di suggerire la sospensione del farmaco in presenza di una risposta clinica e di livelli di ADAMTS13 >20% per 2 settimane consecutive (dopo aver eseguito almeno 30 giorni di trattamento dall'ultima plasmafèresi).

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Trasfusioni piastriniche

Il panel ha concordato che in generale nel paziente non emorragico le trasfusioni piastriniche debbano essere evitate. La trasfusione profilattica piastrinica in previsione di manovre invasive deve essere valutata caso per caso.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Profilassi antitrombotica

La profilassi farmacologica con eparine a basso peso molecolare può essere presa in considerazione con conta piastrinica >50.000/mmc. Nei pazienti con conta piastrinica <50.000/mmc la profilassi antitrombotica può essere effettuata con calze a compressione graduata e deambulazione precoce.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Rituximab per un primo episodio di PTTi refrattaria a PE

Il panel ha considerato la raccomandazione della LG ISTH che consiglia l'uso di Rituximab nel primo evento acuto di PTTi in aggiunta a corticosteroidi e plasma-exchange (raccomandazione condizionale basata su certezza delle evidenze molto bassa), ma non ha incluso tale quesito nella presente LG in quanto Rituximab in Italia non è indicato per il trattamento di un primo episodio di PTTi.

Ai sensi di una estensione dell'indicazione tuttavia, Rituximab è prescrivibile in Italia per la PTT recidivata o refrattaria a plasma-exchange. Il panel pertanto concorda che, nel caso di un primo evento di PTTi refrattario a plasma-exchange, in assenza di alternative terapeutiche disponibili, dovrebbe essere considerata l'aggiunta del Rituximab al trattamento in atto, sulla base di evidenze indirette relative all'uso di Rituximab per un primo episodio di PTTi² e di studi osservazionali a singolo braccio.¹⁷

QUESITO 3

Per una recidiva clinica di PTTi è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al solo plasma-exchange?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti adulti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di corticosteroidi al plasma exchange (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

SINTESI DELL'EVIDENZA

4 studi con un totale di 35 pazienti hanno incluso oltre a pazienti con primo episodio di PTTi anche pazienti con recidiva di PTTi: 1 studio comparativo e 3 studi a braccio singolo con inclusione di pazienti trattati con PE+corticosteroidi. Non sono stati evidenziati studi relativi a pazienti trattati con solo PE. Nessuno studio è risultato informativo per l'outcome mortalità.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 3](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una forte raccomandazione a fronte di una certezza degli effetti molto bassa considerando plausibile che l'aggiunta di corticosteroidi sia in grado di ridurre la mortalità a fronte di un modesto incremento degli effetti collaterali, dei costi e dell'uso delle risorse. Data l'assenza di dati sulle recidive di PTTi, questa raccomandazione è stata formulata sulla base dei dati derivanti dalla letteratura sul primo episodio di PTTi. Il panel non è stato in grado di esprimere raccomandazioni dettagliate sul tipo e la dose di cortisone.

QUESITO 4

Per una recidiva clinica di PTTi è preferibile l'aggiunta di Rituximab a corticosteroidi e plasma-exchange rispetto a corticosteroidi e plasma-exchange da soli?

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti con recidiva clinica di PTTi il panel raccomanda l'aggiunta di Rituximab ai cortisonici e al plasma exchange (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

SINTESI DELL'EVIDENZA

12 studi hanno incluso pazienti trattati con Rituximab per recidiva di PTTi. 9 di questi studi hanno incluso anche pazienti con primo episodio di PTTi. Un unico studio ha comparato 29 pazienti in recidiva di PTTi trattati con o senza Rituximab senza evidenziare differenze nel tasso di mortalità, nei giorni di ospedalizzazione e nel tasso di recidiva. 13 studi a singolo braccio hanno esaminato l'uso di Rituximab in pazienti con recidiva di PTTi. La maggior parte dei pazienti ha ottenuto un recupero della conta piastrinica e dei livelli di ADAMTS13 con un tasso di recidiva pari al 13% dei pazienti. Relativamente ai pazienti trattati con Rituximab per un primo episodio di PTTi, per quanto riguarda la recidiva sono stati considerati i dati di 6 studi osservazionali comparativi per un totale di 231 pazienti: il tasso di recidiva è risultato inferiore nel gruppo trattato con Rituximab (17% vs 39%, OR = 0.27, 95%CI: 0.15 – 0.48).

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 4](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte basata su una certezza degli effetti molto bassa, in presenza di dati indiretti sulla prevenzione delle recidive (con evidenza di grado moderato) quando il Rituximab è stato usato nel trattamento del primo episodio di PTTi. A sostegno di tale raccomandazione è da considerare che, nel contesto normativo italiano, Rituximab non è utilizzabile in un primo episodio di PTTi, mentre è prevista un'estensione dell'indicazione per pazienti con PTTi recidivata o refrattaria. Pertanto considerando che i pazienti recidivati costituiscono una popolazione selezionata ad alto rischio di ulteriori recidive,¹⁸ e che i pazienti recidivati trattati in Italia non hanno mai ricevuto Rituximab per il primo episodio di PTTi, è verosimile concludere che l'effetto protettivo del Rituximab sulle recidive sia altrettanto valido e probabilmente incrementato nei pazienti recidivati trattati in Italia. Inoltre è stato considerato che i pazienti recidivati trattati in Italia non hanno potuto beneficiare dell'effetto protettivo del Rituximab sulle ricadute dopo il primo episodio e che pertanto, quando il contesto normativo è permissivo, sarebbe opportuno garantire loro la possibilità di un trattamento con Rituximab alla recidiva per prevenire ulteriori episodi.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Monitoraggio periodico dell'attività ADAMTS13

Il panel ha preso in considerazione la possibile strategia di monitoraggio clinico dei pazienti con diagnosi di PTTi mediante dosaggio periodico dell'attività ADAMTS13.

Il panel ha concordato sul seguente programma di follow-up basato sul dosaggio di ADAMTS13 nei pazienti in remissione di PTTi: mensilmente per i primi 3 mesi, successivamente ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6-12 mesi se stabile

QUESITO 5

In pazienti con PTTi in remissione clinica ma con recidiva ADAMTS13 in assenza di segni/sintomi di microangiopatia trombotica, è preferibile un trattamento con Rituximab rispetto all'osservazione?

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti con PTTi in remissione clinica ma recidiva ADAMTS13, il panel suggerisce l'uso del Rituximab rispetto all'osservazione (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa)

NOTA: al fine di evitare un uso eccessivo e inappropriato dell'intervento, la recidiva ADAMTS13 può essere definita operativamente come una riduzione dell'ADAMTS13 <20% dopo remissione (parziale o completa) ADAMTS13 in almeno 2 controlli consecutivi

SINTESI DELL'EVIDENZA

4 studi sono risultati informativi sull'uso di Rituximab come profilassi della recidiva clinica in pazienti con TTP in remissione. Tutti gli studi esaminati sono studi di coorte o serie di casi. Di questi, 3 studi hanno incluso pazienti con livelli di ADAMTS13 bassi. 1 studio osservazionale comparativo ha confrontato l'uso profilattico di Rituximab verso la sola osservazione. Lo studio ha evidenziato una riduzione delle ricadute nei pazienti trattati con Rituximab (OR 0.05, 95% CI 0.02-0.15) senza differenze nel tasso di mortalità (OR 0.15, 95%CI 0.01-1.75). Il tempo mediano alla ricaduta è risultato inferiore nei pazienti che non avevano ricevuto Rituximab (mediana 2,7 anni vs >11 anni). 3 studi osservazionali non comparativi per un totale di 54 pazienti non hanno evidenziato mortalità nei pazienti trattati con Rituximab con una percentuale di relapse pari al 2% (3 recidive in 54 pazienti).

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 5](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionale basata su una certezza degli effetti molto bassa. Rituximab non sembra modificare significativamente la sopravvivenza. Tuttavia, uno studio non randomizzato di piccole dimensioni ha riscontrato che i pazienti trattati con Rituximab sperimentavano ricadute meno frequenti e godevano di un tempo più lungo prima della successiva ricaduta. È stato notato che l'intervento in questione richiede che sia implementato un monitoraggio periodico dell'attività di ADAMTS13.

Gestione dei pazienti con PTTi non responsiva ai trattamenti standard

I pazienti con PTTi non responsivi ai trattamenti standard fin qui esposti, possono essere considerati per una varietà di trattamenti immunosoppressivi per i quali vi è scarsa evidenza. Tali trattamenti includono:

VINCRISTINA: può essere usata per via endovenosa alla dose di 2 mg. Generalmente viene utilizzata una singola dose, dal momento che ulteriori dosi possono causare tossicità neurologica e mielotossicità.^{19,20,21,22}

CICLOSPORINA: è somministrata generalmente per via orale o endovenosa a varie dosi (ad esempio 300 mg/die per os o 2-3 mg/kg/die suddivisi in 2 dosi giornaliere). La durata della terapia non è standardizzata, ma di solito è usata per vari mesi e poi ridotta gradualmente.^{23,24,25,26}

CICLOFOSFAMIDE: è somministrata generalmente in boli endovenosi di 500 mg in 2 ore. Di solito viene utilizzata una singola dose (dosi ripetute causano mielotossicità).^{27,28}

SPLENECTOMIA: dopo l'introduzione del Rituximab tende a non essere più utilizzata. Tuttavia potrebbe avere un ruolo in pazienti selezionati come strategia di profilassi.^{29,30,31}

AZATIOPRINA: è stata utilizzata di rado come terapia di mantenimento per evitare le recidive in pazienti non responsivi ad altri trattamenti.³²

ECULIZUMAB (off-label): poiché nella PTTi è stata dimostrata un'augmentata attivazione del complemento, tale anticorpo con attività inibente il C5 è stato utilizzato in pazienti con PTTi molto selezionati non responsivi a tutti gli altri trattamenti.³³

Metodi

Composizione del panel

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Anna Falanga (Chairman)	Direttore Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia Ospedale Papa Giovanni XXIII Bergamo; Università Milano Bicocca, School of Medicine and Surgery
*Massimo Chiaramonte	Presidente "A.N.P.T.T." Onlus - Associazione Nazionale Porpora Trombotica Trombocitopenica Sindrome di Moschowitz
Giustina De Silvestro	Direttore Unità Operativa Complessa UO Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università Padova
Ilaria Mancini	Post-Doc fellow ABB Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Fabrizio Papa	Dirigente Medico Laboratorio Analisi UOC di Patologia Clinica, Ospedale Fatebenefratelli San Giovanni Calibita Roma
Flora Peyvandi	Direttore di Unità Operativa Complessa Medicina Generale - Emostasi e Trombosi Dipartimento di Medicina Interna Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano Professore ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano.
Sergio Siragusa	Direttore U.O.C di Ematologia AOU Policlinico di Palermo

Collaboratore del Panel di esperti: Francesca Schieppati, Dirigente Medico, UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo

* Rappresentante dei pazienti

Team metodologico

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Atto Billio	Direttore Ematologia e TMO Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Ospedale Centrale S. Maurizio
Jacopo Olivieri	Dirigente medico Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi" Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Collaboratore del Team metodologico: Pietro Lauzzana, Medico in formazione specialistica presso Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi", Università degli studi di Udine

Interazione del panel e processi

In data 10 giugno 2020 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale:

- è stata eseguita una formazione metodologica del Panel di esperti relativamente al sistema SNLG, all'approccio GRADE e ADOLOPMENT
- è stato condiviso lo scopo della linea guida e la scelta di adattamento relativa alla LG ISTH 2020 sulla PTTi
- sono stati discussi i quesiti derivati dalla LG ISTH 2020 e proposti ulteriori quesiti dal panel

Successivamente, il panel degli esperti ha votato per confermare la lista dei quesiti proposti durante la riunione del 10/06/2020 e ha valutato e approvato la lista degli outcomes proposti per ogni quesito.

Il Team Metodologico ha quindi inviato ai componenti del panel per la loro valutazione gli EtD di ogni singolo quesito approvato.

In data 4 novembre 2020 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale sono state discussi gli EtD per ogni quesito e sono state formulate le raccomandazioni "adattate" o "aggiornate" relativamente

ai quesiti selezionati. Il Team Metodologico ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Panel di esperti.

In data 12 marzo 2021 è stata effettuata una ulteriore riunione virtuale in cui sono stati proposti, discussi e votati (con una metodologia di consenso non basata sul sistema GRADE) delle indicazioni di buona pratica clinica relative alla diagnosi di TTP; è stata inoltre conclusa la valutazione delle raccomandazioni secondo il sistema ADOLOPMENT-GRADE. Le corrispondenti raccomandazioni della LG ISTH (Tabella 7) sono state adottate per i quesiti 1, 2, 3, 5 della presente LG; per il quesito 5, la raccomandazione è stata adottata ma riformulata in accordo con la più recente definizione di outcome (si veda sezione “Giustificazioni” del corrispondente EtD). La raccomandazione relativa al quesito 4 della presente LG è stata adattata dalla corrispondente raccomandazione ISTH, essendo stata modificata la forza della raccomandazione (si veda sezione “Giustificazioni” del corrispondente EtD).

Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue il Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020) che è conforme alle direttive emanate dall’Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>.

Per la definizione e la procedura dettagliata di gestione dei COI si rimanda all’Appendice “[Conflitti di interesse](#)”.

In base alla policy SIE, tutti coloro che sono coinvolti nel processo di sviluppo delle LG sono tenuti a dichiarare tutti i loro interessi rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali), completando un form standardizzato. Il comitato strategico ha esaminato ogni COI in base alla natura, tipologia, relazione specifica con lo scopo di queste LG, valore finanziario, periodo e durata. Se un interesse dichiarato è stato ritenuto potenzialmente un COI, le seguenti misure potevano essere applicate al soggetto portatore del COI:

- partecipazione totale con disclosure pubblica del COI

- esclusione parziale (ad es. esclusione limitata ai lavori relativi al COI dichiarato e/o solo dal processo decisionale ma non dalla discussione)
- esclusione totale dai lavori

La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. I partecipanti alla LG sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI.

In base agli interessi dichiarati e riportati sinteticamente in Appendice “[Conflitti di interesse](#)”, i potenziali COI sono stati giudicati minimi o insignificanti; non sono stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

Aspetti medico-legali

Nonostante le premesse, data la peculiarità e la novità nel panorama nazionale del sistema GRADE per la formulazione delle LG sussiste il rischio di un travisamento da parte del lettore nell’ interpretazione delle raccomandazioni. Questo aspetto è particolarmente rilevante in caso di utilizzo delle linee guida per contenziosi medico-legali. Viene qui sottolineato che la raccomandazione derivante dall’applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente.

Quando c’è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il panel esprime una raccomandazione “condizionale” (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante.

In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come “standard terapeutici” nemmeno quando sono classificate “forti” perchè anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

Indicazioni di buona pratica clinica

Le indicazioni di buona pratica clinica sono riferite a interventi o pratiche giudicate dal panel inequivocabilmente vantaggiose per il paziente e che tuttavia potrebbero non essere diffuse e adottate capillarmente sul territorio nazionale. Le indicazioni di buona pratica clinica rappresentano raccomandazioni per le quali è così ovvio il beneficio per cui risulterebbe inappropriato eseguire una valutazione sistematica per dimostrarne l'efficacia e che pertanto non dovrebbero essere sviluppate con una metodologia "GRADE".³⁴ Sono pertanto raccomandazioni non basate su una revisione sistematica o valutazione formale delle evidenze, ma formulate comunque attraverso una metodologia di consenso del panel di esperti. Nel corso del documento, le indicazioni di buona pratica clinica sono segnalate con una particolare formattazione (sfondo del testo verde chiaro).

Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche

L'approccio GRADE-ADOLOPMENT definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sinteticamente illustrato nella Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT, permette agli sviluppatori di linee guida di seguire un percorso strutturato e trasparente per sviluppare raccomandazioni de novo, adottare e/o adattare raccomandazioni di linee guida internazionali di elevata qualità metodologica utilizzando il GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Questo modello ha il vantaggio di favorire un uso più efficiente delle risorse nello sviluppo di linee guida evitando la necessità di reiterare processi laboriosi e dispendiosi come le revisioni sistematiche.

La presente LG si basa sull'adozione/adattamento delle raccomandazioni prodotte nell'ambito della LG ISTH 2020 sulla porpora trombotica trombocitopenica.

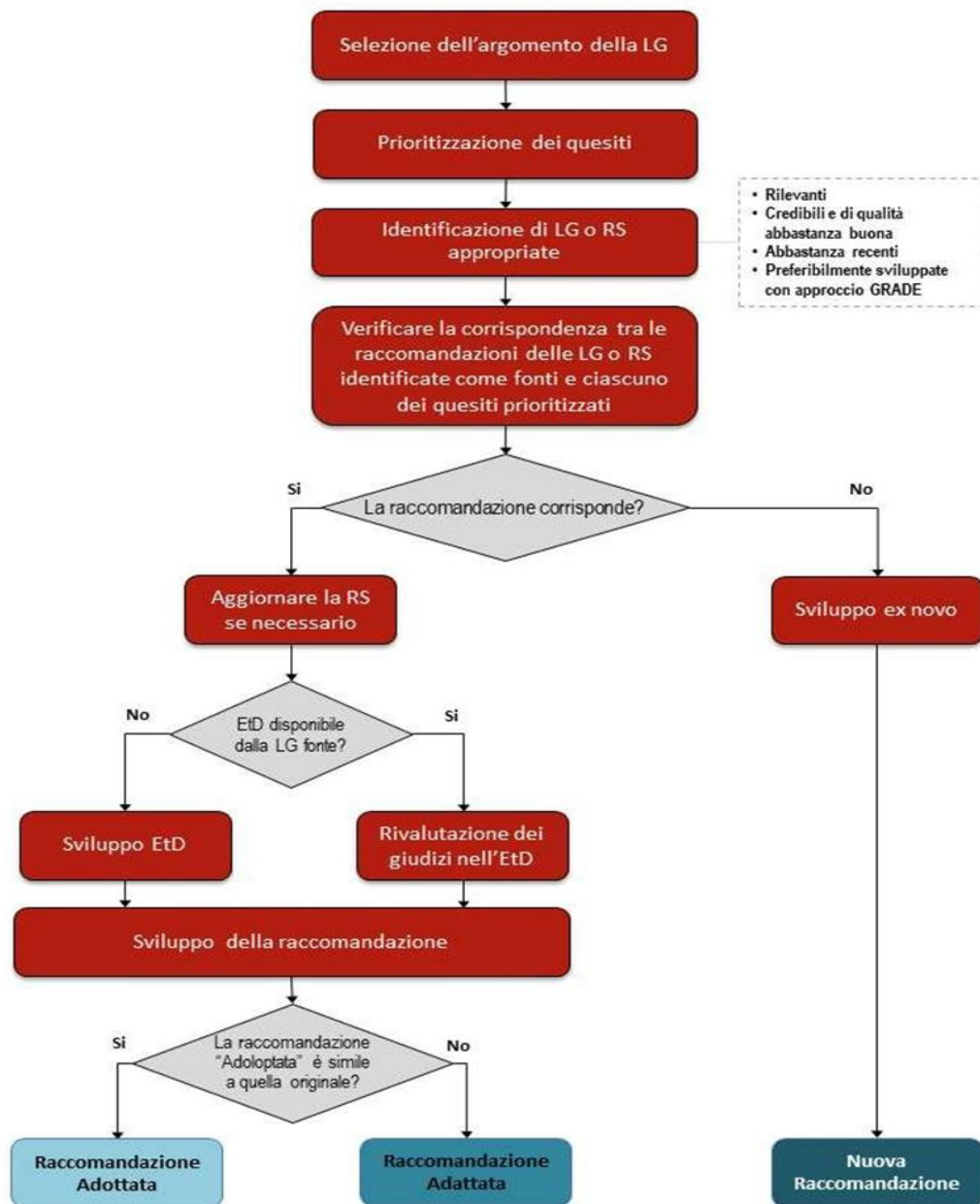


Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT

Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento

I processi di adattamento della LG hanno seguito le fasi di sviluppo indicate nel manuale ADAPTE (Tabella 6. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE):

PHASES	TASKS	ASSOCIATED MODULES	TIMELINE
Set Up Phase	PREPARE FOR ADAPTE PROCESS	Preparation	Apr 2020
Adaptation Phase	DEFINE HEALTH QUESTIONS	Scope and Purpose	Apr 2020
	SEARCH AND SCREEN GUIDELINES	Search and Screen	Apr 2020
	ASSESS GUIDELINES	Assessment	May 2020
	DECIDE AND SELECT	Decision and Selection	Jun 2020 – Dec 2020
	DRAFT GUIDELINE REPORT	Customization	Nov 2020 – Mar 2021
Finalization Phase	EXTERNAL REVIEW	External Review	Apr 2021
	PLAN FOR FUTURE REVIEW AND UPDATE	Aftercare planning	Apr 2021
	PRODUCE FINAL GUIDELINE	Final Production	Apr 2021

Tabella 6. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE

Dopo l'individuazione dell'argomento oggetto della LG da parte della società scientifica, si è provveduto a ricercare e selezionare le LG idonee all'adattamento.

I criteri di selezione preliminare delle LG eleggibili sono stati i seguenti:

1. data di pubblicazione non antecedente al 1 gennaio 2018
2. quesiti clinici strutturati con griglia PICO (population, intervention, comparator, outcome)
3. applicazione della metodologia GRADE
4. stringhe di ricerca per le revisioni sistematiche esistenti e accessibili

5. EtD esistenti ed accessibili.

Solo la LG 2020 dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis è risultata soddisfare tutti i criteri ed è stata quindi selezionata dal panel per la valutazione di qualità applicando la checklist AGREE-II (Appendice [Valutazione AGREE della LG ISTH](#)). Due valutatori indipendenti del team metodologico hanno assegnato a ciascuno dei 23 item uno score da 1 (inadeguato) a 7 (adeguato). La LG ISTH 2020 ha ottenuto degli score adeguati o eccellenti in tutte le dimensioni valutate. In particolare, si è ritenuto che la dimensione 3 di AGREE-II, ovvero quella relativa al rigore metodologico, fosse quella più rilevante per giudicare le LG candidate. Lo score della dimensione 3 della LG ISTH 2020 è risultato pari a 81%. Pertanto, in seguito alla valutazione con lo strumento AGREE, la LG ISTH 2020 è stata ritenuta eleggibile come backbone per la produzione delle raccomandazioni sul territorio nazionale.

Selezione dei quesiti clinici

I quesiti clinici alla base della LG ISTH, sviluppati secondo lo schema PICO, sono stati sottoposti al vaglio critico del panel di esperti per la valutazione dell'appropriatezza clinica in funzione dell'adattamento al contesto nazionale. Il panel è stato confrontato con i quesiti della LG ISTH 2020 per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione. Nella Tabella 2 sono riportati i quesiti clinici approvati dal Panel di esperti e finalizzati dal Gruppo di lavoro della LG. In particolare il panel ha giudicato pertinenti i quesiti applicabili alla forma acquisita di PTTi con l'eccezione della PTTi in gravidanza ed escludendo i quesiti relativi alla forma di PTT ereditaria.

Il panel ha giudicato rilevanti tutti i quesiti clinici riferibili alla PTTi ad eccezione del quesito riguardante l'utilizzo del Rituximab in I linea (Tabella 7. Elenco dei quesiti approvati dal panel).

QUESITO LG ISTH	GIUDIZIO PANEL	NOTA
------------------------	---------------------------	-------------

Nei pazienti con nuova diagnosi di PTTi, è preferibile il trattamento con corticosteroidi e plasma exchange o il solo plasma exchange?	APPROVATO	Quesito 1 (pag. 12 suppl., appendix G) LG ISTH: ² corrisponde a quesito 1 LG SIE
Nei pazienti con nuova diagnosi di PTTi, è preferibile il trattamento con corticosteroidi plasma exchange e Rituximab o il trattamento con plasma exchange e corticosteroidi?	NON APPROVATO	Quesito 2 (pag. 30 suppl., appendix G) LG ISTH: ² esclusa (Rituximab non è approvato in Italia per il trattamento in I linea di PTTi)
Nei pazienti con recidiva di PTTi, è preferibile il trattamento con corticosteroidi e plasma exchange o il solo plasma exchange?	APPROVATO	Quesito 3 (pag. 51 suppl., appendix G) LG ISTH: ² corrisponde a quesito 3 LG SIE
Nei pazienti con recidiva di PTTi, è preferibile il trattamento con Rituximab, corticosteroidi e plasma exchange o la terapia con corticosteroidi e plasma exchange?	APPROVATO	Quesito 4 (pag. 68 suppl., appendix G) LG ISTH: ² corrisponde a quesito 4 LG SIE
Nei pazienti con nuova diagnosi o recidiva di PTTi, è indicato il trattamento con Caplacizumab?	APPROVATO	Quesito 5 (pag. 88 suppl., appendix G) LG ISTH: ² corrisponde a quesito 2 LG SIE
Nei pazienti con PTTi in remissione ma con bassi livelli plasmatici di attività di ADAMTS13 senza segni/sintomi clinici, è indicata una profilassi con Rituximab?	APPROVATO	Quesito 6 (pag. 103 suppl., appendix G) LG ISTH: ² corrisponde a quesito 5 LG SIE; la formulazione del quesito è stata adattata alle definizioni di outcomes aggiornate ¹³

Tabella 7. Elenco dei quesiti approvati dal panel

Selezione degli outcomes

Il panel è stato confrontato con gli outcomes della LG ISTH 2020 relativi ai quesiti selezionati per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione (appendice “[Selezione e votazione degli outcomes](#)”).

Durante questo processo il panel ha utilizzato le definizioni consistenti con la terminologia pubblicata (Tabella 8. Definizione degli outcomes).

CATEGORIA	DEFINIZIONE
Mortalità	Mortalità da ogni causa
Eventi cardiovascolari	Outcome composito che include infarto del miocardio, eventi ischemici cardiovascolari, mortalità cardiovascolare e aritmie (fatali e non fatali)
Stroke/TIA/deficit neurologico	Outcome composito che include stroke, TIA, e deficit neurologico
Insufficienza renale acuta/dialisi	Numero di pazienti con insufficienza renale acuta classificati con i criteri del Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) o con criteri alternativi o richiedenti emodialisi in corso di trattamento per PTTi
Giorni di ospedalizzazione o giorni in PE	Numero di giorni di ricovero o numero di giorni spesi per PE
Qualità di vita	Benessere generale e soddisfazione, generalmente catturati da score specifici
Funzione neurocognitiva (negli intervalli degli eventi acuti) + deficit neurologici	Peggioramento delle funzioni neurocognitive (nell'intervallo tra eventi acuti) e/o deficit neurologico misurati con score specifici.
Condizione psicologica	Ansia, depressione o altri disturbi psicologici
Disfunzione cardiovascolare	Disfunzione sistolica o diastolica e/o persistente aritmia

Tabella 8. Definizione degli outcomes

Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni

I framework EtD aiutano i panel di una LG a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Gli EtD informano il panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come criteri) importanti per prendere decisioni.

I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni.

La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse.

La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna 'ricerca delle prove di evidenza' è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione.

A questo proposito va segnalato come l'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura (vedi appendice "[Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi](#)"), non abbia prodotto dati significativi tali da richiedere l'aggiornamento degli evidence profiles.

Una descrizione della valutazione della qualità delle prove di evidenza (punti di forza e limiti delle evidenze) secondo l'approccio GRADE è disponibile nell'Appendice "[Tabelle GRADE: evidence profile ed EtD](#)".

Nell'Appendice sono riportati i frameworks EtD utilizzati per formulare la raccomandazione sui quesiti in oggetto.

La sezione conclusioni include la raccomandazione formulata dal panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali giustificazioni a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i sottogruppi, l'implementazione, il monitoraggio e valutazione e le priorità di ricerca. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, ed il trade-off rischi/benefici che è associato

all'utilizzo dell'intervento (criteri effetti desiderabili (benefici), effetti indesiderabili (rischi), bilancio degli effetti (trade-off). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il panel esamina la tabella riassuntiva dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui sarà formulata la raccomandazione.

Relativamente ad ogni raccomandazione il panel ha assunto una prospettiva di popolazione raggiungendo il consenso sui seguenti punti:

1. La certezza dell'evidenza
2. Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli dei trattamenti confrontati
3. L'assunzione sui valori e le preferenze associati con la decisione.

Il panel ha infine considerato l'impatto sull'utilizzo delle risorse associato con il singolo trattamento.

In questo contesto il panel ha anche discusso i criteri per l'aggiornamento della LG concordando per una tempistica coerente con l'autorizzazione alla prescrivibilità sul territorio nazionale di nuovi farmaci per il trattamento della PTTi.

Revisione esterna del documento

Sono stati selezionati esperti esterni italiani sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati tre revisori.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il team metodologico ha giustificato ogni eventuale disaccordo con i referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Revisori esterni indipendenti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Valerio De Stefano	Direttore Sezione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche Università Cattolica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
Francesco Zaja	Direttore Struttura Complessa di Ematologia Ospedale Maggiore Trieste Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste
Francesco Rodeghiero	Direttore Scientifico Hematology Project Foundation, Vicenza
Nicola Vianelli	Dirigente medico Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Orsola-Malpighi Dipartimento Attività Integrata Dipartimento di Oncologia e di Ematologia U.O. Ematologia

Fonte di finanziamento: nessun finanziamento.

Programma di aggiornamento della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l'aggiornamento di questa LG, concordando per una tempistica coerente con l'autorizzazione alla prescrivibilità sul territorio nazionale di nuovi farmaci per il trattamento della PTTi.

Adattamento locale della linea guida

L'implementazione locale di queste LG può essere ottenuta con la predisposizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), strumenti di governo clinico che permettono la contestualizzazione nella pratica clinica e assistenziale relativa a un ambito territoriale ben definito delle linee guida e delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche.

Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate anche un mezzo per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria: costituiscono uno strumento per la pratica clinica basata sull'evidenza e pertanto, quando adottate e utilizzate da professionisti sanitari, sono in grado di ottimizzare la fornitura di assistenza (ad es. il comportamento del medico) e, di conseguenza, anche gli outcomes dei pazienti. Tuttavia lo sviluppo di LG non è di per sé sufficiente a garantire una modifica dei comportamenti dei professionisti sanitari che porti a un miglioramento degli outcomes, ma sono indispensabili strategie di disseminazione e implementazione delle LG, nonché di monitoraggio, per ottenere un effetto positivo sulla qualità dell'assistenza sanitaria.

La disseminazione di queste LG si avvale degli strumenti già disponibili della Società Italiana di Ematologia che ha supportato e coordinato lo sviluppo di queste LG, tra cui: pubblicazione sul sito SIE (www.siematologia.it), invio di mail alerts ai Soci e non Soci SIE che hanno prestato consenso ad essere informati sulle iniziative legate alla SIE, presentazione e discussione delle LG in occasione di convegni e/o riunioni organizzati o patrocinati dalla SIE.

Ai sensi della Legge 24/2017, viene attribuito un valore medico-legale alle LG inserite nel SNLG. Pertanto, l'implementazione di queste LG è raccomandata per ogni struttura sanitaria coerente con lo scopo di queste LG, nel momento in cui tali LG saranno inserite nel SNLG dopo la valutazione degli standard qualitativi e metodologici.

Relativamente al monitoraggio dell'applicazione di questa LG, è possibile utilizzare le decisioni relative a raccomandazioni forti e indicazioni di buona pratica clinica come indicatori di monitoraggio considerando un benchmark $\geq 80\%$; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark $\geq 50\%$. Eventuali riscontri di indicatori inferiori ai benchmark suggeriti possono costituire motivo per revisione della relativa raccomandazione e/o approfondimento della mancata implementazione.

Dichiarazioni del produttore delle LG

La SIE (Società Italiana di Ematologia) ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Le presenti LG non saranno presentate né pubblicate, né in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

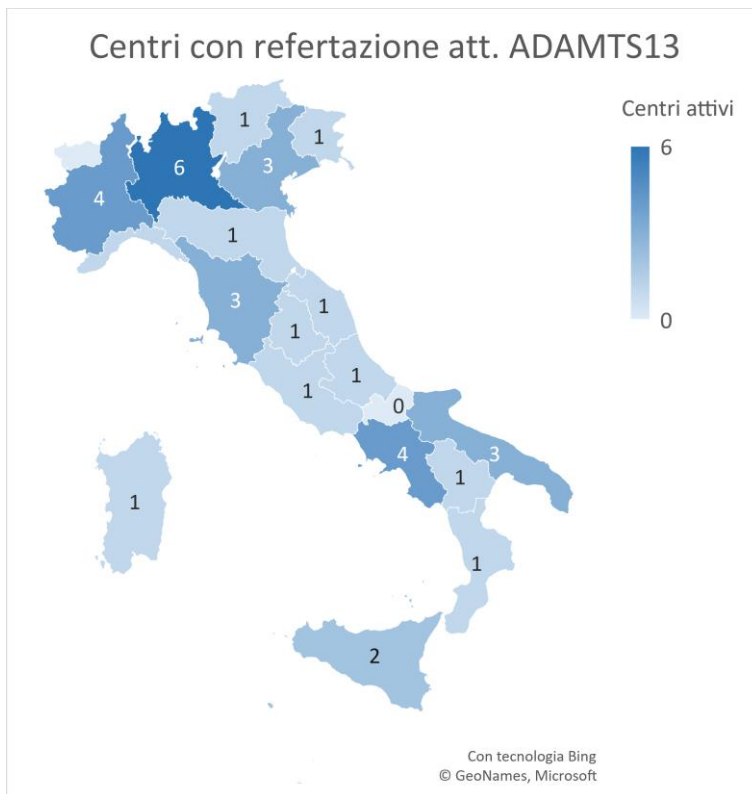
Inoltre la SIE è disposta a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

Appendici

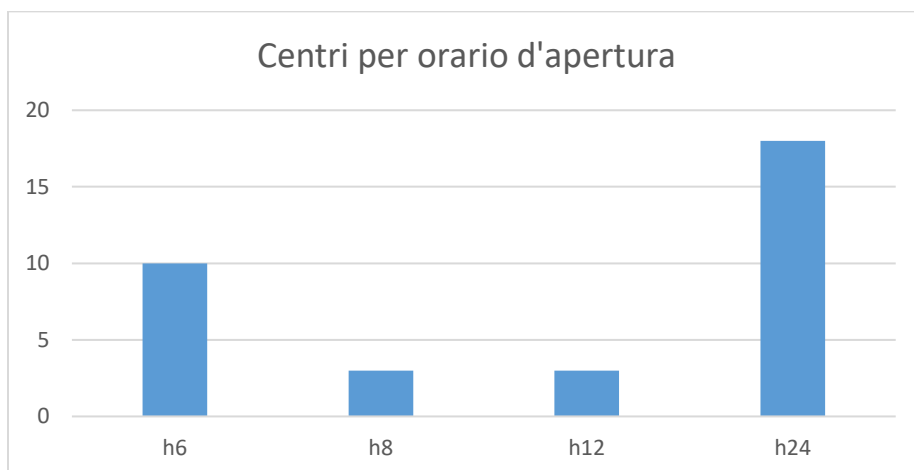
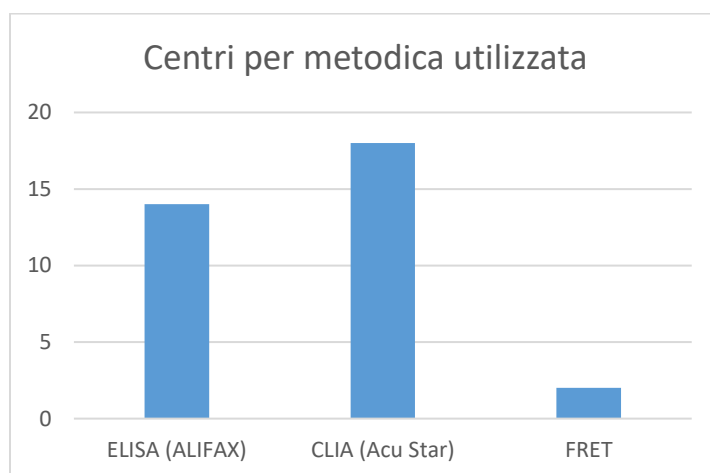
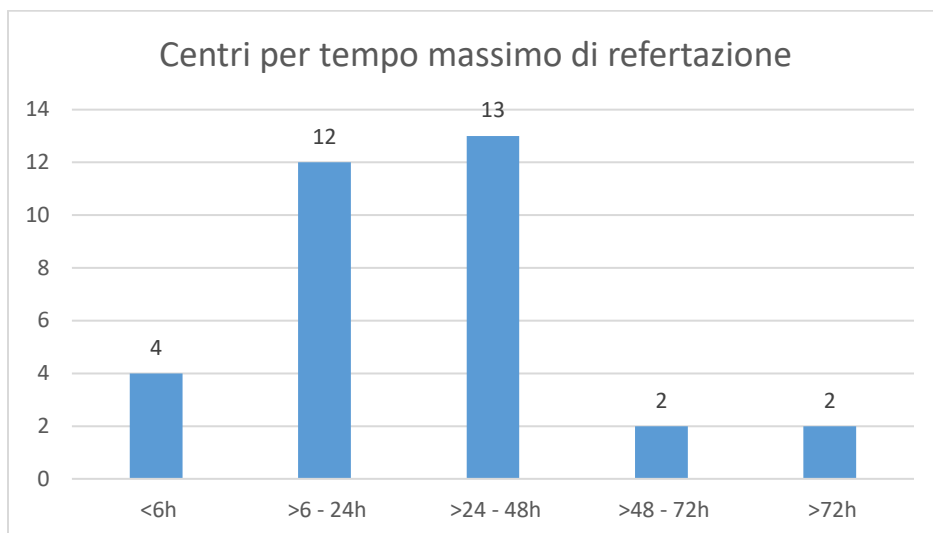
Indagine sulla disponibilità del test per attività di ADAMTS13 sul territorio nazionale

A cura del Dr. Fabrizio Papa (eleborazione dati Dr. Jacopo Olivieri)

Regioni	Centri attivi	Frequenza per 10000 kmq	Frequenza per 1.000.000 ab.
Abruzzo	1	0,92	0,77
Basilicata	1	0,99	1,81
Calabria	1	0,66	0,53
Campania	4	2,93	0,70
Emilia-Romagna	1	0,45	0,22
Friuli-Venezia Giulia	1	1,26	0,83
Lazio	1	0,58	0,17
Liguria	1	1,85	0,66
Lombardia	6	2,51	0,60
Marche	1	1,06	0,66
Molise	0	0,00	0,00
Piemonte	4	1,58	0,93
Puglia	3	1,54	0,76
Sardegna	1	0,41	0,62
Sicilia	2	0,77	0,41
Toscana	3	1,31	0,81
Trentino Alto Adige	1	0,73	0,93
Umbria	1	1,18	1,15
Valle d'Aosta	0	0,00	0,00
Veneto	3	1,64	0,61



T refertazione	N centri	% totale
<6h	4	12,1%
>6 - 24h	12	36,4%
>24 - 48h	13	39,4%
>48 - 72h	2	6,1%
>72h	2	6,1%
	33	100%



L'elenco dettagliato dei centri italiani che offrono la disponibilità di refertazione del test di attività di ADAMTS13 è disponibile al sito ANPTT all'indirizzo: <https://www.anptt.org/la-ptt-in-italia-cura-e-ricerca/il-test-per-attivita-di-adamts13-in-italia/>

Valutazione AGREE II della linea guida ISTH

La valutazione è riferita ai seguenti documenti:

JTH1 e relativa appendice (JTH1-app): Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2486-2495.

JTH2 e relativa appendice (JTH2-app): Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2496-2502

DOC: Documento disponibile per commenti pubblici. Accessibile in data 24/05/20 al sito:
<https://www.isth.org/page/TTPpubliccomment>

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI: 7 <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida. I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società) <input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	JTH1, sez. 1.2
2. QUESITI: 7 <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target <input checked="" type="checkbox"/> Interventi o esposizioni <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input checked="" type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	JTH1, sez. 1.3; JTH2-app, EtD Table
3. POPOLAZIONE: 7 <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età <input checked="" type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Comorbidità (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	JTH1, sez. 1.3
Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO: 7 <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome <input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista) <input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) <input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) <input checked="" type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA)	JTH1, sez. 1.2, sez. 2.1 – 2.3; JTH1-app sez. A

	<input checked="" type="checkbox"/> Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET: 7 <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). <input checked="" type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	JTH1, sez. 2.3; domini 5 di ogni EtD (JTH2-app)
6. UTILIZZATORI TARGET: 7	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) <input checked="" type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	JTH1, sez. 1.2 – 1.3
Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA: 7 <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) <input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) <input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	JTH1-app, sez. D-E; JTH2-app, sez. E-F
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE: 7 <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio <input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni) <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input checked="" type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	DOC, sez. 5.1.1.2
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE: 7 <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi <input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	JTH2-app, evidence profiles, domini 4 di ogni EtD

<p><i>Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari <input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi <input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale 	
<p>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI: 7</p> <p><i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.) 	<p>JTH1, sez. 2; JTH2-app, paragrafi “Conclusions” per ogni EtD</p>
<p>11. BENEFICI E RISCHI: 7</p> <p><i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto <input checked="" type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni <input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni 	<p>JTH2-app, domini 2, 3, 6 di ogni EtD</p>
<p>12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI: 7</p> <p><i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida 	<p>JTH2-app, domini 4, 8 e paragrafi “Summary of judgements” di ogni EtD</p>
<p>13. REVISIONE ESTERNA: 4</p> <p><i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) <input type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) 	<p>JTH1, sez. 2.6; ISTH website, public comment page</p>

	<input type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) <input type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO: 1 <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	<input type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata <input type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida <input type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Non riportato

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE: 7 <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione <input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	JTH1, sez. 3.1 – 3.3; JTH2, sez. 2.1 – 2.6; JTH2-app, EtD table per ogni EtD
16. OPZIONI DI GESTIONE: 7 <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni <input checked="" type="checkbox"/> Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	JTH1-app, sez. C; JTH2-app, per ogni EtD paragrafo EtD table e “Subgroup considerations”
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI: 7 <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi <input checked="" type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un’unica sezione	JTH1, sez. 3.1 – 3.3; JTH2, sez. 2.1 – 2.6

Dimensione 5: APPLICABILITÀ

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
--------------------	----------------------	----------

<p>18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE: 7 <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i>, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni 	<p>JTH1, sez. 2.8; JTH2-app, per ogni EtD domini 10, 11, 12</p>
<p>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE: 7 <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> o Sommario dei documenti della linea guida o Link a checklist e algoritmi o Link a manuali <i>how-to</i> o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) o Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) o Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	<p>JTH1, sez. 2.7</p>
<p>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE: 7 <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di 	<p>JTH1, sez. 2.8 e 3.1 – 3.3; JTH2-app, domini 7, 9, 12 di ogni EtD</p>

	sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO: 1 <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	<input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni <input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche <input type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori <input type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Non riportato
Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE: 7 <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	DOC, sez. 1.1; JTH1 e JTH2, sez. "Acknowledgements"
23. CONFLITTI DI INTERESSE: 7 <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	JTH1, sez. 2.4; JTH1 e JTH2, sez. "Conflict of interests"; JTH1-app, sez. A

RIFERIMENTI

Melissa C Brouwers, Kate Kerkvliet e Karen Spithoff hanno sviluppato l'AGREE Reporting Checklist. Kate Kerkvliet ha coordinato il processo di consultazione esterna, analizzato i dati e redatto la prima bozza del manoscritto. Melissa C Brouwers e Karen Spithoff hanno revisionato la bozza del manoscritto e tutti gli autori, inclusi i membri dell'AGREE Next Steps Consortium, hanno approvato la versione finale.

Membri dell'AGREE Next Steps Consortium: George Browman, Jako Burgers, Françoise Cluzeau, Dave Davis, Gene Feder, Beatrice Fervers, Ian Graham, Jeremy Grimshaw, Steven Hanna, Michelle Kho, Peter Littlejohns, Julie Makarski, e Louise Zitzelsberger. Melissa C Brouwers è il garante del manoscritto.

VERSIONE ITALIANA a cura della Fondazione GIMBE

Valutazione AGREE II: assegnazione dello score

Il punteggio calcolato della dimensione è:

Punteggio ottenuto – Punteggio minimo possibile

Punteggio massimo possibile – Punteggio minimo possibile

Dimensione AGREE II		Valutazione singoli items								Score
1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE	7	7	7						100%
2	COINVOLGIMENTO STAKEHOLDERS	7	7	7						100%
3	RIGORE METODOLOGICO	7	7	7	7	7	7	4	1	81%
4	CHIAREZZA ESPOSITIVA	7	7	7						100%
5	APPLICABILITÀ	7	7	7	1					75%
6	INDIPENDENZA EDITORIALE	7	7							100%

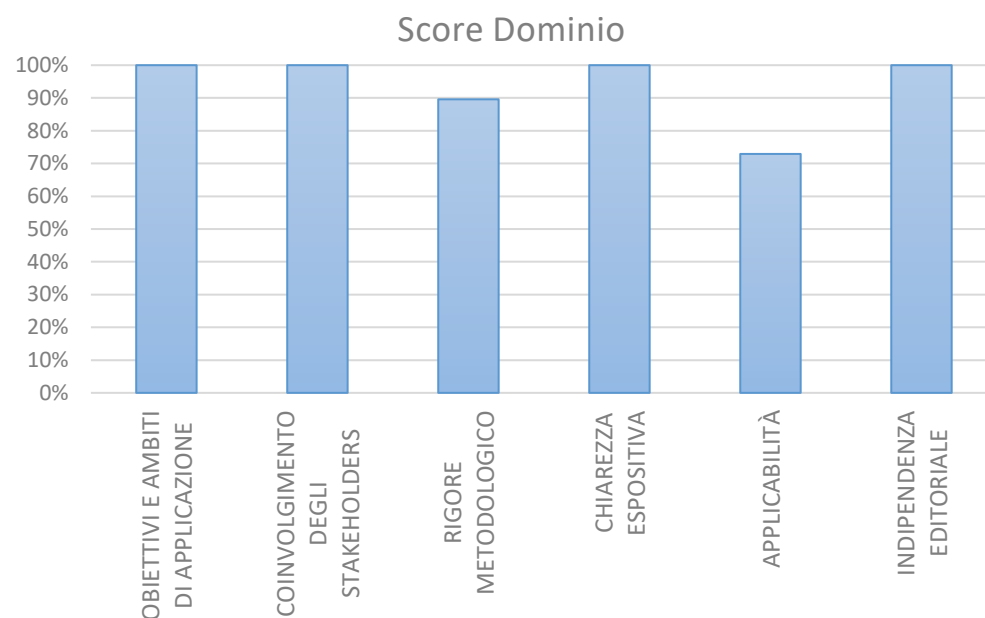


Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

QUESITO 1

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Gli steroidi aggiunti a TPE rispetto a solo TPE devono essere usati per i pazienti con PTTi che manifestano un primo evento acuto?

POPOLAZIONE:	Pazienti con PTTi che manifestano un primo evento acuto
INTERVENTO:	TPE + Steroidi
CONFRONTO:	TPE
OUTCOMES PRINCIPALI:	Mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, livello normale di ADAMTS13, esacerbazione, giorni in ospedale / giorni di TPE, recidiva, tempo alla recidiva, tutti gli eventi CV, ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente, danno renale acuto / dialisi, eventi avversi
SETTING:	Ospedale
PROSPETTIVA:	Considerazioni cliniche – prospettiva di popolazione
CONTESTO:	La plasmateresi terapeutica (TPE) è il trattamento standard per i pazienti con TTP idiopatica, riducendo la mortalità dall'80-90% al 20% o meno. I corticosteroidi sono comunemente usati in aggiunta a TPE, in considerazione della patogenesi autoimmune della malattia. Tuttavia sono insufficienti le evidenze riguardanti l'efficacia degli steroidi nel trattamento della TTP.
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Il Panel ha ritenuto che questa domanda fosse importante a causa della variabilità percepita nella pratica clinica e della necessità di sintetizzare i dati sul valore degli steroidi.</p>	

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non noto	Vedi EP.	Il Panel ha esposto il fatto che i pazienti che hanno ricevuto steroidi potrebbero aver avuto una malattia più grave. L'effetto sulla mortalità e sulla conta piastrinica sembrano grandi ma, dal momento che gli studi sono piccoli, gli effetti cumulativi appaiono meno grandi.
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non noto	Vedi EP.	Il Panel ha esposto il fatto che i pazienti che hanno ricevuto steroidi potrebbero aver avuto una malattia più grave. Impegnativo determinare se gli outcomes ottenuti siano secondari alla malattia o agli eventi avversi delle terapie.
Certeza delle evidenze		
Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 	<p>Prove di qualità molto bassa, compresi i dati di registro.</p>	<p>Evidenze eterogenee in termini di popolazioni studiate e interventi utilizzati (es. dosaggi, farmaci). Piccoli studi.</p>
--	---	--

Valori

Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?

Valori		
Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessun dato pubblicato su come gli individui valutano i principali outcomes di interesse.</p> <p>I membri del panel hanno classificato i risultati, dal più importante al meno importante, come segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalità per tutte le cause 2. Eventi CV globali 3. Ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente 4. Recupero della conta piastrinica 5. Recidiva 6. Tempo alla recidiva 7. Insufficienza renale acuta / dialisi 8. Giorni in ospedale o giorni di TPE 9. Esacerbazione 10. Livello ADAMTS13 normale <p>Considerazioni suggerite dai membri del panel tramite survey</p> <p>I pazienti hanno consistentemente valutato la mortalità e la funzione neurocognitiva come importanti outcomes di interesse, nel contesto sia di un evento acuto che della remissione.</p> <p>Piccoli effetti avversi da farmaci (ad es. affaticamento, nausea) sono stati identificati come esiti meno importanti, in particolare nel contesto di un evento acuto.</p> <p>I risultati relativi alla durata del trattamento e al tempo di recupero (ad es. durata della degenza in ospedale, giorni di TPE, giorni di recupero piastrinico) sono stati identificati come meno importanti nel contesto di un evento acuto. Secondo la valutazione espressa dai pazienti, essi sarebbero disposti ad accettare un processo di trattamento più lungo pur di avere buoni risultati clinici.</p> <p>I pazienti hanno riconosciuto che i risultati possono essere valutati in modo diverso in base all'età e alle esperienze (ad esempio, fattori che guidano i valori situazionali, che sono legati a un contesto specifico). Ad esempio, i risultati funzionali possono essere più importanti per i pazienti più giovani e meno importanti per i pazienti più anziani. I pazienti hanno anche</p>	<p>Il Panel ha considerato la classifica generale e la fascia di classifica. Il punto di vista del paziente era ritenuto il più importante. Vi era una variabilità riguardo alla percezione di importanza per i risultati con il punteggio più alto.</p>

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>riconosciuto che i valori generali (cioè i valori personali fondamentali, che sono legati alla personalità di ognuno) potrebbero influenzare l'importanza che i pazienti attribuiscono ai risultati. Ad esempio, le persone che sono più avverse al rischio per quanto riguarda la ricaduta possono dare maggiore importanza al livello di ADAMTS13 durante la remissione.</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Vedi EP.</p>	<p>Abbiamo alcuni dati, anche se scarsi e con una certezza molto bassa. Il Panel ha commentato che i clinici esperti e quelli non esperti possono avere un diverso livello di comfort con gli steroidi, i loro effetti avversi e il loro uso in particolari pazienti ritenuti più suscettibili agli effetti avversi (ad esempio, gli anziani).</p>

Risorse richieste
 Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Stime per costi TPE Italia 570 euro</p> <p>Complicazioni del TPE - \$ 1800 - \$ 13,500 USD</p> <p>Stime per i costi degli steroidi Prednisone 1 mg/kg/d giornaliero: 1.64 euro</p>	<p>Vi è la possibilità di constatare dei risparmi (meno formazione di anticorpi, ospedalizzazioni più brevi, meno TPE). Tuttavia questo aspetto è incerto e il risparmio potrebbe essere minimo.</p>

Certeza dell'evidenza delle risorse richieste		
Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		Sappiamo che il costo è basso. Vi è la possibilità di constatare dei risparmi (meno formazione di anticorpi, ospedalizzazioni più brevi, meno TPE). Tuttavia questo aspetto è incerto e il risparmio potrebbe essere minimo.
Rapporto costo/efficacia		
Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non studi inclusi 	Non ci sono dati pubblicati sulla costo-efficacia	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> ○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'impatto sull'equità sanitaria.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno esplorato le ineguaglianze esistenti nella diagnosi e nel trattamento della TTP.</p> <p>In genere la disuguaglianza relativa alla diagnosi era legata alla mancanza di consapevolezza della TTP; le strutture sanitarie in aree più remote, con meno accesso a specialisti ematologi, potrebbero non considerare la TTP nella diagnosi differenziale di un paziente con una presentazione insolita.</p> <p>La disuguaglianza può anche essere influenzata dal genere, dalla razza e / o dallo stato socioeconomico del paziente; le persone con una presentazione più subdola di TTP (al contrario della tipica "Pentade") possono essere escluse dal trattamento. La disparità di trattamento è stata ritenuta un grave problema. I pazienti hanno suggerito che spesso è stata la "fortuna" a determinare se un paziente si è presentato in ospedale con accesso a operatori sanitari che hanno riconosciuto la loro malattia, compreso le migliori pratiche in materia di trattamento e anche avuto accesso a tale trattamento. I pazienti nelle aree rurali, o in aree non ben servite da un ospedale di terzo livello con capacità di plasmateresi, si sono sentiti ricevere un trattamento inadeguato. Il costo del trattamento è stato ritenuto il principale fattore di iniquità, in particolare nei paesi senza una solida sanità pubblica. In alcune giurisdizioni, lo stato assicurativo potrebbe influire sulla capacità di un paziente di consultare medici adeguati o andare in ospedali appropriati (che potrebbero non essere nella loro rete assicurativa). Vi sono poi aneddoti raccontati dai pazienti secondo cui le autorizzazioni previa approvazione della compagnia assicurativa spesso ritardavano il trattamento.</p> <p>I modificatori della disuguaglianza possono includere la telemedicina, le cliniche di sensibilizzazione (outreach clinics - per i pazienti in remissione), l'educazione dei fornitori di assistenza sanitaria locale per migliorare la consapevolezza e la diagnosi precoce del TTP, un più ampio accesso alle competenze della TTP (ad es. attraverso un'adeguata attuazione di raccomandazioni basate sull'evidenza che fissano uno standard base di cure, percorsi per consultare le strutture sanitarie più esperte) e un più ampio accesso ai trattamenti TTP (ad esempio, diminuendo le barriere istituite dagli assicuratori in merito a costi, co-pagamenti e requisiti per le autorizzazioni preventive). Gli operatori sanitari dovrebbero essere incoraggiati ad adottare un approccio ampiamente consultivo nella gestione della TTP, a causa della sua rarità e della concentrazione di competenza ed esperienza in alcuni centri in tutto il mondo.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno anche esplorato se l'intervento e il comparatore in questa domanda PICO potrebbero avere un impatto sull'equità della salute. Hanno affermato che l'aggiunta di trattamenti più costosi, che richiedevano maggiore competenza per la somministrazione (ad es. TPE) e / o di cui era più difficile l'accesso (ad es. TPE, concentrati di fattori, caplacizumab, rituximab) potrebbe aumentare le disuguaglianze, allargando così il divario tra chi ha e chi non ha.</p>	
---	--	--

<h3>Accettabilità</h3>		
<p>L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>EVIDENZE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'accettabilità per le parti interessate.</p> <p>Le interviste strutturate con paneli di pazienti hanno esplorato l'accettabilità nel trattamento della TTP.</p> <p>In generale, l'accettabilità è maggiore per trattamenti che hanno un impatto notevole sugli esiti di mortalità e sulla prevenzione delle ricadute.</p> <p>Tutti i trattamenti affrontati in queste linee guida sono stati percepiti come accettabili per le principali parti interessate, in quanto hanno confermato i desideri e le aspettative realistiche dei pazienti e dei sanitari circa l'efficacia, l'equilibrio tra rischi e benefici e la via di somministrazione.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità degli steroidi includevano preoccupazioni per effetti collaterali a lungo termine, tuttavia i pazienti hanno riconosciuto che la schedula di tapering utilizzata nella TTP ha ridotto al minimo l'esposizione agli effetti collaterali.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità del TPE includevano preoccupazioni relative agli effetti collaterali associati alle trasfusioni e considerazioni speciali per le persone che non accettano emoderivati (ad esempio i Testimoni di Geova).</p>	<p>I clinici potrebbero non trovare gli steroidi accettabili per i pazienti più anziani ma ci sono scarsi dati su questo aspetto. Il Panel ha suggerito di utilizzare gli steroidi con cautela per le popolazioni vulnerabili (ad esempio comorbidità psichiatriche, ipertensione, diabete mellito, anziani).</p>
--	---	---

Fattibilità
L'intervento è fattibile?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla fattibilità.</p> <p>Le interviste strutturate con i panel dei pazienti hanno esplorato la fattibilità dell'attuazione.</p> <p>È stato riconosciuto in generale che la TTP è una malattia rara e costosa, che richiede significative risorse istituzionali e intellettuali sia per la diagnosi che per il trattamento.</p> <p>I panel di pazienti hanno identificato potenziali barriere e facilitatori per l'implementazione:</p> <p>Fattori professionali: le conoscenze e le abilità dei sanitari rimangono un ostacolo all'implementazione. C'è un'opportunità per aumentare la consapevolezza di questa malattia rara con raccomandazioni basate sull'evidenza con diverse strategie di traslazione delle conoscenze.</p> <p>Fattori di sistema: molti centri non hanno risorse per implementare strategie diagnostiche o terapeutiche costose o di alta specializzazione, in particolare per una malattia raramente riscontrata come la TTP. Potrebbe essere utile una strategia di "ritorno alle origini" rivolta ai sanitari in prima linea; per esempio, l'emocromo, test rapido e economico, può essere informativo in un paziente con sintomi aspecifici. È inoltre importante creare un ambiente in cui i non esperti possano riferirsi agli esperti, per accelerare e ottimizzare l'assistenza TTP.</p> <p>Fattori del paziente: i pazienti hanno anche una mancanza di consapevolezza della TTP e possono sentirsi sopraffatti e non supportati. I pazienti spesso scambiano informazioni online, ma queste informazioni non sono sempre affidabili. Migliori partenariati tra medici e pazienti (in particolare gruppi di supporto dei pazienti) e un'educazione mirata dei pazienti possono migliorare l'uptake di questo intervento.</p>	

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Medio	Piccolo	Minimo		Varia	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Incertezza o variabilità possibilmente importanti	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non so
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO / EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non studi inclusi
EQUITÀ	ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	'No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento o il comparatore ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ○	Raccomandazione forte per l'intervento ●
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti con TTP idiopatica che manifestano un primo evento acuto il panel raccomanda l'aggiunta degli steroidi alla plasmaferesi rispetto alla sola plasmaferesi (raccomandazione forte nel contesto di evidenze di qualità molto bassa).

Giustificazione

Il Panel ha commentato che questo caso potrebbe adattarsi al primo paradigma nell'elaborazione di una forte raccomandazione nel contesto di prove deboli – un intervento in una condizione di pericolo di vita. Il Panel ha commentato che alcuni pazienti in casi eccezionali possono essere maggiormente colpiti dagli effetti avversi degli steroidi. OPINIONI DISCORDANTI: considerando la durata del trattamento, i membri del Panel sarebbero più propensi a votare per una raccomandazione forte per durate più brevi.

Considerazioni per sottogruppi

Il Panel ha suggerito un uso più cauto degli steroidi per le popolazioni vulnerabili (ad esempio comorbidità psichiatriche, ipertensione, diabete mellito, anziani).

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Il Panel ha ritenuto prioritaria una ricerca specifica a medio termine (5 anni) per generare prove più forti per questo quesito PICO. Considerare diverse metodologie. Considerare come ottimizzare i programmi di ricerca attualmente esistenti.

Evidence Profile

Domanda: per i pazienti con PTTI che manifestano un primo* evento acuto, qual è l'effetto di TPE associata agli steroidi, rispetto alla sola TPE, sulla mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, livelli normali di ADAMTS13, esacerbazione, giorni di ospedalizzazione/giorni di TPE, ricaduta, tempo alla ricaduta, tutti gli eventi CV, ictus/TIA/deficit neurologici clinicamente evidenti, danno renale acuto/dialisi, eventi avversi?





Criteri di inclusione: trials controllati randomizzati (RCT) o studi osservazionali (incluse serie di casi con ≥ 5 soggetti) che riportassero almeno uno degli outcomes di interesse, nella popolazione di interesse, per almeno uno dei trattamenti di interesse. Per la scarsità di studi comparativi in questa rara patologia, sono stati inclusi anche studi a singolo braccio. Inoltre sono stati inclusi dati da registro e da raccolte di dati eseguite in maniera sistematica anche se non oggetto di pubblicazione.

Criteri di esclusione: serie di casi con meno di 5 pazienti, studi con dati aggregati comprendenti popolazioni diverse o nei quali gli outcomes non potevano essere chiaramente ricondotti allo status del paziente; pazienti con PTT secondaria; bracci di studi che riportavano dati relativamente a trattamenti non considerati.

Riepilogo: Ventinove studi hanno incluso pazienti con un primo evento acuto di TTP. Quattro di questi (Jayabose 2013, Moatti-Cohen 2012, Zheng 2004, Zhou 2016) erano studi comparativi (serie di casi) che includevano pazienti in entrambi i bracci di trattamento. Sei studi includevano pazienti trattati con sola TPE e 19 studi includevano pazienti in trattamento con TPE più steroidi. Uno studio (Moatti-Cohen) includeva pazienti in gravidanza..

Due dei quattro studi comparativi non fornivano stime per la mortalità (Jayabose, Moatti-Cohen) per la mancanza di eventi di mortalità in entrambi i gruppi. Risultati aggregati da Zheng and Zhou indicavano un più basso tasso di mortalità (sebbene l'analisi aggregata si dimostrava inconsistente) per pazienti trattati con TPE più steroidi rispetto alla singola TPE.

Venti studi osservazionali a singolo braccio indicavano tassi di mortalità simili tra i gruppi.

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^c	Altre considerazioni	TPE più steroidi	TPE sola	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità per tutte le cause (follow up: da 1 mese a 108 mesi)												
4 ^{11,15,28,29} (103 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Serio ^b	Non serio	Non serio	Nessuno	5/63	8/40	OR 0.10 (0.02-0.39)	176 meno per 1,000 (da 195 meno a 111 meno)	 MOLTO BASSA	
15 ^{1,2,4,5,8,10,12,14,16,17,21,22,24,26,27} (268 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	24/268 Pooled estimate 6% (95% CI 2%-10%)	-	-	-	 MOLTO BASSA	
5 ^{13,19,20,23,25} (150 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	-	13/150 Pooled estimate 7% (95% CI 2%-13%)	-	-	 MOLTO BASSA	
Recupero della conta piastrinica (follow up: da 1 mese a 12 anni) ^d												
3 ^{11,28,29} (74 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Serio ^b	Non serio	Non serio	Nessuno	43/48	18/26	OR 10.43 (2.57-42.31)	267 più per 1,000 (da 160 più a 297 più)	 MOLTO BASSA	





LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirettività	Imprecisione ^c	Altre considerazioni	TPE più steroidi	TPE sola	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
11 ^{1-3,8,10,12,14,16,18,26,27} (158 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	-	Nessuno	128/158 Pooled estimate 85% (95% CI 67%-97%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
3 ^{19,23,25} (84 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	-	66/84 Pooled estimate 80% (95% CI 70%-88%)	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Livelli di attività di ADAMTS13 normali (follow up: 30 giorni)												
2 ^{2,3} (18 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	6/18 Pooled estimate 28% (95% CI 8%-53%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Esacerbazione (follow up: da 1 mese a 72 mesi)												
4 ^{3,4,22,27} (49 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	11/49 Pooled estimate 22% (95% CI 9%-37%)	-	Non stimabile	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
1 ²⁵ (25 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	-	Non serio	-	Nessuno	-	13/25 Pooled estimate 52% (95% CI 33%-70%)	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Giorni di ospedalizzazione/giorni di TPE (maggiore di 3.5 anni)												
2 ^{21,24} (76 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	76 pazienti Media 18-20 giorni Intervallo 5-62 giorni	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Recidiva (follow up: da 1 mese a 12 anni)												
2 ^{11,28} (25 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuno	2/11	0/14	OR 42.52 (1.72 a 1051.26)	-	⊕⊕○○ BASSA	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirettività	Imprecisione ^c	Altre considerazioni	TPE più steroidi	TPE sola	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
14 ^{1,4,6,8,12,14,16-18,21,22,24,26,27} (224 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	-	Nessuno	57/224 Pooled estimate 20% (95% CI 9%-32%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
3 ^{20,23,25} (85 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	-	Nessuno	-	9/85 Pooled estimate 12% (95% CI 0%-53%)	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Tempo alla recidiva (follow up: da 1 anno a 11 anni)												
2 ^{17,21} (30 pazienti) [†]	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	-	Nessuno	30 pazienti** Mediana TTR 18 mesi a 3.1 anni, intervallo 3 mesi a 5.9 anni.	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Tutti gli eventi CV – non riportato												
1 ¹² (5 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-	-	1/5 Pooled estimate 20% (95% CI 4%-62%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
1 ²⁵ (25 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	-	Non serio	-	-	-	1/25 Pooled estimate 4% (95% CI 1%-20%)	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	
DATI DA REGISTRO (7 registri) ^{50,51,52,53,54,55,56}	(singolo braccio, TPE più steroidi)						24/173* Intervallo 2.4% - 56.3%					
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{50,55,56}	(singolo braccio, TPE da solo)							1/11 Intervallo 0%-33.3%				
Ictus/TIA/deficit neurologici clinicamente evidenti (follow up: maggiore di 1 mese)												

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPE più steroidi	TPE sola	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹⁵ (29 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	-	Non serio	Non serio	Nessuno	1/15 ^s	1/14 ^s	OR 0.93 (0.06 a 15.69)	5 meno per 1,000 (da 67 meno a 475 più)	 BASSA	
1 ⁹ (13 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-		4/13*** Pooled estimate 31% (95% CI 13%-58%)	-	-	-		
1 ⁷ (5 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	-	Non serio	-		-	2/5 Pooled estimate 40% (95% CI 12%-77%)	-	-		
Danno renale acuto/dialisi (follow-up: non chiaro)												
1 ¹⁵ (29 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Serio ^e	-	Non serio	Non serio	Nessuno	1/15 ^t	0/14 ^t	OR 6.91 (0.14 a 349.18)	-	 MOLTO BASSA	
1 ²⁵ (18 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-		5/18 Pooled estimate 28% (95% CI 12%-51%)	-	-	-		
Eventi avversi (da lievi a moderati) (follow up: da 1 mese a 72 mesi)												
5 ^{4,14,22,24,27} (89 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Serio ^b	Non serio	-	Nessuno	21/89 Pooled estimate 27% (95% CI 0%-79%)	-	-	-	 MOLTO BASSA	
Eventi avversi seri (follow up: 6 mesi)												
1 ²⁰ (61 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE da solo)	Serio ^a	-	Non serio	-	Nessuno	-	0/61 Pooled estimate 0% (95% CI 0%-6%)	-	-	 MOLTO BASSA	
Eventi avversi (in altre popolazioni non-TTP)												

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPE più steroidi	TPE sola	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
20 ³⁰⁻⁴⁹	Revisioni sistematiche e studi osservazionali	Non serio	Non serio	Serio *	Non serio	Nessuno	TPE per procedura: 18321 procedure (3646 pazienti trattati) Intervallo 3.9%-17% TPE per paziente: 55/124 Intervallo 19.5%-60.6% Steroidi per paziente: 335/867 Intervallo 31%-51%	TPE per procedura: 18321 procedure (3646 pazienti trattati) Intervallo 3.9%-17% TPE per paziente: 55/124 Intervallo 19.5%-60.6%	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Eventi avversi seri (in altre popolazioni non-TTP)												
20 ³⁰⁻⁴⁹	Revisioni sistematiche e studi osservazionali	Non serio	Non serio	Serio *	Non serio	Nessuno	TPE: 93/373 Intervallo 23.8%-29.6% Steroidi: 257/2183 Intervallo 1.8%-37.0%	TPE: 93/373 Intervallo 23.8%-29.6%	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATA	

CI: Intervallo di Confidenza; OR: Odds ratio; TPE: Plasma exchange; SD: Deviazione Standard; TIA: Attacco ischemico transitorio

* Si noti che la maggior parte dei pazienti in studio hanno manifestato un primo evento di TTP ma alcuni studi hanno incluso una quota di pazienti ricidivati fino al 20%. Per questo singolo è stato scelto di non votare per l'indirettività; gli studi con oltre il 20% di pazienti ricidivati e pazienti con un primo evento sono stati inclusi nell'analisi degli eventi acuti.

** Page ha riportato 9 casi di recidive su 21 pazienti trattati con TPE e steroidi con un tempo mediano alla recidiva di 3,1 anni (Intervallo 0,4-5,9 anni). Scully ha riportato 21 casi di recidive su 38 pazienti trattati con TPE più steroidi con un tempo mediano alla recidiva di 18 mesi (Intervallo da 3 a 60 mesi).

† 30 pazienti su 59 pazienti totali sono ricidivati. I restanti 29 pazienti sono stati censurati.

§ Moatti-Cohen et al 2012 hanno riportato una serie di 29 pazienti con un primo evento di TTP durante la gravidanza. 1/15 pazienti trattate con TPE e steroidi e 1/14 pazienti trattate con sola TPE hanno sviluppato "sequele neurologiche".

*** Gasparovic 2001 ha riportato una serie di 13 pazienti con un primo evento di TTP. La natura degli eventi neurologici non veniva specificata: "manifestazioni SNC venivano confermate per 11 pazienti all'inclusione... e due settimane dopo le lesioni neurologiche venivano constatate in quattro pazienti."

‡ Moatti-Cohen et al 2012 riportano una serie di 29 pazienti con un primo evento di TTP durante la gravidanza. 1/15 pazienti trattate con TPE e steroidi e 0/14 pazienti trattate con sola TPE hanno sviluppato "sequele renali".

¥ I dati riportati nel registro potrebbero essere anche stati riportati, per intero o in parte, all'interno della letteratura pubblicata.

Spiegazioni

- Rischio di parzialità valutato come grave per studi non comparativi, compresi serie di casi e studi a braccio singolo
- L'inconsistenza è considerata grave se tutti e tre i seguenti criteri sono soddisfatti: intervalli di confidenza minimamente sovrapposti; il test statistico per l'eterogeneità mostra un valore P basso (<0,05); e I₂ è > 60%
- Si noti che non è stato possibile stimare una stima aggregata dell'effetto calcolato per diversi risultati. In questi casi, il numero limitato di eventi e soggetti negli studi inclusi solleva perplessità circa l'imprecisione. Tuttavia, la certezza delle prove era già stata valutata come molto bassa, a causa delle serie perplessità sul rischio di parzialità. Pertanto, la certezza nel corpus delle prove non è stata ulteriormente ridotta per imprecisione.
- Il risultato del "recupero della conta piastrinica" è stato, in alcuni casi, tratto da un risultato composito di "risposta / remissione" che, insieme al recupero della conta piastrinica, includeva LDH normale, risoluzione dei sintomi neurologici, e / o valori di laboratorio normali

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

- e) Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi per TPE e steroidi sono stati raccolti da studi sulla popolazione più ampia, tra cui recensioni di Cochrane sugli usi di questi trattamenti in altre popolazioni (non TTP). Si prevede che gli eventi avversi di questi trattamenti saranno gli stessi indipendentemente per il trattamento

Riferimenti per revisione sistematica

1. Bobbio-Pallavicini, E., L. Gugliotta, R. Centurioni, C. Porta, N. Vianelli, A. Billio, F. Tacconi and E. Ascari (1997). "Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP." *Haematologica* **82**(4): 429-435.
2. Bohm, M., C. Betz, W. Miesbach, M. Krause, C. Von Auer, H. Geiger and I. Scharer (2005). "The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine." *British Journal of Haematology* **129**(5): 644.
3. Cataland, S. R., M. Jin, A. K. Ferketich, M. S. Kennedy, E. H. Kraut, J. N. George and H. M. Wu (2007). "An evaluation of ciclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." *British Journal of Haematology* **136**(1): 146.
4. Coppo, P., A. Bussel, S. Charrier, C. Adrie, L. Galicier, E. Boulanger, A. Veyradier, T. Leblanc, C. Alberti, E. Azoulay, J. R. Le Gall and B. Schlemmer (2003). "High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome." *Medicine* **82**(1): 27.
5. Deng, M. Y., G. S. Zhang, Y. Zhang, H. Xiao, C. W. Dai, Y. X. Xu, W. L. Zheng, H. L. Peng and J. K. Shen (2013). "Analysis of clinical and laboratory characteristics in 42 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura from a single center in China." *Transfusion and Apheresis Science* **49**(3): 447.
6. Fakhouri, F., J. P. Vemant, A. Veyradier, M. Wolf, G. Kaplanski, R. Binaut, M. Rieger, F. Scheiffinger, P. Poullin, B. Deroure, R. Delarue, P. Lesavre, P. Vanhille, O. Hermine, G. Remuzzi and J. P. Grunfeld (2005). "Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: A study of 11 cases." *Blood* **106**(6): 1932.
7. Fiorani, L., N. Vianelli, L. Gugliotta, L. Vignatelli, C. Corbelli and R. D'Alessandro (1995). "Brain MRI and SPET in thrombotic thrombocytopenic purpura." *Italian journal of neurological sciences* **16**(3): 149.
8. Fontana, S., J. A. K. Hovinga, J. D. Studt, L. Alberio, B. Lammler and B. M. Taleghani (2004). "Plasma Therapy in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Review of the Literature and the Bern Experience in a Subgroup of Patients with Severe Acquired ADAMTS-13 Deficiency." *Seminars in Hematology* **41**(1): 48.
9. Gasparovic, V., S. Mejic, Z. Pisl, R. Radonic and I. Radman (2001). "Thrombotic thrombocytopenic purpura - Possibilities of treatment and results." *Haematologia* **31**(1): 39.
10. Gasparovic, V., R. Radonic, S. Mejic, Z. Pisl and I. Radman (2000). "Possibilities and limits of treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura." *Intensive Care Medicine* **26**(11): 1690.
11. Jayabose, S., T. S. Nowicki, J. Dunbar, O. Levendoglu-Tugal, M. F. Ozkaynak and C. Sandoval (2013). "Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children: A single institution experience." *Indian Journal of Pediatrics* **80**(7): 570.
12. Kawano, N., N. Yokota-Ikeda, S. Yoshida, T. Kuriyama, K. Yamashita, Y. Sugio, S. Makino, N. Ono, Y. Inoue, D. Himeji, K. Kodama, S. Uezono, Y. Shimao, A. Ueda, M. Matsumoto, H. Iino and Y. Fujimura (2013). "Therapeutic modality of 11 patients with TTP in a single institution in Miyazaki from 2000 to 2011." *Internal Medicine* **52**(17): 1883.
13. Khatun, H. and M. Morshed (2015). "Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Issues in Diagnosis and Treatment." *Mymensingh medical journal : MMJ* **24**(4): 761.
14. McDonald, V., R. Liesner, J. Grainger, M. Gattens, S. J. MacHin and M. Scully (2010). "Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: Clinical management and the use of ADAMTS 13 assays." *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **21**(3): 245.
15. Moatti-Cohen, M., C. Garrec, M. Wolf, P. Boisseau, L. Galicier, E. Azoulay, A. Stepanian, Y. Delmas, E. Rondeau, S. Bezieau, P. Coppo and A. Veyradier (2012). "Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood* **119**(24): 5888.
16. Ozkalemkas, F., R. Ali, V. Ozkocaman, T. Ozelik, A. Ozkan and A. Tunali (2007). "Therapeutic plasma exchange plus corticosteroid for the treatment of the thrombotic thrombocytopenic purpura: A single institutional experience in the southern Marmara region of Turkey." *Transfusion and Apheresis Science* **36**(1): 109.
17. Page, E. E., J. A. Kremer Hovinga, D. R. Terrell, S. K. Vesely and J. N. George (2016). "Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood* **127**(24): 3092.
18. Rinott, N., T. Mashiach, N. A. Horowitz, L. Schliamser, G. Sarig, A. Keren-Politansky and E. J. Dann (2015). "A 14-Year Experience in the Management of Patients with Acquired Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Northern Israel." *Acta Haematologica* **134**: 170.
19. Rock, G., D. Anderson, W. Clark, P. Leblond, D. Palmer, M. Sternbach, D. Sutton and G. Wells (2005). "Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet." *British journal of haematology* **129**(1): 79-86.
20. Rock, G., C. Wf, D. Anderson, B. Benny, D. Sutton, P. Leblond, M. Sternbach and J. Sontrop (2013). "ADAMTS-13 may not predict disease or outcome in patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura." *Thrombosis research* **131**(4): 308-312.
21. Scully, M., V. McDonald, J. Cavenagh, H. Bj, I. Longair, H. Cohen and M. Sj (2011). "A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood* **118**(7): 1746-1753.
22. Stefanello, B., E. V. De Paula, F. A. Orsi, J. F. C. Marques, E. G. Roveri, M. P. Colella, M. C. Ozelo, J. M. Annichino-Bizzacchi and M. Addas-Carvalho (2014). "Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective evaluation." *Journal of Clinical Apheresis* **29**(6): 311.
23. Ugur Bilgin, A., M. A. Karaselek and K. Camli (2014). "Successful management of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy." *Transfusion and Apheresis Science* **50**(3): 433.
24. Uhl, L., J. E. Kiss, E. Malynn, D. R. Terrell, S. K. Vesely and J. N. George (2017). "Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial." *Transfusion* **57**(10): 2532.
25. Vesely, S. K., J. N. George, B. Lammler, J. D. Studt, L. Alberio, M. A. El-Harake and G. E. Raskob (2003). "ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients." *Blood* **102**(1): 60.
26. Vural, F., A. Donmez, S. Cag ırgan and M. Tombulog lu (2006). "Local experience with thrombotic thrombocytopenic purpura from the western part of Turkey." *Transfusion and Apheresis Science* **34**(2): 163.

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

27. Yang, C. W., Y. C. Chen, P. Dunn, M. Y. Chang, J. T. Fang and C. C. Huang (2003). "Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): Initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases." *Renal Failure* **25**(1): 21.
28. Zheng, X. L., R. M. Kaufman, L. T. Goodnough and J. E. Sadler (2004). "Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood* **103**(11): 4043.
29. Zhou, X., X. Ye, Y. Ren, C. Mei, L. Ma, J. Huang, W. Xu, J. Wei, L. Ye, W. Mai, W. Qian, H. Meng, J. Jin and H. Tong (2016). "Diagnosis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in southeast China: a single center experience of 60 cases." *Frontiers of medicine* **10**(4): 430.

Riferimenti per eventi avversi da TPE:

30. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 25;(8):CD003906. doi: 10.1002/14651858.CD003906.pub4. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Mehndiratta MM1, Hughes RA, Pritchard J.
31. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275. Plasma exchange for generalized myasthenia gravis Gajdos P1, Chevret S, Toyka K.
32. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 27;2:CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Chevret S1, Hughes RA2, Annane D3.
33. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 19;(9):CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Hughes RA1, Swan AV, van Doorn PA.
34. Transfusion. 2012 Dec;52(12):2525-32; quiz 2524. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03646.x. Epub 2012 Apr 15. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Som S1, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN, Vesely SK.
35. Vox Sang. 2014 Feb;106(2):161-6. doi: 10.1111/vox.12090. Epub 2013 Oct 10. Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience. McGuckin S1, Westwood JP, Webster H, Collier D, Leverett D, Scully M.
36. J Intensive Care Med. 2007 Mar-Apr;22(2):82-91. Evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. George JN1.
37. Transfusion. 2000 Aug;40(8):896-901. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. Rizvi MA1, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO.

Riferimenti per eventi avversi da steroidi:

38. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006921. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Burton JM1, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J.
39. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD002265. doi: 10.1002/14651858.CD002265.pub3. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus.
40. Fernandes Moça Trevisani V1, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah AN.
41. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 24;10:CD001446. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Hughes RA1, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA.
42. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD001046. doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2. Steroids for acute spinal cord injury. Bracken MB1.
43. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 19;3:CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub4. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Walters JA1, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R.
44. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 13;12:CD007720. doi: 10.1002/14651858.CD007720.pub3. Corticosteroids for pneumonia. Stern A1, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M.
45. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 13;(5):CD011801. doi: 10.1002/14651858.CD011801.pub2. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. Normansell R1, Kew KM, Mansour G.
46. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 1;(9):CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Walters JA1, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH.
47. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 18;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Hahn D1, Hodson EM, Willis NS, Craig JC.
48. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;(9):CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Brouwer MC1, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D.
49. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003595. doi: 10.1002/14651858.CD003595.pub2. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Michael M1, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC.

Riferimenti per dati da registro:

50. Australia

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

51. Serbia
52. Giappone
53. Corea
54. Italia
55. Alabama (US)
56. Kansas (US)

QUESITO 2

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Il Caplacizumab dovrebbe essere utilizzato per pazienti con PTTi che manifestano un evento acuto?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con PTTi che manifestano un evento acuto
INTERVENTO:	Caplacizumab
CONFRONTO:	Non uso di Caplacizumab
OUTCOMES PRINCIPALI:	Mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, esacerbazione, giorni in ospedale / giorni di TPE, recidiva, recidiva a 12 mesi, tutti gli eventi CV, ictus / TIA / altri deficit neurologici, eventi avversi, eventi avversi seri
SETTING:	Ospedale
PROSPETTIVA:	Considerazioni cliniche – prospettiva di popolazione
CONTESTO:	Caplacizumab è un nano-anticorpo che lega il dominio A1 di VWF, impedendo la formazione dei microtrombi bloccando l'interazione tra il VWF e le piastrine. Il razionale alla base di questo approccio si basa sul fatto che, inibendo l'interazione tra VWF e le piastrine, con una terapia plasma-based si potrebbe ottenere una remissione clinica più rapida, prevenendo o minimizzando le complicazioni acute e croniche relative alla TTP.
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si	Il Panel ha ritenuto che questa domanda fosse importante a causa della necessità di sintetizzare i dati sul valore di Caplacizumab.	
<input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	Vedi EP. Formulata una voce aggiuntiva per il sanguinamento inteso come ADE.	<p>Bias di selezione basso negli studi di mortalità in entrambi i bracci negli RCT, aspetto non osservato nella TTP in generale. Effetto significativo sull'esacerbazione. La recidiva a 12 mesi è aumentata. Il meccanismo d'azione di Caplacizumab non è atto a prevenire una recidiva a lungo termine – esso preserva i pazienti da un evento acuto ma, se sospeso, una gran parte dei pazienti recidiva. Caplacizumab non cura la malattia ma agisce sui sintomi. La conta piastrinica aumenta in corso di trattamento in quanto si riduce il consumo piastrinico ma non si estingue il processo della malattia (lo stimolo immune).</p>
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	Vedi EP. Formulata una voce aggiuntiva per il sanguinamento inteso come ADE.	<p>Commento relativo agli effetti collaterali riguardanti il sanguinamento: il Panel li ha ritenuti significativi.</p>
Certeza delle evidenze		
Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto basso ○ Basso ● Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		<p>Le valutazioni di certezza dei risultati sono comprese tra moderate e alte (in base all'imprecisione).</p>
--	--	---

Valori
Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessun dato pubblicato su come gli individui valutano i principali outcomes di interesse.</p> <p>I membri del panel hanno classificato i risultati, dal più importante al meno importante, come segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Mortalità per tutte le cause 12. Eventi CV globali 13. Ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente 14. Recupero della conta piastrinica 15. Recidiva 16. Tempo alla recidiva 17. Insufficienza renale acuta / dialisi 18. Giorni in ospedale o giorni di TPE 19. Esacerbazione 20. Livello ADAMTS13 normale <p>Considerazioni suggerite dai membri del panel tramite survey</p> <p>I pazienti hanno consistentemente valutato la mortalità e la funzione neurocognitiva come importanti outcomes di interesse, nel contesto sia di un evento acuto che della remissione.</p> <p>Piccoli effetti avversi da farmaci (ad es. affaticamento, nausea) sono stati identificati come esiti meno importanti, in particolare nel contesto di un evento acuto.</p> <p>I risultati relativi alla durata del trattamento e al tempo di recupero (ad es. durata della degenza in ospedale, giorni di TPE, giorni di recupero piastrinico) sono stati identificati come meno importanti nel contesto di un evento acuto. Secondo la valutazione espressa dai pazienti, essi sarebbero disposti ad accettare un</p>	<p>Notato come l'esacerbazione sia considerata inferiore alla ricaduta. Vi è stata una discussione tra chi riteneva tali risultati significativi. I membri del Panel si sono concentrati sui dati attualmente a nostra disposizione.</p>

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>processo di trattamento più lungo pur di avere buoni risultati clinici. I pazienti hanno riconosciuto che i risultati possono essere valutati in modo diverso in base all'età e alle esperienze (ad esempio, fattori che guidano i valori situazionali, che sono legati a un contesto specifico). Ad esempio, i risultati funzionali possono essere più importanti per i pazienti più giovani e meno importanti per i pazienti più anziani. I pazienti hanno anche riconosciuto che i valori generali (cioè i valori personali fondamentali, che sono legati alla personalità di ognuno) potrebbero influenzare l'importanza che i pazienti attribuiscono ai risultati. Ad esempio, le persone che sono più avverse al rischio per quanto riguarda la ricaduta possono dare maggiore importanza al livello di ADAMTS13 durante la remissione.</p>	
<h3>Bilancio degli effetti</h3>		
<p>Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>EVIDENZE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		
<h3>Risorse richieste</h3>		
<p>Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>EVIDENZE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Non vi sono dati pubblicati riguardanti le risorse richieste.</p> <p>Caplacizumab 10 mg x 36 giorni (6 giorni di PE + 30 giorni dopo la sospensione): 154.285,56 euro</p> <p>Fonte: Gazzetta Ufficiale - Riclassificazione del medicinale per uso umano «Cablivi», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 34/2020). (20A00265) (GU Serie Generale n.13 del 17-01-2020) Accessibile: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-01-17&atto.codiceRedazionale=20A00265&elenco30giorni=false</p>	<p>Può ridurre l'uso di TPE (sebbene non sia sicuro che questa sia la strategia corretta quando si utilizza questo farmaco). Probabilmente non ridurrà drasticamente i costi.</p>
--	---	--

Certeza dell'evidenza delle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		

Rapporto costo/efficacia

Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ● Nessun studio incluso 	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla costo-efficacia</p>	
<h3>Equità</h3> <p>Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ● Variabile ○ Non noto 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'impatto sull'equità sanitaria.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno esplorato le ineguaglianze esistenti nella diagnosi e nel trattamento della TTP.</p> <p>In genere la disuguaglianza relativa alla diagnosi era legata alla mancanza di consapevolezza della TTP; le strutture sanitarie in aree più remote, con meno accesso a specialisti ematologi, potrebbero non considerare la TTP nella diagnosi differenziale di un paziente con una presentazione insolita.</p> <p>La disuguaglianza può anche essere influenzata dal genere, dalla razza e / o dallo stato socioeconomico del paziente; le persone con una presentazione più subdola di TTP (al contrario della tipica "Pentade") possono essere escluse dal trattamento. La disparità di trattamento è stata ritenuta un grave problema. I pazienti hanno suggerito che spesso è stata la "fortuna" a determinare se un paziente si è presentato in ospedale con accesso a operatori sanitari che hanno riconosciuto la loro malattia, compreso le migliori pratiche in materia di trattamento e anche avuto accesso a tale trattamento. I pazienti nelle aree rurali, o in aree non ben servite da un ospedale di terzo livello con capacità di plasmateresi, si sono sentiti ricevere un trattamento inadeguato. Il costo del trattamento è stato ritenuto il principale fattore di iniquità, in particolare nei paesi senza una solida sanità pubblica. In alcune giurisdizioni, lo stato assicurativo potrebbe influire sulla capacità di un paziente di consultare medici adeguati o andare in ospedali appropriati (che potrebbero non essere nella loro rete assicurativa). Vi sono poi aneddoti raccontati dai pazienti secondo cui le autorizzazioni previa approvazione della compagnia assicurativa spesso ritardavano il trattamento.</p> <p>I modificatori della disuguaglianza possono includere la telemedicina, le cliniche di sensibilizzazione (outreach clinics - per i pazienti in remissione), l'educazione dei fornitori di assistenza sanitaria locale per migliorare la consapevolezza e la</p>	<p>Non esistono biosimilari.</p> <p>Al momento della riunione del Panel, 8 Paesi avevano già approvato il farmaco</p> <p>In quanto farmaco a somministrazione sottocutanea, non necessita di infrastrutture speciali per la somministrazione.</p>

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>diagnosi precoce del TTP, un più ampio accesso alle competenze della TTP (ad es. attraverso un'adeguata attuazione di raccomandazioni basate sull'evidenza che fissano uno standard base di cure, percorsi per consultare le strutture sanitarie più esperte) e un più ampio accesso ai trattamenti TTP (ad esempio, diminuendo le barriere istituite dagli assicuratori in merito a costi, co-pagamenti e requisiti per le autorizzazioni preventive). Gli operatori sanitari dovrebbero essere incoraggiati ad adottare un approccio ampiamente consultivo nella gestione della TTP, a causa della sua rarità e della concentrazione di competenza ed esperienza in alcuni centri in tutto il mondo.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno anche esplorato se l'intervento e il comparatore in questa domanda PICO potrebbero avere un impatto sull'equità della salute. Hanno affermato che l'aggiunta di trattamenti più costosi, che richiedevano maggiore competenza per la somministrazione (ad es. TPE) e / o di cui era più difficile l'accesso (ad es. TPE, concentrati di fattori, caplacizumab, rituximab) potrebbe aumentare le disuguaglianze, allargando così il divario tra chi ha e chi non ha.</p>	
<h3>Accettabilità</h3>		
<p>L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>EVIDENZE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto </p>	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'accettabilità per le parti interessate.</p> <p>Le interviste strutturate con paneli di pazienti hanno esplorato l'accettabilità nel trattamento della TTP.</p> <p>In generale, l'accettabilità è maggiore per trattamenti che hanno un impatto notevole sugli esiti di mortalità e sulla prevenzione delle ricadute.</p> <p>Tutti i trattamenti affrontati in queste linee guida sono stati percepiti come accettabili per le principali parti interessate, in quanto hanno confermato i desideri e le aspettative realistiche dei pazienti e dei sanitari circa l'efficacia, l'equilibrio tra rischi e benefici e la via di somministrazione.</p> <p>*** aggiunte riserve sull'accettabilità di Caplacizumab</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità degli steroidi includevano preoccupazioni per effetti collaterali a lungo termine, tuttavia i pazienti hanno riconosciuto che la schedula di tapering utilizzata nella TTP ha ridotto al minimo l'esposizione agli effetti collaterali.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità del TPE includevano preoccupazioni relative agli effetti collaterali associati alle trasfusioni e considerazioni speciali per le persone che non accettano emoderivati (ad esempio i Testimoni di Geova).</p>	<p>Somministrato a domicilio mediante autoiniezione. Lo studio è stato eseguito inizialmente con un'infermiera domiciliare e poi con l'autoiniezione. Il Panel ha affermato che alcuni pazienti non volevano eseguire l'autoiniezione.</p>
<h3>Fattibilità</h3>		
<p>L'intervento è fattibile?</p>		

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ● Variabile ○ Non noto 	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla fattibilità.</p> <p>Le interviste strutturate con i panel dei pazienti hanno esplorato la fattibilità dell'attuazione.</p> <p>È stato riconosciuto in generale che la TTP è una malattia rara e costosa, che richiede significative risorse istituzionali e intellettuali sia per la diagnosi che per il trattamento.</p> <p>I panel di pazienti hanno identificato potenziali barriere e facilitatori per l'implementazione:</p> <p>Fattori professionali: le conoscenze e le abilità dei sanitari rimangono un ostacolo all'implementazione. C'è un'opportunità per aumentare la consapevolezza di questa malattia rara con raccomandazioni basate sull'evidenza con diverse strategie di traslazione delle conoscenze.</p> <p>Fattori di sistema: molti centri non hanno risorse per implementare strategie diagnostiche o terapeutiche costose o di alta specializzazione, in particolare per una malattia raramente riscontrata come la TTP. Potrebbe essere utile una strategia di "ritorno alle origini" rivolta ai sanitari in prima linea; per esempio, l'emocromo, test rapido e economico, può essere informativo in un paziente con sintomi aspecifici. È inoltre importante creare un ambiente in cui i non esperti possano riferirsi agli esperti, per accelerare e ottimizzare l'assistenza TTP.</p> <p>Fattori del paziente: i pazienti hanno anche una mancanza di consapevolezza della TTP e possono sentirsi sopraffatti e non supportati. I pazienti spesso scambiano informazioni online, ma queste informazioni non sono sempre affidabili. Migliori partenariati tra medici e pazienti (in particolare gruppi di supporto dei pazienti) e un'educazione mirata dei pazienti possono migliorare l'uptake di questo intervento.</p>	<p>Farmaco ospedaliero (classe H). Richiede accessi ripetuti da parte del paziente.</p>

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Medio	Piccolo	Minimo		Varia	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Incertezza o variabilità possibilmente importanti	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non so
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO / EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non studi inclusi
EQUITÀ	ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	'No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento o il comparatore ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ●	Raccomandazione forte per l'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti con PTTi che manifestano un evento acuto (primo evento o recidiva), il Panel suggerisce di utilizzare Caplacizumab rispetto a non utilizzarlo.

Giustificazione

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

I pazienti che assumono questo farmaco devono essere gestiti in modo diverso rispetto agli altri. Stiamo assistendo ad un maggior numero di ricadute con Caplacizumab, che ci impone a chiederci come proteggere i pazienti da tali recidive. Mentre è in corso il trattamento con Caplacizumab, è necessario somministrare terapie accessorie, poiché il farmaco normalizza la conta piastrinica senza TPE, finché non si interviene con il Rituximab. Questo è un cambiamento importante nel paradigma di trattamento; in precedenza abbiamo utilizzato TPE associata a steroidi e gli endpoints erano la conta piastrinica e LDH. In questo studio emerge un nuovo paradigma di trattamento, in cui il farmaco previene l'esacerbazione fino al ripristino dei livelli di ADAMTS13. Caplacizumab deve essere utilizzato da terapisti esperti, che sappiano come avviare il farmaco, quando sospenderlo e quando interrompere altre terapie.

Monitoraggio e valutazione

L'uso di questo farmaco in assenza di un trattamento immunosoppressivo non è ritenuto appropriato. L'uso ottimale di questo farmaco, compreso il monitoraggio di ADAMTS13 e le terapie accessorie, deve essere ulteriormente studiato.

Priorità per la ricerca

La comunità clinica e di ricerca deve unirsi per creare un percorso gestionale e una dichiarazione di consenso sull'uso dettagliato di questo farmaco in associazione con altri trattamenti.

Evidence Profile

Domanda: per i pazienti con PTTi che manifestano un evento acuto, qual è l'effetto di Caplacizumab, rispetto al suo mancato utilizzo, sulla mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, normalizzazione dei livelli di ADAMTS13, esacerbazione, giorni di ospedale/giorni di TPE, ricaduta, tempo alla ricaduta, tutti gli eventi CV, ictus/TIA/deficit neurologici clinicamente evidenti, danno renale acuto/dialisi, eventi avversi?*

Criteri di inclusione: trials controllati randomizzati (RCT) o studi osservazionali (incluse serie di casi con ≥ 5 soggetti) che riportassero almeno uno degli outcomes di interesse, nella popolazione di interesse, per almeno uno dei trattamenti di interesse. Per la scarsità di studi comparativi in questa rara patologia, sono stati inclusi anche studi a singolo braccio. Inoltre sono stati inclusi dati da registro e da raccolte di dati eseguite in maniera sistematica anche se non oggetto di pubblicazione.

Criteri di esclusione: serie di casi con meno di 5 pazienti, studi con dati aggregati comprendenti popolazioni diverse o nei quali gli outcomes non potevano essere chiaramente ricondotti allo status del paziente; pazienti con PTT secondaria; bracci di studi che riportavano dati relativamente a trattamenti non considerati.

Riepilogo: per questo quesito sono stati analizzati i dati di due studi randomizzati. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati trattati con Caplacizumab o placebo dall'avvio del trattamento per la TTP fino a 28-30 giorni dal termine della terapia con TPE, con un follow-up successivo della durata di ulteriori 30 giorni dal termine del trattamento con Caplacizumab/placebo. Uno studio prevedeva un follow-up aggiuntivo di 12 mesi dal trattamento (Peyvandi 2016). Dai risultati aggregati non è emersa alcuna differenza tra i gruppi trattati con Caplacizumab e quelli trattati con placebo per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause e il recupero della conta piastrinica a 28-30 giorni dal termine del trattamento. I pazienti trattati con placebo erano più a rischio di sviluppare una esacerbazione (intesa come una ricorrenza di TTP fino a 30 giorni dal termine della TPE) ma i pazienti trattati con Caplacizumab erano più inclini ad incorrere in una ricidiva entro 28-30 giorni dalla sospensione del Caplacizumab stesso. I pazienti trattati con Caplacizumab erano anche a più alto rischio di manifestare una ricidiva a 12 mesi.

Valutazione della certezza							Ne di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	Caplacizumab	No Caplacizumab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità per tutte le cause (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 ^{1,3}	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	1/108 (0.9%)	5/112 (4.5%)	OR 0.27 (0.05 a 1.34)	32 meno per 1,000 da 42 meno a 14 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Recupero della conta piastrinica (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 ^{1,3}	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^a	Nessuno	96/108 (88.9%)	92/112 (82.1%)	OR 1.71 (0.80 a 3.63)	66 più per 1,000 (da 35 meno a 122 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Livello di ADAMTS13 normale dopo plasmateresi – non riportato in letteratura												
DATI DA REGISTRO (1 registro) ^c	(singolo braccio, aggiunta caplacizumab) 1° evento ⁵						3/6 50.0%					
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^c	(singolo braccio, altre terapie) 1° evento ^{4,5,6}							44/57 Range 62.5%- 100.0%				
	(singolo braccio, altre terapie) Recidiva ^{4,5,6}							24/28 Intervallo 81.8%- 100.0%				
Esacerbazione ^d (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							Ne di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	Caplacizumab	No Caplacizumab	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,3}	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	6/108 (5.6%)	39/112 (34.8%)	OR 0.17 (0.09 a 0.32)	265 meno per 1,000 (da 302 meno a 202 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Recidiva ^a (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 ^{1,3}	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	14/108 (13.0%)	0/112 (0.0%)	OR 9.08 (3.06 a 26.89)	Non stimabile	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Recidiva (follow up: 1-12 mesi)												
1 ¹	Studi randomizzati	Serio ^a	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	11/36 (30.6%)	3/37 (8.1%)	OR 4.17 (1.31 a 13.27)	188 più per 1,000 (da 23 più a 458 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Tempo alla recidiva – non riportato in letteratura												
DATI DA REGISTRO (1 registro) ^c	(singolo braccio, aggiunta caplacizumab) 1° evento ⁵						(1/6 pazienti recidivati) Mediana 39.4 mesi					
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^c	(singolo braccio, altre terapie) 1° evento ^{5,6}							(46/266 pazienti recidivati ^{4,5,6}) Mediana 19.8-24 mesi Intervallo complessivo tra i registri 2.3-120 mesi				
	(singolo braccio, altre terapie) Recidiva ^{5,6}							(42/98 pazienti recidivati ^{4,5,6}) Mediana 1-13.3 mesi Intervallo complessivo tra i registri 0-128.1 mesi				
Giorni di ospedale (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
1 ³	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	72	73	-	MD 4.5 minore (7.32 minore a 1.68 minore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	Caplacizumab	No Caplacizumab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Giorni di plasma exchange (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 1.2	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	108	112	-	MD 3.69 minore (5.35 minore a 2.02 minore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Tutti gli eventi CV (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 2.3	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^a	Nessuno	4/106 (3.8%)	3/110 (2.7%)	OR 1.39 (0.31 a 6.23)	10 più per 1,000 (da 19 meno a 121 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Ictus/TIA/deficit neurologici clinicamente evidenti (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 2.3	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^a	Nessuno	3/106 (2.8%)	4/110 (3.6%)	OR 0.77 (0.17 a 3.47)	8 meno per 1,000 (da 30 meno a 79 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Danno renale acuto/dialisi – non riportato in letteratura												
DATI DA REGISTRO (1 registro) ^c	(singolo braccio, aggiunta caplacizumab) 1° evento ⁵						0/5 0.0%	-	-	-	-	-
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^c	(singolo braccio, altre terapie) 1° evento ^{4,5,6}							11/86 Intervallo 6.7%- 25.0%				
	(singolo braccio, altre terapie) Recidiva ^{4,5,6}							2/30 0.0%-12.5%				
Eventi avversi (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												
2 1.3	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^a	Nessuno	102/106 (93.6%)	102/106 (96.2%)	OR 1.73 (0.51 a 5.84)	26 più per 1,000 (da 54 meno a 52 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Eventi avversi seri (follow up: 28-30 giorni dal termine del trattamento)												

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	Caplacizumab	No Caplacizumab	Relativo(95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{1,3}	Studi randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio ^b	Nessuno	36/106 (34%)	24/110 (21.8%)	OR 1.84 (1.01 a 3.34)	121 più per 1,000 (da 2 più a 264 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Intervallo di Confidenza; OR: Odds ratio; MD: Differenza Media

Spiegazioni

- Scartate per imprecisione poiché l'intervallo di confidenza (CI) supera la soglia di decisione clinica tra raccomandare e non raccomandare il trattamento
- Non classificato per l'imprecisione. Un numero limitato di eventi e pazienti solleva perplessità sul fatto che la dimensione ottimale delle informazioni (OIS) non sia stata raggiunta; tuttavia la differenza assoluta è considerata potenzialmente significativa per pazienti e fornitori.
- Il Panel ha inizialmente cercato di esplorare gli effetti di Caplacizumab sia nel primo evento acuto che nei successivi eventi acuti; tuttavia i dati pubblicati non sono differenziati tra questi tipi di eventi. I dati provenienti dai registri, in alcuni casi, sono differenziati tra questi due tipi di eventi, qui riportati dove applicabile.
- La recidiva è stata definita come una nuova diminuzione della conta piastrinica che richiedeva il riavvio di plasma exchange successiva ad una precedente normalizzazione della conta piastrinica stessa. L'esacerbazione è stata definita come una ricorrenza che si è verificata entro 30 giorni dall'ultima seduta di plasma exchange. La ricaduta è stata definita come un evento che si è verificato a più di 30 giorni dal termine della plasmateresi. In entrambi gli studi, tutti gli eventi nel gruppo placebo si sono verificati entro 30 giorni dal termine della plasmateresi giornaliera e pertanto soddisfacevano la definizione di esacerbazione e non di ricaduta.
- Peyvandi 2016 era per necessità in singolo cieco. Gli investigatori sono stati informati riguardo all'assegnazione dei pazienti a Caplacizumab o a non-Caplacizumab.

Riferimenti

- Peyvandi, F, Scully, M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. NEJM 2016; 374(6): 511-522.
- Peyvandi, F, Scully, M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations, and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2017; 15:1448-1452.
- Scully, M, Cataland, SR, Peyvandi, F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. NEJM 2019; 380(4):335-346

Riferimenti per I DATI DA REGISTRO:

- Korea
- Italia
- Kansas (US)

QUESITO 3

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Gli steroidi aggiunti a TPE rispetto a solo TPE devono essere usati per i pazienti con PTTi che manifestano una recidiva?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con TTP idiopatica che hanno manifestato una recidiva
INTERVENTO:	TPE + Steroidi
CONFRONTO:	TPE
OUTCOMES PRINCIPALI:	Mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, livello normale di ADAMTS13, esacerbazione, giorni in ospedale / giorni di TPE, recidiva, tempo di ricaduta, tutti gli eventi CV, ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente, danno renale acuto / dialisi, eventi avversi
SETTING:	Ospedale
PROSPETTIVA:	Considerazioni cliniche – prospettiva di popolazione
CONTESTO:	La plasmateresi terapeutica (TPE) è il trattamento standard per i pazienti con TTP idiopatica, riducendo la mortalità dall'80-90% al 20% o meno. I corticosteroidi sono comunemente usati in aggiunta a TPE, in considerazione della patogenesi autoimmune della malattia. Tuttavia sono insufficienti le evidenze riguardanti l'efficacia degli steroidi nel trattamento della TTP.
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si	Il panel ha ritenuto che questa domanda fosse importante a causa della variabilità percepita nella pratica clinica e della necessità di sintetizzare i dati sul valore degli steroidi	Importante chiarire l'uso degli steroidi in questo setting – a differenza di un primo evento acuto di TTP. **I clinici potrebbero manifestare dubbi riguardo all'uso ulteriore di steroidi per una recidiva, se già usati per un primo evento

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		acuto.
<h3>Effetti Desiderabili</h3> <p>Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non so 	<p>Vedi EP.</p> <p>Evidenze indirette (riportate per un primo evento) hanno influenzato questa decisione.</p>	<p>Scarse evidenze, spesso da studi a singolo braccio. Studi da registro. Ridotte evidenze rispetto al contesto del primo evento acuto. Difficoltà nell'anticipare la prognosi e la severità di una recidiva.</p>
<h3>Effetti indesiderati</h3> <p>Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non so 	<p>Vedi EP.</p> <p>Evidenze indirette (riportate per un primo evento) hanno influenzato questa decisione.</p>	<p>In questo caso il paziente viene esposto ad una durata maggiore di steroidi in totale (rispetto al singolo uso per il primo evento). Si presentano maggiori attenzioni per gli eventi avversi, che risultano più evidenti in seguito a ripetuti cicli ad alte dosi, soprattutto nel trattamento di eventi successivi. I pazienti potrebbero essere meno disposti a tollerare gli eventi avversi per recidive successive. Possibile considerare terapie ancillari rispetto agli steroidi per il trattamento di ripetute recidive.</p>
<h3>Certeza delle evidenze</h3> <p>Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?</p>		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		
<h2 style="margin: 0;">Valori</h2> <p style="margin: 0;">Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?</p>		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessun dato pubblicato su come gli individui valutano i principali outcomes di interesse.</p> <p>I membri del panel hanno classificato i risultati, dal più importante al meno importante, come segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> 21. Mortalità per tutte le cause 22. Eventi CV globali 23. Ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente 24. Recupero della conta piastrinica 25. Recidiva 26. Tempo alla recidiva 27. Insufficienza renale acuta / dialisi 28. Giorni in ospedale o giorni di TPE 29. Esacerbazione 30. Livello ADAMTS13 normale <p>Considerazioni suggerite dai membri del panel tramite survey</p> <p>I pazienti hanno consistentemente valutato la mortalità e la funzione neurocognitiva come importanti outcomes di interesse, nel contesto sia di un evento acuto che della remissione.</p> <p>Piccoli effetti avversi da farmaci (ad es. affaticamento, nausea) sono stati identificati come esiti meno importanti, in particolare nel contesto di un evento acuto.</p> <p>I risultati relativi alla durata del trattamento e al tempo di recupero (ad es. durata della degenza in ospedale, giorni di TPE, giorni di recupero piastrinico) sono stati identificati come meno importanti nel contesto di un evento acuto. Secondo la valutazione espressa dai pazienti, essi sarebbero disposti ad accettare un processo di trattamento più lungo pur di avere buoni risultati clinici.</p> <p>I pazienti hanno riconosciuto che i risultati possono essere valutati in modo diverso in base all'età e alle esperienze (ad esempio, fattori che guidano i valori</p>	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>situazionali, che sono legati a un contesto specifico). Ad esempio, i risultati funzionali possono essere più importanti per i pazienti più giovani e meno importanti per i pazienti più anziani. I pazienti hanno anche riconosciuto che i valori generali (cioè i valori personali fondamentali, che sono legati alla personalità di ognuno) potrebbero influenzare l'importanza che i pazienti attribuiscono ai risultati. Ad esempio, le persone che sono più avverse al rischio per quanto riguarda la ricaduta possono dare maggiore importanza al livello di ADAMTS13 durante la remissione.</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>RICERCA EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so </p>		
<p>Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>RICERCA EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderato risparmio <input type="radio"/> Elevato risparmio <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto </p>	<p> Stime per costi TPE Italia 570 euro Complicazioni del TPE - \$ 1800 - \$ 13,500 USD Stime per i costi degli steroidi Prednisone 1 mg/kg/d giornaliero: 1.64 euro </p>	

Certeza dell'evidenza delle risorse richieste		
Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Rapporto costo/efficacia		
Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non studi inclusi 	Non ci sono dati pubblicati sulla costo-efficacia	

Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'impatto sull'equità sanitaria.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno esplorato le ineguaglianze esistenti nella diagnosi e nel trattamento della TTP.</p> <p>In genere la disuguaglianza relativa alla diagnosi era legata alla mancanza di consapevolezza della TTP; le strutture sanitarie in aree più remote, con meno accesso a specialisti ematologi, potrebbero non considerare la TTP nella diagnosi differenziale di un paziente con una presentazione insolita.</p> <p>La disuguaglianza può anche essere influenzata dal genere, dalla razza e / o dallo stato socioeconomico del paziente; le persone con una presentazione più subdola di TTP (al contrario della tipica "Pentade") possono essere escluse dal trattamento. La disparità di trattamento è stata ritenuta un grave problema. I pazienti hanno suggerito che spesso è stata la "fortuna" a determinare se un paziente si è presentato in ospedale con accesso a operatori sanitari che hanno riconosciuto la loro malattia, compreso le migliori pratiche in materia di trattamento e anche avuto accesso a tale trattamento. I pazienti nelle aree rurali, o in aree non ben servite da un ospedale di terzo livello con capacità di plasmateresi, si sono sentiti ricevere un trattamento inadeguato. Il costo del trattamento è stato ritenuto il principale fattore di iniquità, in particolare nei paesi senza una solida sanità pubblica. In alcune giurisdizioni, lo stato assicurativo potrebbe influire sulla capacità di un paziente di consultare medici adeguati o andare in ospedali appropriati (che potrebbero non essere nella loro rete assicurativa). Vi sono poi aneddoti raccontati dai pazienti secondo cui le autorizzazioni previa approvazione della compagnia assicurativa spesso ritardavano il trattamento.</p> <p>I modificatori della disuguaglianza possono includere la telemedicina, le cliniche di sensibilizzazione (outreach clinics - per i pazienti in remissione), l'educazione dei fornitori di assistenza sanitaria locale per migliorare la consapevolezza e la diagnosi precoce del TTP, un più ampio accesso alle competenze della TTP (ad es. attraverso un'adeguata attuazione di raccomandazioni basate sull'evidenza che fissano uno standard base di cure, percorsi per consultare le strutture sanitarie più esperte) e un più ampio accesso ai trattamenti TTP (ad esempio, diminuendo le barriere istituite dagli assicuratori in merito a costi, co-pagamenti e requisiti per le autorizzazioni preventive). Gli operatori sanitari dovrebbero essere incoraggiati ad adottare un approccio ampiamente consultivo nella gestione della TTP, a causa della sua rarità e della concentrazione di competenza ed esperienza in alcuni centri in tutto il mondo.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno anche esplorato se</p>	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>l'intervento e il comparatore in questa domanda PICO potrebbero avere un impatto sull'equità della salute. Hanno affermato che l'aggiunta di trattamenti più costosi, che richiedevano maggiore competenza per la somministrazione (ad es. TPE) e / o di cui era più difficile l'accesso (ad es. TPE, concentrati di fattori, caplacizumab, rituximab) potrebbe aumentare le disuguaglianze, allargando così il divario tra chi ha e chi non ha.</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>RICERCA EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so </p>	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'accettabilità per le parti interessate.</p> <p>Le interviste strutturate con paneli di pazienti hanno esplorato l'accettabilità nel trattamento della TTP.</p> <p>In generale, l'accettabilità è maggiore per trattamenti che hanno un impatto notevole sugli esiti di mortalità e sulla prevenzione delle ricadute.</p> <p>Tutti i trattamenti affrontati in queste linee guida sono stati percepiti come accettabili per le principali parti interessate, in quanto hanno confermato i desideri e le aspettative realistiche dei pazienti e dei sanitari circa l'efficacia, l'equilibrio tra rischi e benefici e la via di somministrazione.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità degli steroidi includevano preoccupazioni per effetti collaterali a lungo termine, tuttavia i pazienti hanno riconosciuto che la schedula di tapering utilizzata nella TTP ha ridotto al minimo l'esposizione agli effetti collaterali.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità del TPE includevano preoccupazioni relative agli effetti collaterali associati alle trasfusioni e considerazioni speciali per le persone che non accettano emoderivati (ad esempio i Testimoni di Geova).</p>	
<p>Fattibilità L'intervento è fattibile?</p>		
<p>GIUDIZIO</p>	<p>RICERCA EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so </p>	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla fattibilità.</p> <p>Le interviste strutturate con i panel dei pazienti hanno esplorato la fattibilità dell'attuazione.</p> <p>È stato riconosciuto in generale che la TTP è una malattia rara e costosa, che richiede significative risorse istituzionali e intellettuali sia per la diagnosi che per il trattamento.</p> <p>I panel di pazienti hanno identificato potenziali barriere e facilitatori per l'implementazione:</p> <p>Fattori professionali: le conoscenze e le abilità dei sanitari rimangono un ostacolo all'implementazione. C'è un'opportunità per aumentare la consapevolezza di questa malattia rara con raccomandazioni basate sull'evidenza con diverse strategie di traslazione delle conoscenze.</p> <p>Fattori di sistema: molti centri non hanno risorse per implementare strategie diagnostiche o terapeutiche costose o di alta specializzazione, in particolare per una malattia raramente riscontrata come la TTP. Potrebbe essere utile una strategia di "ritorno alle origini" rivolta ai sanitari in prima linea; per esempio, l'emocromo, test rapido e economico, può essere informativo in un paziente con sintomi aspecifici. È inoltre importante creare un ambiente in cui i non esperti possano riferirsi agli esperti, per accelerare e ottimizzare l'assistenza TTP.</p> <p>Fattori del paziente: i pazienti hanno anche una mancanza di consapevolezza della TTP e possono sentirsi sopraffatti e non supportati. I pazienti spesso scambiano informazioni online, ma queste informazioni non sono sempre affidabili. Migliori partenariati tra medici e pazienti (in particolare gruppi di supporto dei pazienti) e un'educazione mirata dei pazienti possono migliorare l'uptake di questo intervento.</p>	
---	--	--

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Medio	Piccolo	Minimo		Varia	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Incertezza o variabilità possibilmente importanti	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non so
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO / EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non studi inclusi
EQUITÀ	ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	'No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento o il comparatore ○	Raccomandazione condizionale per l'intervento ○	Raccomandazione forte per l'intervento ●
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti con TTP idiopatica che manifestano una recidiva il panel suggerisce l'aggiunta degli steroidi alla plasmateresi rispetto alla sola plasmateresi.

Giustificazione

Il Panel ha evidenziato come il profilo di rischio/effetti collaterali degli steroidi si modifichi per ripetuti lunghi cicli di trattamento con corticosteroidi ad alte dosi. L'uso ciclico e ripetitivo degli steroidi (anche in trattamenti di breve durata) può comportare seri eventi avversi. Il Panel ha discusso sul fatto che il Rituximab può evitare questa condizione, prevenendo le recidive. Non tutti i pazienti di tutti i centri sanitari hanno a disposizione alti livelli di cura, con accesso a terapie ancillari che prevengano le recidive/il trattamento ripetuto con steroidi. OPINIONI DISCORDANTI: l'uso ripetuto degli steroidi è critico e informalmente dissentito. Vi è apprensione per la totale mancanza di prove dirette che indichino una forte raccomandazione. Tuttavia, dal momento che non sembrano esservi differenze in termini di mortalità tra un primo evento ed una recidiva, il Panel ha convenuto che le prove indirette a favore dell'uso degli steroidi sono probabilmente maggiormente dirette.

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Evidence profile

Domanda: Per i pazienti con TTP idiopatica che sperimentano una recidiva, qual è l'effetto degli steroidi associati a TPE rispetto alla sola TPE sulla mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, livello di ADAMTS13 normale, esacerbazione, giorni di ospedale/giorni di TPE, recidiva, tempo di ricaduta, tutti gli eventi CV, ictus/TIA/deficit neurologico clinicamente evidente, danno renale acuto/dialisi, eventi avversi?

Criteri di inclusione: trials controllati randomizzati (RCT) o studi osservazionali (incluse serie di casi con ≥ 5 soggetti) che riportassero almeno uno degli outcomes di interesse, nella popolazione di interesse, per almeno uno dei trattamenti di interesse. Per la scarsità di studi comparativi in questa rara patologia, sono stati inclusi anche studi a singolo braccio. Inoltre sono stati inclusi dati da registro e da raccolte di dati eseguite in maniera sistematica anche se non oggetto di pubblicazione.

Criteri di esclusione: serie di casi con meno di 5 pazienti, studi con dati aggregati comprendenti popolazioni diverse o nei quali gli outcomes non potevano essere chiaramente ricondotti allo status del paziente; pazienti con PTT secondaria; bracci di studi che riportavano dati relativamente a trattamenti non considerati.

Riepilogo: Quattro studi comprendenti un totale di 35 soggetti hanno incluso pazienti con manifestazione di recidiva, includendo anche una coorte separata di pazienti con un primo evento. Uno studio era di tipo comparativo (Zheng 2003) e gli altri tre erano studi a singolo braccio che includevano pazienti trattati con TPE più steroidi. Non sono stati rinvenuti studi che prevedevano pazienti trattati con sola TPE. Non sono emersi eventi di mortalità in nessuno degli studi. Lo studio comparativo includeva 7 pazienti trattati con TPE più steroidi e un paziente trattato con solo TPE. Nessun paziente in questi studi è deceduto. Tutti hanno avuto un recupero della conta piastrinica e tutti tranne uno (trattato con steroidi) sono recidivati.

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^b	Altre considerazioni	Steroidi più plasma exchange	plasma exchange solo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità per tutte le cause (follow up: da 8 mesi a 33 mesi)												
1 ³ (8 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	-	Non serio	-	Nessuno	0/7 (0%)	0/1 (0%)	Non stimabile	-	⊕⊕○○ BASSO	
2 (21 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuno	0/21 Pooled estimate 0% (95% CI 0%-9%)	-	-	-	⊕○○○○ MOLTO BASSO	
Recupero della conta piastrinica (follow up: da 30 giorni a 33 mesi)												
1 ³ (8 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	-	Non serio ^c	Non serio	Nessuno	7/7 (100%)	1/1 (100%)	Non stimabile	-	⊕⊕○○ BASSO	
3 ^{1,2,4} (21 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio ^c	Non serio	Nessuno	6/13 Pooled estimate 46% (95% CI 18%-75%)	-	-	-	⊕○○○○ MOLTO BASSO	
Livello di ADAMTS13 normale (follow up: 30 giorni)												
2 ^{1,2} (13 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuno	2/13 Pooled estimate 15% (95% CI 0%-43%)	-	-	-	⊕○○○○ MOLTO BASSO	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Esacerbazione (follow up: 30 giorni)												
Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^a	Altre considerazioni	Steroidi più plasma exchange	plasma exchange solo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹ (6 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-	Nessuno	3/6 Pooled estimate 50% (95% CI 19%-81%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Giorni di ospedalizzazione (follow up: 37 giorni)												
1 ⁴ (14 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-	Nessuno	Mediana 8 giorni (da 2 a 37 giorni).	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Recidiva (follow up: da 8 mesi a 33 mesi)												
1 ³ (8 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	-	Non serio	-	Nessuno	6/7 (86%)	1/1 (100%)	OR 0.32 (0.00 a 119.52)	Non stimabile	⊕⊕○○ BASSO	
1 ⁴ (14 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-	Nessuno	4/14 Pooled estimate 29% (95% CI 12%-55%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Tempo alla recidiva – non riportato in letteratura												
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{26,27,28}	(singolo braccio, TPE più steroidi)						(33/81 pazienti recidivati ^{25,26,27,28}) Mediana 9-19 mesi Intervallo totale tra i registri 2-128 mesi					
DATI DA REGISTRO (1 registro) ³⁰	(singolo braccio, TPE da solo)							(3/4 pazienti recidivati) Mediana 18 mesi Intervallo totale 12-24 mesi				
Tutti gli eventi CV – non riportati in letteratura												
DATI DA REGISTRO (5 registri) ^{25,26,27,28,29}	(singolo braccio, TPE più steroidi)						3/32 Intervallo 0% - 33.3%				-	-

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^b	Altre considerazioni	Steroidi più plasma exchange	plasma exchange solo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
DATI DA REGISTRO (2 registri) ^{29,30}	(singolo braccio, TPE da solo)							1/6 0%-50.0%				
Ictus/TIA/deficit neurologico clinicamente evidente – non riportati in letteratura												
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{27,28,29}	(singolo braccio, TPE più steroidi)						0/15 0%				-	-
DATI DA REGISTRO (2 registri) ^{29,30}	singolo braccio, TPE da solo)							1/6 0%-50.0%				
Lesione renale acuta/dialisi – non riportato in letteratura												
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{27,28,29}	(singolo braccio, TPE più steroidi)						0/15 0%				-	-
DATI DA REGISTRO (2 registri) ^{29,30}	singolo braccio, TPE da solo)							1/6 0%-50.0%				
Eventi avversi (follow up non riportato)												
1 ⁴ (14 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, TPE più steroidi)	Serio ^a	-	Non serio	-	Nessuno	0/14 Pooled estimate 0% (95% CI 0%-22%)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ MOLTO BASSO	
Eventi avversi (in altre popolazioni non-TTP)												
20 ⁵⁻²⁴	Revisioni sistematiche e studi osservazionali	Non serio	Non serio	Serio ^d	Non serio	Nessuno	TPE per procedura: 18321 procedure (3646 pazienti trattati) Intervallo 3.9% - 17% TPE per paziente: 55/124 Intervallo 19.5%-60.6% Steroidi per paziente: 335/867 Intervallo 31%-51%	TPE per procedura: 18321 procedure (3646 pazienti trattati) Intervallo 3.9%-17% TPE per paziente: 55/124 Intervallo 19.5%-60.6%	-	-	⊕⊕⊕⊕ MODERATO	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

Eventi avversi seri (in altre popolazioni non-TTP)												
Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^a	Altre considerazioni	Steroidi più plasma exchange	plasma exchange solo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
20 ⁵⁻²⁴	Revisioni sistematiche e studi osservazionali	Non serio	Non serio	Serio ^d	Non serio	Nessuno	TPE: 93/373 Intervallo 23.8%-29.6% Steroidi: 257/2183 Intervallo 1.8%-37.0%	TPE: 93/373 Intervallo 23.8%-29.6%	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATO	

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

- a. Rischio di parzialità valutato come grave per studi non comparativi, compresi serie di casi e studi a braccio singolo
- b. Si noti che non è stato possibile stimare una stima aggregata dell'effetto calcolato per diversi risultati. In questi casi, il numero limitato di eventi e soggetti negli studi inclusi solleva preoccupazioni circa l'imprecisione. Tuttavia, la certezza delle prove era già stata valutata come molto bassa, a causa delle serie preoccupazioni sul rischio di parzialità. Pertanto, la certezza nel corpus delle prove non è stata ulteriormente ridotta per imprecisione.
- c. Il risultato del "recupero della conta piastrinica" è stato, in alcuni casi, tratto da un risultato composito di "risposta / remissione" che, insieme al recupero della conta piastrinica, includeva LDH normale, risoluzione dei sintomi neurologici, e / o valori di laboratorio normali
- d. Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi per TPE e steroidi sono stati raccolti da studi sulla popolazione più ampia, tra cui recensioni di Cochrane sugli usi di questi trattamenti in altre popolazioni (non TTP). Si prevede che gli eventi avversi di questi trattamenti saranno gli stessi indipendentemente per il trattamento

Riferimenti

1. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, et al. An evaluation of ciclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 2006; 123:146-49.
2. Böhm M, Betz C, Miesbach W, et al. The course of ADAMTS-13 activity and inhibitor titre in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma exchange and vincristine. *British Journal of Haematology* 2005; 129:644-52.
3. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:4043-49.
4. Uhl L, Kiss JE, Malynn E, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. *Transfusion* 2017; 57:2532-38.

Riferimenti per eventi avversi da TPE

5. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 25;(8):CD003906. doi: 10.1002/14651858.CD003906.pub4. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Mehndiratta MM1, Hughes RA, Pritchard J.
6. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275. Plasma exchange for generalized myasthenia gravis Gajdos P1, Chevret S, Toyka K.
7. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 27;2:CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Chevret S1, Hughes RA2, AnnaneD3.
8. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 19;(9):CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Hughes RA1, Swan AV, van Doorn PA.
9. *Transfusion*. 2012 Dec;52(12):2525-32; quiz 2524. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03646.x. Epub 2012 Apr 15. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Som S1, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN, Vesely SK.
10. *Vox Sang*. 2014 Feb;106(2):161-6. doi: 10.1111/vox.12090. Epub 2013 Oct 10. Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience. McGuckin S1, Westwood JP, Webster H, Collier D, Leverett D, Scully M.
11. *J Intensive Care Med*. 2007 Mar-Apr;22(2):82-91. Evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. George JN1.
12. *Transfusion*. 2000 Aug;40(8):896-901. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. Rizvi MA1, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO.

Riferimenti per eventi avversi da steroidi

13. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006921. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Burton JM1, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J.
14. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD002265. doi: 10.1002/14651858.CD002265.pub3. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus.

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

15. Fernandes Moça Trevisani V1, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah AN.
16. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 24;10:CD001446.Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome.Hughes RA1, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA.
17. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD001046. doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2.Steroids for acute spinal cord injury.Bracken MB1.
18. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 19;3:CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub4.Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Walters JA1, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R.
19. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 13;12:CD007720. doi: 10.1002/14651858.CD007720.pub3.Corticosteroids for pneumonia.Stern A1, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M.
20. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 13;(5):CD011801. doi: 10.1002/14651858.CD011801.pub2.Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. Normansell R1, Kew KM, Mansour G.
21. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 1;(9):CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Walters JA1, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH.
22. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 18;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children.Hahn D1, Hodson EM, Willis NS, Craig JC.
23. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;(9):CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.Corticosteroids for acute bacterial meningitis.Brouwer MC1, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D.
24. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003595. doi: 10.1002/14651858.CD003595.pub2.Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura.Michael M1, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC.

Riferimenti per REGISTRY DATA:

1. Australia
2. Serbia
3. Giappone
4. Italia
5. Alabama (US)
6. Kansas (US)

QUESITO 4

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Il rituximab aggiunto agli steroidi + TPE rispetto agli steroidi + TPE deve essere usato per i pazienti con TTP acquisita che manifestano una recidiva?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con TTP acquisita che hanno manifestato una recidiva
INTERVENTO:	Rituximab aggiunto a TPE + steroidi
CONFRONTO:	TPE + steroidi
OUTCOMES PRINCIPALI:	Mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, livello normale di ADAMTS13, esacerbazione, giorni in ospedale / giorni di TPE, recidiva, tempo alla recidiva, tutti gli eventi CV, ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente, danno renale acuto / dialisi, eventi avversi
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Considerazioni cliniche – prospettiva di popolazione
CONTESTO:	Il Rituximab è un anticorpo monoclonale anti-CD20, la cui efficacia è stata dimostrata in altre malattie autoimmuni anticorpo-mediate. Il Rituximab è stato inizialmente introdotto come trattamento per pazienti con malattia refrattaria o esacerbata, con l'intento di sopprimere la produzione di anticorpi anti-ADAMTS13
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Il panel ha ritenuto che questa domanda fosse importante a causa della variabilità percepita nella pratica clinica e della necessità di sintetizzare i dati sul valore di rituximab.</p>	

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	Vedi EP	Dati esigui. L'effetto del trattamento si ha maggiormente sulla recidiva. Si è notato che i pazienti che ricadono una volta, tendono successivamente a ricadere di nuovo. Dati indiretti, tratti da un setting di pazienti trattati per un primo evento acuto, suggeriscono un beneficio nella prevenzione della recidiva.
Effetti indesiderati		
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non so 	Vedi EP	

Certeza delle evidenze		
Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		Evidenze di moderata qualità relativamente alla prevenzione delle recidive nella popolazione comprendente i pazienti con 1° episodio di PTTi. Di bassa o molto bassa qualità per gli altri outcome critici.

Valori		
Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessun dato pubblicato su come gli individui valutano i principali outcomes di interesse.</p> <p>I membri del panel hanno classificato i risultati, dal più importante al meno importante, come segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> 31. Mortalità per tutte le cause 32. Eventi CV globali 33. Ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente 34. Recupero della conta piastrinica 35. Recidiva 36. Tempo alla recidiva 37. Insufficienza renale acuta / dialisi 38. Giorni in ospedale o giorni di TPE 39. Esacerbazione 40. Livello ADAMTS13 normale <p>Considerazioni suggerite dai membri del panel tramite survey</p> <p>I pazienti hanno consistentemente valutato la mortalità e la funzione neurocognitiva come importanti outcomes di interesse, nel contesto sia di un</p>	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>evento acuto che della remissione.</p> <p>Piccoli effetti avversi da farmaci (ad es. affaticamento, nausea) sono stati identificati come esiti meno importanti, in particolare nel contesto di un evento acuto.</p> <p>I risultati relativi alla durata del trattamento e al tempo di recupero (ad es. durata della degenza in ospedale, giorni di TPE, giorni di recupero piastrinico) sono stati identificati come meno importanti nel contesto di un evento acuto. Secondo la valutazione espressa dai pazienti, essi sarebbero disposti ad accettare un processo di trattamento più lungo pur di avere buoni risultati clinici.</p> <p>I pazienti hanno riconosciuto che i risultati possono essere valutati in modo diverso in base all'età e alle esperienze (ad esempio, fattori che guidano i valori situazionali, che sono legati a un contesto specifico). Ad esempio, i risultati funzionali possono essere più importanti per i pazienti più giovani e meno importanti per i pazienti più anziani. I pazienti hanno anche riconosciuto che i valori generali (cioè i valori personali fondamentali, che sono legati alla personalità di ognuno) potrebbero influenzare l'importanza che i pazienti attribuiscono ai risultati. Ad esempio, le persone che sono più avverse al rischio per quanto riguarda la ricaduta possono dare maggiore importanza al livello di ADAMTS13 durante la remissione.</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti
 Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non so 		<p>In questo setting il Rituximab viene utilizzato per il trattamento di pazienti che sono già recidivati una volta (esclude i soggetti che non avranno mai una recidiva e che forse presentano un diverso fenotipo di malattia).</p>

Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderato risparmio <input type="radio"/> Elevato risparmio <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Stime dei costi di rituximab Rituximab 375 mg/m² settimanale x 4 dosi assumendo sup. corporea di 1.8 mq: 5410.4 euro</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p> <p>Stime per costi di TPE Italia 570 euro</p> <p>Complicazioni del TPE · \$ 1800 - \$ 13,500 USD</p> <p>Stime per i costi degli steroidi Prednisone 1 mg/kg/d giornaliero: 1.64 euro</p>	
Certeza dell'evidenza delle risorse richieste		
Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		

Rapporto costo/efficacia		
Il rapporto costo/efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce nè l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ● Non studi inclusi 	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla costo-efficacia.</p>	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ridotto ● Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non so 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'impatto sull'equità sanitaria.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno esplorato le ineguaglianze esistenti nella diagnosi e nel trattamento della TTP.</p> <p>In genere la disuguaglianza relativa alla diagnosi era legata alla mancanza di consapevolezza della TTP; le strutture sanitarie in aree più remote, con meno accesso a specialisti ematologi, potrebbero non considerare la TTP nella diagnosi differenziale di un paziente con una presentazione insolita. La disuguaglianza può anche essere influenzata dal genere, dalla razza e / o dallo stato socioeconomico del paziente; le persone con una presentazione più subdola di TTP (al contrario della tipica "Pentade") possono essere escluse dal trattamento. La disparità di trattamento è stata ritenuta un grave problema. I pazienti hanno suggerito che spesso è stata la "fortuna" a determinare se un paziente si è presentato in ospedale con accesso a operatori sanitari che hanno riconosciuto la loro malattia, compreso le migliori pratiche in materia di trattamento e anche avuto accesso a tale trattamento. I pazienti nelle aree rurali, o in aree non ben servite da un ospedale di terzo livello con capacità di plasmateresi, si sono sentiti ricevere un trattamento inadeguato. Il costo del trattamento è stato ritenuto il principale fattore di iniquità, in particolare nei paesi senza una solida sanità pubblica. In alcune giurisdizioni, lo stato</p>	

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

	<p>assicurativo potrebbe influire sulla capacità di un paziente di consultare medici adeguati o andare in ospedali appropriati (che potrebbero non essere nella loro rete assicurativa). Vi sono poi aneddoti raccontati dai pazienti secondo cui le autorizzazioni previa approvazione della compagnia assicurativa spesso ritardavano il trattamento.</p> <p>I modificatori della disuguaglianza possono includere la telemedicina, le cliniche di sensibilizzazione (outreach clinics - per i pazienti in remissione), l'educazione dei fornitori di assistenza sanitaria locale per migliorare la consapevolezza e la diagnosi precoce del TTP, un più ampio accesso alle competenze della TTP (ad es. attraverso un'adeguata attuazione di raccomandazioni basate sull'evidenza che fissano uno standard base di cure, percorsi per consultare le strutture sanitarie più esperte) e un più ampio accesso ai trattamenti TTP (ad esempio, diminuendo le barriere istituite dagli assicuratori in merito a costi, co-pagamenti e requisiti per le autorizzazioni preventive). Gli operatori sanitari dovrebbero essere incoraggiati ad adottare un approccio ampiamente consultivo nella gestione della TTP, a causa della sua rarità e della concentrazione di competenza ed esperienza in alcuni centri in tutto il mondo.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno anche esplorato se l'intervento e il comparatore in questa domanda PICO potrebbero avere un impatto sull'equità della salute. Hanno affermato che l'aggiunta di trattamenti più costosi, che richiedevano maggiore competenza per la somministrazione (ad es. TPE) e / o di cui era più difficile l'accesso (ad es. TPE, concentrati di fattori, caplacizumab, rituximab) potrebbe aumentare le disuguaglianze, allargando così il divario tra chi ha e chi non ha.</p>	
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?</p>		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'accettabilità per le parti interessate.</p> <p>Le interviste strutturate con paneli di pazienti hanno esplorato l'accettabilità nel trattamento della TTP.</p> <p>In generale, l'accettabilità è maggiore per trattamenti che hanno un impatto notevole sugli esiti di mortalità e sulla prevenzione delle ricadute. Tutti i trattamenti affrontati in queste linee guida sono stati percepiti come accettabili per le principali parti interessate, in quanto hanno confermato i desideri e le aspettative realistiche dei pazienti e dei sanitari circa l'efficacia, l'equilibrio tra rischi e benefici e la via di somministrazione.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità di rituximab includevano preoccupazioni relative ai costi e all'accesso (che spesso si limitano alle persone con assicurazione e alle persone assistite da operatori sanitari esperti con esperienza nella somministrazione del farmaco).</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità degli steroidi includevano preoccupazioni per effetti collaterali a lungo termine, tuttavia i pazienti hanno riconosciuto che la schedula di tapering utilizzata nella TTP ha ridotto al minimo l'esposizione agli effetti collaterali.</p> <p>Le problematiche relative all'accettabilità del TPE includevano preoccupazioni relative agli effetti collaterali associati alle trasfusioni e considerazioni speciali per le persone che non accettano emoderivati (ad esempio i Testimoni di Geova).</p>	
<p>Fattibilità L'intervento è fattibile?</p>		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

LINEE GUIDA SIE (ADATTAMENTO DA LINEE GUIDA ISTH)

<p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so </p>	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla fattibilità.</p> <p>Le interviste strutturate con i panel dei pazienti hanno esplorato la fattibilità dell'attuazione.</p> <p>È stato riconosciuto in generale che la TTP è una malattia rara e costosa, che richiede significative risorse istituzionali e intellettuali sia per la diagnosi che per il trattamento.</p> <p>I panel di pazienti hanno identificato potenziali barriere e facilitatori per l'implementazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Fattori professionali: le conoscenze e le abilità dei sanitari rimangono un ostacolo all'implementazione. C'è un'opportunità per aumentare la consapevolezza di questa malattia rara con raccomandazioni basate sull'evidenza con diverse strategie di traslazione delle conoscenze. · Fattori di sistema: molti centri non hanno risorse per implementare strategie diagnostiche o terapeutiche costose o di alta specializzazione, in particolare per una malattia raramente riscontrata come la TTP. Potrebbe essere utile una strategia di "ritorno alle origini" rivolta ai sanitari in prima linea; per esempio, l'emocromo, test rapido e economico, può essere informativo in un paziente con sintomi aspecifici. È inoltre importante creare un ambiente in cui i non esperti possano riferirsi agli esperti, per accelerare e ottimizzare l'assistenza TTP. · Fattori del paziente: i pazienti hanno anche una mancanza di consapevolezza della TTP e possono sentirsi sopraffatti e non supportati. I pazienti spesso scambiano informazioni online, ma queste informazioni non sono sempre affidabili. Migliori partenariati tra medici e pazienti (in particolare gruppi di supporto dei pazienti) e un'educazione mirata dei pazienti possono migliorare l'uptake di questo intervento. 	
---	---	--

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Medio	Piccolo	Minimo		Varia	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Incertezza o variabilità possibilmente importanti	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non so
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO / EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non studi inclusi
EQUITÀ	ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	'No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento o il comparatore <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte per l'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti con TTP idiopatica che manifestano una recidiva il panel raccomanda l'aggiunta di rituximab agli steroidi e alla plasmateresi rispetto agli steroidi e alla plasmateresi.

Giustificazione

Nel contesto normativo italiano, Rituximab non è utilizzabile in un primo episodio di PTTi, in quanto è prevista un'estensione dell'indicazione solo per pazienti con PTTi recidivata o refrattaria. Pertanto, rispetto a un trattamento con Rituximab per un 1° episodio in cui sono disponibili evidenze di moderata qualità sulla prevenzione della recidiva, considerando che i pazienti con PTTi recidivati sono ad aumentato rischio di ulteriore recidiva (popolazione selezionata), il panel ha optato per una raccomandazione forte, anche considerando il mancato beneficio per il paziente derivante dal non uso di Rituximab per il primo episodio di PTT.

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Profilo di Evidenza

Domanda: per i pazienti con TTP idiopatica che sperimentano una recidiva*, qual è l'effetto di Rituximab più TPE e steroidi rispetto a TPE più steroidi sulla mortalità per tutte le cause, recupero della conta piastrinica, livello di ADAMTS13 normale, esacerbazione, giorni di ospedale/giorni di TPE, recidiva, tempo alla recidiva, tutti gli eventi CV, ictus/TIA/deficit neurologico clinicamente evidente, danno renale acuto/dialisi, eventi avversi?

Criteri di inclusione: trials controllati randomizzati (RCT) o studi osservazionali (includere serie di casi con ≥ 5 soggetti) che riportassero almeno uno degli outcomes di interesse, nella popolazione di interesse, per almeno uno dei trattamenti di interesse. Per la scarsità di studi comparativi in questa rara patologia, sono stati inclusi anche studi a singolo braccio. Inoltre sono stati inclusi dati da registro e da raccolte di dati eseguite in maniera sistematica anche se non oggetto di pubblicazione.

Criteri di esclusione: serie di casi con meno di 5 pazienti, studi con dati aggregati comprendenti popolazioni diverse o nei quali gli outcomes non potevano essere chiaramente ricondotti allo status del paziente; pazienti con PTT secondaria; bracci di studi che riportavano dati relativamente a trattamenti non considerati.

Riepilogo: Dodici studi hanno incluso pazienti trattati con Rituximab per una recidiva. Nove di questi studi hanno incluso anche una coorte separata di pazienti che hanno sperimentato un primo evento. Uno studio (Uhl) con 29 pazienti ha confrontato pazienti in recidiva trattati con Rituximab rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto. Da questo studio non sono emerse differenze nel contesto della mortalità, giorni di ospedalizzazione o tempo alla recidiva tra i pazienti che hanno ricevuto o meno il Rituximab. Undici studi a singolo braccio hanno valutato l'uso di Rituximab per pazienti con recidiva. La maggior parte di questi pazienti ha ripristinato la propria conta piastrinica e i normali livelli di ADAMTS13. 13% dei pazienti ha manifestato una recidiva.

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^a	Altre considerazioni	Rituximab più TPE più steroidi	TPE più steroidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità per tutte le cause (follow up: oltre 3.5 anni)												
1 ¹⁰ (29 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuno	0/15 (0%)	0/14 (0%)	Non stimabile	-	⊕⊕○○ BASSO	
6 ^{1,2,4,6,7,12} (32 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)	Serio ^b	Non serio	Non serio	-	Nessuno	1/32 Pooled estimate 0% (95% CI 0%-8%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Recupero della conta piastrinica (follow up: oltre 21 mesi) [†]												
7 ^{2,7,9} (43 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)	Serio ^b	Non serio ^c	Non serio	-	Nessuno	42/43 Pooled estimate 100% (95% CI 95%-100%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Livello di ADAMTS13 normale – (follow up: da 1 mese a 142 mesi)												
4 ^{3,6,8,9} (25 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)	Serio ^b	Non serio	Non serio	-	Nessuno	21/25 Pooled estimate 88% (95% CI 69%-99%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Esacerbazione – non riportato in letteratura												

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione ^a	Altre considerazioni	Rituximab più TPE più steroidi	TPE più steroidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
DATI DA REGISTRO (4 registri) ^{36,37,39,40}	(singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)						9/43 Range 0%-36.4%					
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{36,38,39}	(singolo braccio, TPE e steroidi)							3/12 Range 0%-33.3%				
Giorni di ospedalizzazione/Giorni di TPE (follow up: 2 mesi)												
1 ¹⁰ (27 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuno	14 pazienti Media 17.59 (SD 10.19)	13 pazienti Media 14.19 (SD 10.64)	-	MD 3.4 Giorni in più (4.47 in meno a 11.27 in più)	⊕⊕○○ BASSO	
Recidiva (follow up: da 6 mesi a 13 anni)												
1 ¹⁰ (21 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^c	Nessuno	3/13	3/8	OR 0.51 (95% CI 0.08-3.42)	141 in meno per 1,000 (da 329 in meno a 297 in più)	⊕○○○ MOLTO BASSO	
8 ^{1,3,4,5,6,8,9,11} (74 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)	Serio ^b	Non serio	Non serio	-	Nessuno	8/45 Pooled estimate 13% (95% CI 0%-39%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
6 ^{8,9,10,41,42,43} (231 pazienti) Pazienti con 1° evento di TTP	studi osservazionali (comparativi)	non serio	non serio	non serio	non serio	Grande effetto (OR < 0.5): upgrade di 1 livello	16/95 (17%)	53/136 (39%)	OR 0,27 (da 0,15 a 0,48)	253 in meno per 1.000 (da 317 in meno a 160 in meno)	⊕⊕⊕○ MODERATO	
Tempo alla recidiva – non riportato in letteratura												

DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{36,38,40}	(singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)						(16/37 pazienti recidivati ^{35,36,37,38,40}) Mediana 11.2-24 mesi Intervallo totale tra i registri 3.9-45 mesi					
DATI DA REGISTRO (2 registri) ^{36,38}	(singolo braccio, TPE e steroidi)							(26/65 pazienti recidivati ^{35,36,38}) Mediana 14-19 mesi Intervallo totale tra i registri 2.1-128 mesi				
Tutti gli eventi CV – non riportato in letteratura												
DATI DA REGISTRO (5 registri) ^{35,36,37,39,40}	(singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)						10/44 Range 0% - 40.9%					
DATI DA REGISTRO (4 registri) ^{35,36,38,39}	(singolo braccio, TPE e steroidi)							2/17 Range 0.0%-33.3%				
Ictus /TIA/deficit neurologico clinicamente evidente – non riportati in letteratura												
DATI DA REGISTRO (4 registri) ^{36,37,39,40}	(singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)						6/43 Range 0% - 22.7%					
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{36,38,39}	(singolo braccio, TPE e steroidi)							0/15 0.0%				
Lesione renale acuta/dialisi – non riportati in letteratura												
DATI DA REGISTRO (4 registri) ^{36,37,39,40}	(singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)						8/43 Range 0%-27.3%					
DATI DA REGISTRO (3 registri) ^{36,38,39}	(singolo braccio, TPE e steroidi)							0/15 0.0%				
Eventi avversi (follow up: da 6 mesi a 84 mesi)												
1 ¹⁰ (27 pazienti)	Studi osservazionali (comparativi)	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^d	Nessuno	2/13	0/14	OR 8.67 (0.51 to 146.74)	Non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSO	

2 ^{3,6} (11 pazienti)	Studi osservazionali (singolo braccio, rituximab più TPE e steroidi)	Serio ^b	Non serio	Non serio	-	Nessuno	0/11 Pooled estimate 0% (95% CI 0%-17%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO
-----------------------------------	--	--------------------	-----------	-----------	---	---------	---	---	---	---	---------------------

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirettività	Imprecisione ^a	Altre considerazioni	Rituximab più TPE più steroidi	TPE più steroidi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Eventi avversi (in altre popolazioni non-TTP)												
22 ¹³⁻³⁴	Revisioni sistematiche e studi osservazionali	Non serio	Non serio	Serio ^e	Non serio	Nessuno	Rituximab per paziente: 68/69 (98.6%) TPE per procedura: 18321 procedure (3646 pazienti trattati) Intervallo 3.9%-17% TPE per paziente: 55/124 Intervallo 19.5%-60.6% Steroidi per paziente: 335/867 intervallo 31%-51%	TPE per procedura: 18321 procedure (3646 pazienti trattati) Intervallo 3.9%-17% TPE per paziente: 55/124 Intervallo 19.5%-60.6%	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATO	
Eventi avversi seri (in altre popolazioni non-TTP)												
22 ¹³⁻³⁴	Revisioni sistematiche e studi osservazionali	Non serio	Non serio	Serio ^e	Non serio	Nessuno	Rituximab: 367/1261 Intervallo 13.0%-30.4% TPE: 93/373 Intervallo 23.8%-29.6% Steroidi: 257/2183 Range 1.8%-37.0%	TPE: 93/373 Intervallo 23.8%-29.6%	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATO	

CI: Intervallo di Confidenza; MD: Differenza Media; OR: Odds ratio; TPE: Scambio di plasma; SD: Deviazione Standard; TIA: Attacco Ischemico Transitorio

* Si noti che la maggior parte dei pazienti in studio ha sperimentato una recidiva, ma alcuni studi includono fino al 20% di pazienti con primo evento di TTP. Solo per questo si è scelto di non pesare sull'indirettività; gli studi con oltre il 20% di pazienti con primo evento e pazienti recidivati sono stati inclusi nell'analisi degli eventi acuti.

† Il risultato del "recupero della conta piastrinica" è stato, in alcuni casi, tratto da un risultato composito di "risposta / remissione" che, insieme al recupero della conta piastrinica, includeva LDH normale, risoluzione dei sintomi neurologici, e / o valori di laboratorio normali

Spiegazioni

- a. Si noti che non è stato possibile stimare una stima aggregata dell'effetto calcolato per diversi risultati. In questi casi, il numero limitato di eventi e soggetti negli studi inclusi solleva preoccupazioni circa l'imprecisione. Tuttavia, la certezza delle prove era già stata valutata come molto bassa, a causa delle serie preoccupazioni sul rischio di parzialità. Pertanto, la certezza nel corpus delle prove non è stata ulteriormente ridotta per imprecisione.
- b. Rischio di parzialità valutato come grave per studi non comparativi, compresi serie di casi e studi a braccio singolo
- c. Il risultato del "recupero della conta piastrinica" è stato, in alcuni casi, tratto da un risultato composito di "risposta / remissione" che, insieme al recupero della conta piastrinica, includeva LDH normale, risoluzione dei sintomi neurologici, e / o valori di laboratorio normali
- d. Scartate per imprecisione poiché l'intervallo di confidenza (CI) supera la soglia di decisione clinica tra raccomandare e non raccomandare il trattamento
- e. Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi per TPE e steroidi sono stati raccolti da studi sulla popolazione più ampia, tra cui recensioni di Cochrane sugli usi di questi trattamenti in altre popolazioni (non TTP). Si prevede che gli eventi avversi di questi trattamenti saranno gli stessi indipendentemente per il trattamento

Riferimenti

1. Chemnitz, J. M., J. Uener, M. Hallek and C. Scheid (2010). "Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab." *Annals of Hematology* **89**(10): 1029.
2. Clark, W. F., G. Rock, D. Barth, D. M. Arnold, K. E. Webert, P. R. Yenson, J. G. Kelton, L. Li and S. R. Foley (2015). "A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab." *British Journal of Haematology* **170**(2): 208.
3. Fakhouri, F., J. P. Vernant, A. Veyradier, M. Wolf, G. Kaplanski, R. Binaut, M. Rieger, F. Scheiffinger, P. Poullin, B. Deroure, R. Delarue, P. Lesavre, P. Vanhille, O. Hermine, G. Remuzzi and J. P. Grunfeld (2005). "Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: A study of 11 cases." *Blood* **106**(6): 1932.
4. Jasti, S., T. Coyle, T. Gentile, L. Rosales and B. Poiesz (2008). "Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: A report of 12 cases and review of literature." *Journal of Clinical Apheresis* **23**(5): 151.
5. Kremer Hovinga, J. A., S. K. Vesely, D. R. Terrell, B. Lammle and J. N. George (2010). "Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura." *Hamosaseologie* **30**(1): A25.
6. Ling, H. T., J. J. Field and M. A. Blinder (2009). "Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 13 cases and review of the literature." *American Journal of Hematology* **84**(7): 418.
7. Reddy, P. S., D. Deauna-Limayo, J. D. Cook, S. S. Ganguly, C. Blecke, D. C. Bodensteiner, B. S. Skikne and M. A. Sahud (2005). "Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura." *Annals of Hematology* **84**(4): 232.
8. Rinott, N., T. Mashiach, N. A. Horowitz, L. Schliamser, G. Sarig, A. Keren-Politansky and E. J. Dann (2015). "A 14-Year Experience in the Management of Patients with Acquired Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Northern Israel." *Acta Haematologica* **134**: 170.
9. Scully, M., H. Cohen, J. Cavenagh, S. Benjamin, R. Starke, S. Killick, I. Mackie and S. J. Machin (2007). "Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13." *British Journal of Haematology* **136**(3): 451.
10. Uhl, L., J. E. Kiss, E. Malynn, D. R. Terrell, S. K. Vesely and J. N. George (2017). "Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial." *Transfusion* **57**(10): 2532.
11. Wieland, I., K. Kentouche, M. Jentzsch, D. Lothschutz, N. Graf and K. W. Sykora (2015). "Long-term remission of recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after Rituximab in children and young adults." *Pediatric Blood and Cancer* **62**(5): 823.
12. Zhou, X., X. Ye, Y. Ren, C. Mei, L. Ma, J. Huang, W. Xu, J. Wei, L. Ye, W. Mai, W. Qian, H. Meng, J. Jin and H. Tong (2016). "Diagnosis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in southeast China: a single center experience of 60 cases." *Frontiers of medicine* **10**(4): 430.

Riferimenti per eventi avversi da rituximab:

13. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Singh JA1, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R.
14. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 6;(12):CD009130. doi: 10.1002/14651858.CD009130.pub3. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. He D1, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H.
15. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006552. doi: 10.1002/14651858.CD006552.pub2. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. Vidal L1, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O.

Riferimenti per eventi avversi da TPE:

16. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 25;(8):CD003906. doi: 10.1002/14651858.CD003906.pub4. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Mehndiratta MM1, Hughes RA, Pritchard J.
17. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275. Plasma exchange for generalized myasthenia gravis. Gajdos P1, Chevret S, Toyka K.
18. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 27;2:CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Chevret S1, Hughes RA2, Annane D3.
19. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 19;(9):CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Hughes RA1, Swan AV, van Doorn PA.
20. Transfusion. 2012 Dec;52(12):2525-32; quiz 2524. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03646.x. Epub 2012 Apr 15. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011. Som S1, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN, Vesely SK.
21. Vox Sang. 2014 Feb;106(2):161-6. doi: 10.1111/vox.12090. Epub 2013 Oct 10. Characterization of the complications associated with plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathic anaemias: a single institution experience. McGuckin S1, Westwood JP, Webster H, Collier D, Leverett D, Scully M.
22. J Intensive Care Med. 2007 Mar-Apr;22(2):82-91. Evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. George JN1.
23. Transfusion. 2000 Aug;40(8):896-901. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. Rizvi MA1, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO.

Riferimenti per eventi avversi da steroidi:

24. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006921. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Burton JM1, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J.

25. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD002265. doi: 10.1002/14651858.CD002265.pub3.Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus.Fernandes Moça Trevisani V1, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah AN.
26. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 24;10:CD001446.Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome.Hughes RA1, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA.
27. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD001046. doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2.Steroids for acute spinal cord injury.Bracken MB1.
28. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 19;3:CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub4.Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.Walters JA1, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R.
29. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 13;12:CD007720. doi: 10.1002/14651858.CD007720.pub3.Corticosteroids for pneumonia.Stern A1, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M.
30. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 13;(5):CD011801. doi: 10.1002/14651858.CD011801.pub2.Different oral corticosteroid regimens for acute asthma.Normansell R1, Kew KM, Mansour G.
31. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 1;(9):CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.Walters JA1, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH.
32. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 18;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children.Hahn D1, Hodson EM, Willis NS, Craig JC.
33. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 12;(9):CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.Corticosteroids for acute bacterial meningitis.Brouwer MC1, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D.
34. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD003595. doi: 10.1002/14651858.CD003595.pub2.Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura.Michael M1, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM, Craig JC.

Riferimenti per REGISTRY DATA:

35. Australia
36. Giappone
37. Korea
38. Italia
39. Alabama (US)
40. Kansas (US)

Riferimenti per studi con Rituximab per un 1° episodio di PTT

41. Falter, T., S. Herold, V. Weyer-Elberich, C. Scheiner, V. Schmitt, C. von Auer, X. Messmer, P. Wild, K. J. Lackner, B. Lammle and I. Scharrer (2018). "Relapse Rate in Survivors of Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated with or without Rituximab." *Thrombosis & Haemostasis* **118**(10): 1743-1751.
42. McDonald, V., R. Liesner, J. Grainger, M. Gattens, S. J. MacHin and M. Scully (2010). "Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: Clinical management and the use of ADAMTS 13 assays." *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **21**(3): 245.
43. Page, E. E., J. A. Kremer Hovinga, D. R. Terrell, S. K. Vesely and J. N. George (2016). "Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura." *Blood* **127**(24): 3092.

QUESITO 5

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Dovrebbe essere usato Rituximab per i pazienti con PTTi in remissione clinica ma con recidiva ADAMTS13?	
POPOLAZIONE:	pazienti con TTP immune attualmente in remissione clinica ma con recidiva ADAMTS13
INTERVENTO:	rituximab come profilassi della recidiva clinica
CONFRONTO:	nessuna profilassi
OUTCOMES:	Mortalità per tutte le cause, recidiva, tempo di ricaduta, disfunzione cardiovascolare, funzione neurocognitiva e neurologica, malattia / dialisi renale cronica, eventi avversi, qualità della vita, stato psicologico
SETTING:	Ospedale, ambulatoriale
PROSPETTIVA	Considerazioni cliniche - prospettiva di popolazione
CONTESTO:	Rituximab è stato usato come profilassi durante la remissione in pazienti con una storia di TTP e attività ADAMTS13 ridotta durante la remissione. La logica del trattamento è che un aumento dell'attività di ADAMTS13 può prevenire una ricaduta clinica.
CONFLITTO DI INTERESSE	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	Il panel ha ritenuto che questa domanda fosse importante a causa della variabilità percepita in pratica e della necessità di dati sintetici sul valore della profilassi con rituximab.	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non noto 	Vedi EP.	Dati provenienti da EP e registri, studi indiretti. Dati storici: non è chiaro se si tratti di prime remissioni o successive remissioni. Il gruppo di esperti scientifici ha deciso che la mortalità era il risultato più importante.
Effetti indesiderati Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non noto 	Vedi EP.	
Certezza delle evidenze Qual è la certezza generale delle evidenze degli effetti?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		

Valori		
Esistono importanti incertezze o variabilità in quanto le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessun dato pubblicato su come gli individui valutano i principali outcomes di interesse.</p> <p>I membri del panel hanno classificato i risultati, dal più importante al meno importante, come segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> 41. Mortalità per tutte le cause 42. Eventi CV globali 43. Ictus / TIA / deficit neurologico clinicamente evidente 44. Recupero della conta piastrinica 45. Recidiva 46. Tempo alla recidiva 47. Insufficienza renale acuta / dialisi 48. Giorni in ospedale o giorni di TPE 49. Esacerbazione 50. Livello ADAMTS13 normale <p>Considerazioni suggerite dai membri del panel tramite survey</p> <p>I pazienti hanno consistentemente valutato la mortalità e la funzione neurocognitiva come importanti outcomes di interesse, nel contesto sia di un evento acuto che della remissione.</p> <p>Piccoli effetti avversi da farmaci (ad es. affaticamento, nausea) sono stati identificati come esiti meno importanti, in particolare nel contesto di un evento acuto.</p> <p>I risultati relativi alla durata del trattamento e al tempo di recupero (ad es. durata della degenza in ospedale, giorni di TPE, giorni di recupero piastrinico) sono stati identificati come meno importanti nel contesto di un evento acuto. Secondo la valutazione espressa dai pazienti, essi sarebbero disposti ad accettare un processo di trattamento più lungo pur di avere buoni risultati clinici.</p> <p>I pazienti hanno riconosciuto che i risultati possono essere valutati in modo diverso in base all'età e alle esperienze (ad esempio, fattori che guidano i valori situazionali, che sono legati a un contesto specifico). Ad esempio, i risultati funzionali possono essere più importanti per i pazienti più giovani e meno importanti per i pazienti più anziani. I pazienti hanno anche riconosciuto che i valori generali (cioè i valori personali fondamentali, che sono legati alla personalità di ognuno) potrebbero influenzare l'importanza che i pazienti attribuiscono ai risultati. Ad esempio, le persone che sono più avverse al rischio per quanto riguarda la ricaduta possono dare maggiore importanza al livello di ADAMTS13 durante la remissione.</p>	

Bilancio degli effetti		
L'equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non 	<p>3 di 4 studi hanno dato rituximab in pazienti con ADAMTS13 basso.</p> <p>** MODIFICA DELLA DOMANDA – profilassi della recidiva clinica in pazienti con recidiva ADAMTS13 (bassi livelli di ADAMTS13)</p>	<p>Non utile per introdurre rituximab nei pazienti a meno che ADAMTS13 non rilevabile. I dati che abbiamo estratto sono misti.</p>
Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderato risparmio <input type="radio"/> Elevato risparmio <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Stime dei costi di rituximab Rituximab 375 mg/m² settimanale x 4 dosi assumendo sup. corporea di 1.8 mq: 5410.4 euro</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p> <p>Stime per costi di TPE Italia 570 euro</p> <p>Complicazioni del TPE · \$ 1800 - \$ 13,500 USD</p> <p>Stime per i costi degli steroidi Prednisone 1 mg/kg/d giornaliero: 1.64 euro</p>	
Certezza dell'evidenza delle risorse richieste		
Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso Efficacia dei 		
--	--	--

Rapporto costo/efficacia

Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZIO	RICERCA EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto <ul style="list-style-type: none"> ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia <ul style="list-style-type: none"> ● Non studi inclusi 	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla costo-efficacia.</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ● Variabile ○ Non so 	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'impatto sull'equità sanitaria.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno esplorato le ineguaglianze esistenti nella diagnosi e nel trattamento della TTP.</p> <p>In genere la disuguaglianza relativa alla diagnosi era legata alla mancanza di consapevolezza della TTP; le strutture sanitarie in aree più remote, con meno accesso a specialisti ematologi, potrebbero non considerare la TTP nella diagnosi differenziale di un paziente con una presentazione insolita.</p> <p>La disuguaglianza può anche essere influenzata dal genere, dalla razza e / o dallo stato socioeconomico del paziente; le persone con una presentazione più subdola di TTP (al contrario della tipica "Pentade") possono essere escluse dal trattamento. La disparità di trattamento è stata ritenuta un grave problema. I pazienti hanno suggerito che spesso è stata la "fortuna" a determinare se un paziente si è presentato in ospedale con accesso a operatori sanitari che hanno riconosciuto la loro malattia, compreso le migliori pratiche in materia di trattamento e anche avuto accesso a tale trattamento. I pazienti nelle aree rurali, o in aree non ben servite da un ospedale di terzo livello con capacità di plasmateresi, si sono sentiti ricevere un trattamento inadeguato. Il costo del trattamento è stato ritenuto il principale fattore di iniquità, in particolare nei paesi senza una solida sanità pubblica. In alcune giurisdizioni, lo stato assicurativo potrebbe influire sulla capacità di un paziente di consultare medici adeguati o andare in ospedali appropriati (che potrebbero non essere nella loro rete assicurativa). Vi sono poi aneddoti raccontati dai pazienti secondo cui le autorizzazioni previa approvazione della compagnia assicurativa spesso ritardavano il trattamento.</p> <p>I modificatori della disuguaglianza possono includere la telemedicina, le cliniche di sensibilizzazione (outreach clinics - per i pazienti in remissione), l'educazione dei fornitori di assistenza sanitaria locale per migliorare la consapevolezza e la diagnosi precoce del TTP, un più ampio accesso alle competenze della TTP (ad es. attraverso un'adeguata attuazione di raccomandazioni basate sull'evidenza che fissano uno standard base di cure, percorsi per consultare le strutture sanitarie più esperte) e un più ampio accesso ai trattamenti TTP (ad esempio, diminuendo le barriere istituite dagli assicuratori in merito a costi, co-pagamenti e requisiti per le autorizzazioni preventive). Gli operatori sanitari dovrebbero essere incoraggiati ad adottare un approccio ampiamente consultivo nella gestione della TTP, a causa della sua rarità e della concentrazione di competenza ed esperienza in alcuni centri in tutto il mondo.</p> <p>Le interviste strutturate con panel di pazienti hanno anche esplorato se l'intervento e il comparatore in questa domanda PICO potrebbero avere un impatto sull'equità della salute. Hanno affermato che l'aggiunta di trattamenti più costosi, che richiedevano maggiore competenza per la somministrazione (ad es. TPE) e / o di cui era più difficile l'accesso (ad es. TPE, concentrati di fattori, caplacizumab, rituximab) potrebbe aumentare le disuguaglianze, allargando così il divario tra chi ha e chi non ha.</p>	
---	--	--

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probabilmente no<input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì<input type="radio"/> Sì<input type="radio"/> Variabile<input type="radio"/> Non so	<p>Non ci sono dati pubblicati sull'accettabilità per le parti interessate.</p> <p>Le interviste strutturate con paneli di pazienti hanno esplorato l'accettabilità nel trattamento della TTP.</p> <p>In generale, l'accettabilità è maggiore per trattamenti che hanno un impatto notevole sugli esiti di mortalità e sulla prevenzione delle ricadute.</p> <p>Tutti i trattamenti affrontati in queste linee guida sono stati percepiti come accettabili per le principali parti interessate, in quanto hanno confermato i desideri e le aspettative realistiche dei pazienti e dei sanitari circa l'efficacia, l'equilibrio tra rischi e benefici e la via di somministrazione.</p>	<p>È necessario tener conto del tempo e delle risorse necessarie per un monitoraggio regolare.</p> <p>Non tutti i pazienti vorrebbero questo trattamento.</p>

Fattibilità

È possibile attuare l'intervento?

GIUDIZIO	EVIDENZE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
----------	----------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>Non ci sono dati pubblicati sulla fattibilità.</p> <p>Le interviste strutturate con i panel dei pazienti hanno esplorato la fattibilità dell'attuazione.</p> <p>È stato riconosciuto in generale che la TTP è una malattia rara e costosa, che richiede significative risorse istituzionali e intellettuali sia per la diagnosi che per il trattamento.</p> <p>I panel di pazienti hanno identificato potenziali barriere e facilitatori per l'implementazione:</p> <p>Fattori professionali: le conoscenze e le abilità dei sanitari rimangono un ostacolo all'implementazione. C'è un'opportunità per aumentare la consapevolezza di questa malattia rara con raccomandazioni basate sull'evidenza con diverse strategie di traslazione delle conoscenze.</p> <p>Fattori di sistema: molti centri non hanno risorse per implementare strategie diagnostiche o terapeutiche costose o di alta specializzazione, in particolare per una malattia raramente riscontrata come la TTP. Potrebbe essere utile una strategia di "ritorno alle origini" rivolta ai sanitari in prima linea; per esempio, l'emocromo, test rapido e economico, può essere informativo in un paziente con sintomi aspecifici. È inoltre importante creare un ambiente in cui i non esperti possano riferirsi agli esperti, per accelerare e ottimizzare l'assistenza TTP.</p> <p>Fattori del paziente: i pazienti hanno anche una mancanza di consapevolezza della TTP e possono sentirsi sopraffatti e non supportati. I pazienti spesso scambiano informazioni online, ma queste informazioni non sono sempre affidabili. Migliori partenariati tra medici e pazienti (in particolare gruppi di supporto dei pazienti) e un'educazione mirata dei pazienti possono migliorare l'uptake di questo intervento.</p>	<p>È necessario tener conto del tempo e delle risorse necessarie per un monitoraggio regolare.</p>
--	--	--

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Medio	Piccolo	Minimo		Varia	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
	Importante	Incertezza o	Probabilmente				

VALORI	incertezza o variabilità	variabilità possibilmente importanti	nessuna importante incertezza o variabilità	Non importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non so
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO / EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non studi inclusi
EQUITÀ	ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so
FATTIBILITÀ	'No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Dipende	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento o il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per i pazienti con TTPi che sono in remissione con recidiva ADAMTS13 (bassi livelli di attività ADAMTS13), il panel suggerisce di utilizzare rituximab come profilassi della recidiva clinica rispetto a nessuna profilassi.

Giustificazione

La popolazione riportata nell'EtD originale ("patients with immune TTP currently in remission") è più vasta di quella risultante nella raccomandazione. Tuttavia, in considerazione del fatto che la

maggior parte degli studi inclusi ha somministrato Rituximab a pazienti con bassi livelli di attività ADAMTS13 e che il panel ha evidenziato un possibile uso indiscriminato di Rituximab in assenza di un cut-off di attività ADAMTS-13, è stato ritenuto opportuno modificare il quesito restringendolo a pazienti con bassi livelli di ADAMTS13. Il quesito è stato riformulato in base ad un recente aggiornamento delle definizioni di outcomes per la PTTi (Cuker, Blood 2021) che identifica nella categoria "recidiva ADAMTS13" i pazienti in remissione clinica ma con riduzione dei livelli plasmatici di ADAMTS13 (<20% in almeno 2 controlli consecutivi). Tale modifica è stata ritenuta necessaria dal panel per rendere la raccomandazione attuale e coerente con le più recenti definizioni di outcomes e per facilitare l'implementazione della raccomandazione, adottando una definizione della popolazione più operativa anche per evitare un uso improprio dell'intervento. Pertanto il PICO della raccomandazione finale di queste LG e il PICO originale sul quale è stata effettuata la ricerca e la valutazione delle evidenze sono da ritenersi sovrapponibili.

Considerazioni per sottogruppi

Non è stato possibile trovare dati che differenziano le remissioni iniziali e successive: questi pazienti possono o meno essere diversi.

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Si ritiene necessario comprendere come e con quale frequenza vengono effettuati i monitoraggi di ADAMTS13

Profilo di evidenza

Domanda: Per i pazienti con TTP immunitario attualmente in remissione, qual è l'effetto del rituximab come profilassi rispetto a nessuna profilassi sulla mortalità per tutte le cause, recidiva, tempo di ricaduta, disfunzione cardiovascolare, funzione neurocognitiva e deficit neurologici, malattia renale / dialisi cronica, eventi avversi, qualità della vita, stato psicologico?

Criteri di inclusione: trials controllati randomizzati (RCT) o studi osservazionali (incluse serie di casi con ≥ 5 soggetti) che riportassero almeno uno degli outcomes di interesse, nella popolazione di interesse, per almeno uno dei trattamenti di interesse. Per la scarsità di studi comparativi in questa rara patologia, sono stati inclusi anche studi a singolo braccio. Inoltre sono stati inclusi dati da registro e da raccolte di dati eseguite in maniera sistematica anche se non oggetto di pubblicazione.

Criteri di esclusione: serie di casi con meno di 5 pazienti, studi con dati aggregati comprendenti popolazioni diverse o nei quali gli outcomes non potevano essere chiaramente ricondotti allo status del paziente; pazienti con PTT secondaria; bracci di studi che riportavano dati relativamente a trattamenti non considerati.

Riepilogo: Quattro studi hanno informato la questione dell'uso di rituximab come profilassi in pazienti con TTP in remissione. Tutti gli studi erano coorte osservazionale o serie di casi. Nessun RCT trovato per informare questa domanda. Jestin, Westwood e Bresin includevano pazienti con bassi livelli di ADAMTS13. Fakhouri comprendeva 5 pazienti, 1 dei quali aveva bassi livelli di ADAMTS13 e gli altri 4 non riportati. Uno studio (Jestin) è stato uno studio osservazionale comparativo con 115 pazienti che hanno confrontato il profilattico rituximab con nessun rituximab. Questo studio ha riscontrato un minor numero di recidive nei pazienti che assumevano rituximab (OR 0,05, IC 95% 0,02-0,15) e nessuna differenza nella mortalità (OR 0,15, IC 95% 0,01-1,75). Il tempo mediano di recidiva è stato molto più breve nei pazienti che non assumevano rituximab (mediana 2,7 anni contro > 11 anni con rituximab). Tre studi osservazionali a braccio singolo con 54 pazienti trattati con rituximab profilattico non hanno riscontrato decessi e un tasso di ricaduta aggregato del 2% (3 recidive in 54 pazienti).

Valutazione della Certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	rituximab come profilassi	no profilassi	Relativo (IC al 95%)	Assoluto (IC al 95%)		
Mortalità per tutte le cause (follow-up: mediana 14-38 mesi)												
1 ₁ (115 pazienti)	studio osservazionale (comparativo)	non serio	-	non serio	serio	nessuno	2/92 (2%)	2/23 (9%)	0,15 (da 0,01 a 1,75)	73 in meno per 1.000 (da 86 in meno a 56 in più)	⊕○○○	MOLTO BASSA
3 ₂₋₄ (54 pazienti)	(braccio singolo, solo profilassi con rituximab)	serio ^a	non serio	non serio	-	nessuno	0/54 Pooled estimate: 0% (IC al 95% 0% - 1%)	-	-	-	⊕○○○	MOLTO BASSA
Recidiva (follow-up: intervallo da 6 mesi a 89 mesi)												
1 ₁ (115 pazienti)	studio osservazionale (comparativo)	non serio	-	non serio	non serio	nessuno	14/92 (15%)	17/23 (74%)	0,05 (da 0,02 a 0,15)	615 in meno per 1.000 (da 686 in meno a 441 in meno)	⊕⊕○○	BASSA
3 ₂₋₄ (54 pazienti)	studio osservazionale (braccio singolo, profilassi con rituximab su ly)	serio ^a	non serio	non serio	-	nessuna	3/54 aggregata Stima: 2% (IC al 95% 0% - 10%)	-	-	-	⊕○○○	MOLTO BASSO

Tempo di ricaduta (follow-up: fino a 89 mesi)												
Valutazione della Certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Impreparazione	Altre considerazioni	Rituximab come profilassi	nessuna profilassi	Relativo (IC al 95%)	Assoluto (IC al 95%)		
1 ₁ (31 pazienti) *	studio osservazionale (comparativo)	non serio	-	non serio	non serio	nessuna	mediana > 11 anni	mediana 2,7 anni	-	-	⊕⊕○○ BASSO	
1 ₄ (1 paziente) **	studio osservazionale (braccio singolo, solo profilassi con rituximab)	serio ^a	-	non serio	-	nessuna	1 paziente 24 mesi	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
DATI REGISTRO (1 registro) ⁹	(braccio singolo, solo profilassi con rituximab)						(3/28 pazienti recidivati) ≠ mediana 19,1 mesi Range 19,1-49,8 mesi					
DATI REGISTRO (2 registri) ^{9,10}	(braccio singolo, nessuna profilassi)							(23/137 pazienti recidivati) ^{8,9,10} mediana 18-20,9 mesi Intervallo 3,6-116,7 mesi				
Disfunzione cardiovascolare - non riportato in letteratura												
DATI REGISTRO (nessuno)	(braccio singolo, solo profilassi con rituximab)						-					
DATI REGISTRO (2 registri) ^{8,10}	(braccio singolo, no profilassi)							3/33 0,0% -15,0%				
Funzione neurocognitiva (tra eventi acuti) e deficit neurologici - non riportato in letteratura												
DATI REGISTRO (1 registro) ⁹	(braccio singolo, solo profilassi con rituximab)						0/12 0,0%					
DATI REGISTRO (3 registri) ^{8,9,10}	(braccio singolo, nessuna profilassi)							8/85 Intervallo 0,0% - 20,0%				

Malattia renale cronica / dialisi - non riportato in letteratura												
Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirettamente	Imprecisione	Altre considerazioni	rituximab come profilassi	no profilassi no Profilassi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
DATI REGISTRO (Nessuno)	(solo braccio, solo profilassi con rituximab)						-					
DATI REGISTRO (2 registri) ^{8,10}	(braccio singolo, nessuna profilassi)							3/33 7,7% -10,0%				
Qualità della vita - non riportato in letteratura												
DATI REGISTRO (nessuno)	(single arm, rito solo profilassi ximab)						-					
DATI REGISTRO (1 registro) ¹⁰	(braccio singolo, nessuna profilassi)							7/20 35,0%				
Stato psicologico - non riportato in letteratura												
DATI REGISTRO (1 registro) ⁹	(braccio singolo, solo profilassi rituximab)						1/12 8,3%		-	-	-	
DATI REGISTRO (2 registri) ^{9,10}	(braccio singolo, nessuna profilassi)							12/119 8,1% -20,0%				
Eventi avversi (follow-up: intervallo da 6 mesi a 38 mesi)												
2 _{1,2} (97 pazienti)	studio osservazionale (solo braccio, profilassi con rituximab)	serio ^a	non serio	non serio	-	nessuno	19/97 Pooled estimate 17% (IC 95% 9% -26%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSO	
Eventi avversi (in altre popolazioni non TTP)												
3 _{5,7}	revisioni sistematiche	non gravi	non gravi	gravi ^c	non gravi	nessuno	ximab: 68/69 (98,6%)	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATO	
Eventi avversi gravi (in altre popolazioni non TTP)												

Valutazione di certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettezza	Imprecisione	Altre considerazioni	rituximab come profilassi	no profilassi	Relativo (IC al 95%)	Assoluto (IC al 95%)		
3 ⁵⁻⁷	revisioni sistematiche	non serio	non serio	serio ^c	non serio	nessuna	Rituximab: 367/1261 Range 13,0% - 30,4%	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATO	

CI: intervallo di confidenza; **OPPURE**: odds ratio; **SD**: Deviazione standard

* 31 pazienti in Jestin 2018 recidivati. Tutti gli altri pazienti sono stati censiti.

** Uno dei 4 pazienti in Bresin ha recidivato, a 24 mesi dopo l'inizio dei trattamenti preventivi con rituximab. Tutti gli altri pazienti sono stati censurati.

‡ I dati riportati nel registro potrebbero anche essere stati riportati, in tutto o in parte, nella letteratura pubblicata.

Spiegazioni

a. Rischio di parzialità valutato come serio per studi non comparativi, inclusi serie di casi e studi a braccio singolo, a causa dell'incapacità di controllare adeguatamente il confondimento.

b. Si noti che non è stato possibile calcolare una singola stima dell'effetto per diversi risultati. In questi casi, il numero limitato di eventi e soggetti negli studi inclusi solleva preoccupazioni circa l'imprecisione. Tuttavia, la certezza delle prove era già stata valutata come molto bassa, a causa delle serie preoccupazioni sul rischio di parzialità. Pertanto, la certezza nel corpus delle prove non è stata ulteriormente declassata per imprecisione.

c. Eventi avversi ed eventi avversi gravi per TPE e steroidi sono stati raccolti da studi su una popolazione più ampia, tra cui recensioni di Cochrane sugli usi di questi trattamenti in altre popolazioni (non TTP). Si prevede che gli eventi avversi di questi trattamenti saranno gli stessi indipendentemente per il trattamento

Riferimenti

1. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe, A, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, Prepublished online September 10, 2018.
2. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. Blood 2005, 106:1932-37.
3. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. Blood Advances 2017, 1(15):1159-1166.
4. Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. Thromb Haemost 2009, 101:233-238.

Riferimenti per eventi avversi del Rituximab:

5. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Singh JA1, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R.
6. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 6;(12):CD009130. doi: 10.1002/14651858.CD009130.pub3. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. He D1, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H.
7. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006552. doi: 10.1002/14651858.CD006552.pub2. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. Vidal L1, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O.

References for REGISTRY DATA:

8. Korea
9. Italy
10. Kansas (US)

Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Sono di seguito riportate le strategie di ricerca e le flow-chart di selezione degli studi utilizzate dal gruppo di lavoro delle LG ISTH.

Nell'ambito del processo "ADOLOPMENT" utilizzato per la stesura di queste LG, il team metodologico ha ritenuto opportuno l'aggiornamento della ricerca bibliografica relativamente alla ricerca sui trattamenti alla data del 31/05/2020 (prima della discussione degli EtD), la cui stringa di ricerca e relativa flow-chart è riportata in questa appendice.

Per quanto riguarda la ricerca su eventi avversi, diagnosi, economia e valori dei pazienti, non è stato ritenuto necessario un aggiornamento della ricerca, essendo più recenti le ricerche effettuate dal gruppo di lavoro delle LG ISTH e considerando che verosimilmente il breve intervallo di aggiornamento non avrebbe portato sostanziali novità per questi ambiti (ad es. per eventi avversi).

Sono state tuttavia considerati nuovi studi derivanti da ricerche manuali o suggerimento di esperti fino alla data di ultimo aggiornamento della bibliografia (02/02/2021).

Da: ISTH Guideline for the Diagnosis and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura TTP Treatment Search Strategy

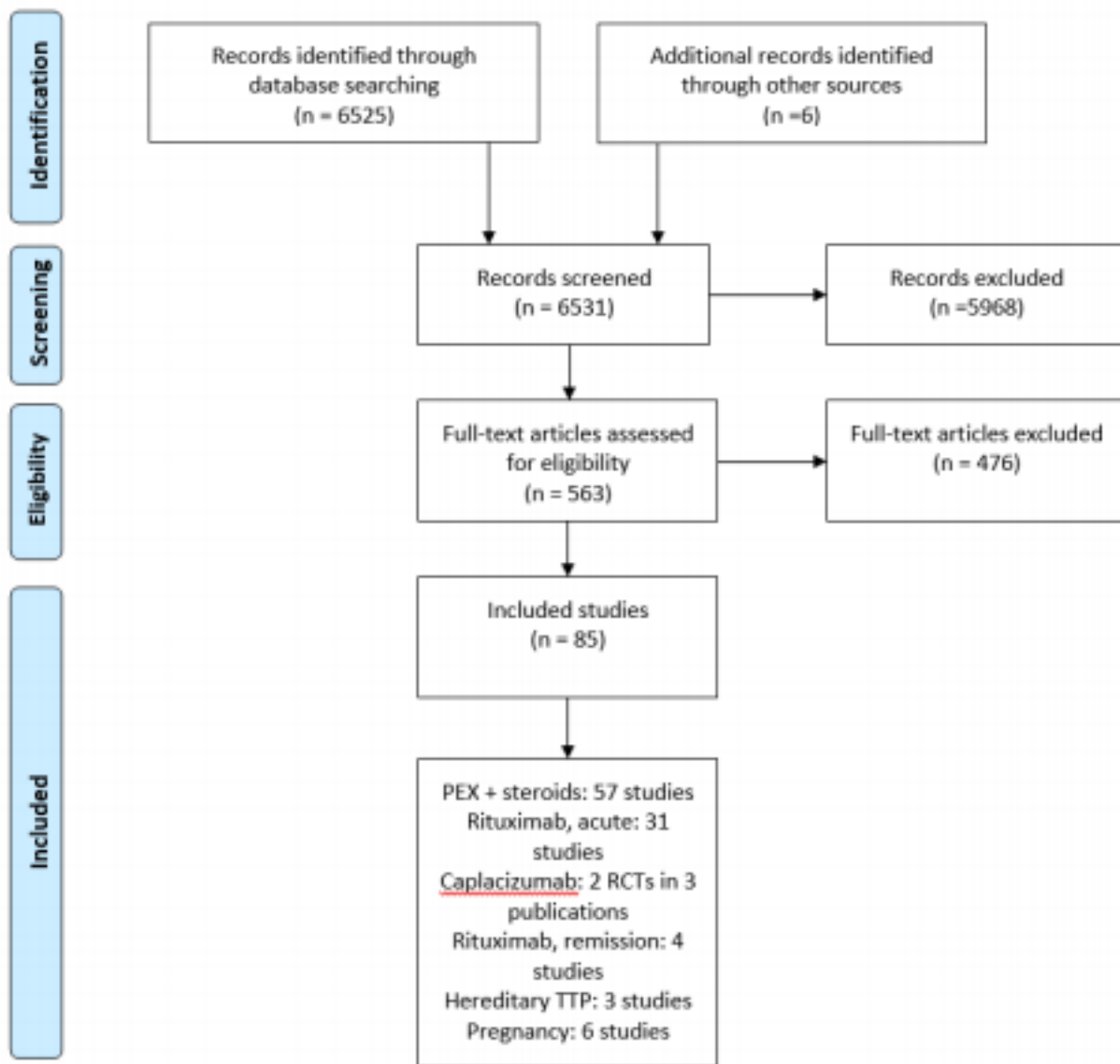
Database: Ovid Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present; Ovid Embase 1974 to 2018 July 11 **Date Searched:** July 11, 2018
Records Retrieved: 6299

1. Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic/
2. thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab.
3. upshaw-schulman syndrome.mp.
4. moschcowitz disease.mp.
5. Thrombotic Microangiopathies/
6. thrombotic microangiopath*.mp.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. caplacizumab.mp.
9. ("alx 0081" or alx 81 or alx0081 or alx81 or "alx 0681" or alx0681).mp.
10. cablivi.mp.
11. 8 or 9 or 10
12. RITUXIMAB/
13. rituximab.ti,ab.
14. blizima.mp.
15. mabthera.mp.
16. reditux.mp.
17. ritemvia.mp.
18. rituxan.mp.
19. rituxin.mp.
20. riximyo.mp.
21. truxima.mp.
22. tuxella.mp.
23. zytux.mp.
24. (anti?cd20 adj2 antibod*).mp.
25. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. prednisone/ or prednisone.ti,ab.
27. (decortin or deltacorten or deltacortisone or deltasone or di adreson or di-adreson or diasdreson or drazone or encorton or encortone or enkorton or liquid pred or lodotra or meprison or peticorten or nsc 10023 or nsc10023 or orasone or rayos or ultracorten).mp.
28. prednisolone/ or prednisolone.ti,ab.
29. (codelcortone or dacortin or decortin h or delta cortef or delta cortril or deltacortril or di adreson f or adresone f or diadreson f or diadresone f or encortelon or encortelone or encortolon or equisolon or hostacortin h vet or hydeltra or hydrocortancyl or infanefran or meprisolon or meticortelone or mydrapred or nsc 9120 or nsc9120 or precortalon or predni h tablinen or prednicort or prednifor drops or prednimont or predniretard or predonine or prelone or prezolon or scherisolon or solone or spiricort or sterane).mp.
30. methylprednisolone/ or methylprednisolone.ti,ab.
31. (esametone or medrol or medrol a or medrol adt pak or medrol compositum or medrol dosepak or medrol pak or medrone or meprelon or mesopren or metrisone or metypresol or neomedrone or nsc 19987 or nsc19987 or prednol or solomet or solu decortin or urbason).mp.
32. dexamethasone/ or dexamethasone.ti,ab.
33. (azium or cebedex or colofam or dalalone or decaderm or decadion or decadran or decadron or decadron la or decadronal or decadrone or decaesadril or decaspray or decilone or decilone forte or dectancyl or dexacen 4 or dexacen-4 or dexacort or dexacortin or dexahelvacort or dexalocal or dexamecortin or dexamonozone or dexona or fluormone or fortectortin or hexadrol or isopto dex or isoptoxex or lokalison f or maxidex or mephamesone or millicorten or millicortenol or mk 125 or mk125 or neofordex or neofordex or nsc 34521 or nsc34521 or opticortinol or oradexan or orgadron or ozurdex or posurdex or santeson or visumethazone).mp.
34. corticosteroid.mp. or Adrenal Cortex Hormones/
35. glucocorticoid.mp. or Glucocorticoids/
36. 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37. plasma exchange.mp. or Plasma Exchange/

38. plasmapheresis.mp. or PLASMAPHERESIS/
39. (plasma adj2 filtration).ti,ab.
40. Blood Component Removal/
41. aph?eresis.ti,ab.
42. 37 or 38 or 39 or 40 or 41
43. ((plasma adj2 (infus* or therapy or administ*)) or plasmatherapy).ti,ab. 44. factor viii.mp. or Factor VIII/
45. (factor 8 or factor eight or factor VIII).mp.
46. ((fresh frozen plasma or cryoplasma or cryopoor plasma) and cryosupernatant).ti,ab. 47. 43 or 44 or 45 or 46
48. 11 or 25 or 36 or 42 or 47
49. 7 and 48
50. pregnancy/ or pregnan*.mp.
51. 49 and 50
52. 49 not 50
53. 51 not 25
54. 52 not 25
55. 49 use ppez
56. 51 use ppez
57. 52 use ppez
58. 53 use ppez
59. 54 use ppez
60. thrombotic thrombocytopenic purpura/
61. thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab.
62. upshaw-schulman syndrome.mp.
63. moschcowitz disease.mp.
64. thrombotic microangiopath*.mp.
65. 60 or 61 or 62 or 63 or 64
66. caplacizumab.mp.
67. ("alx 0081" or alx 81 or alx0081 or alx81 or "alx 0681" or alx0681).mp. 68. cablivi.mp.
69. 66 or 67 or 68
70. RITUXIMAB/
71. rituximab.ti,ab.
72. blitzima.mp.
73. mabthera.mp.
74. reditux.mp.
75. ritemvia.mp.
76. rituxan.mp.
77. rituxin.mp.
78. riximyo.mp.
79. truxima.mp.
80. tuxella.mp.
81. zytux.mp.
82. (anti?cd20 adj2 antibod*).mp.
83. 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 84. prednisone/ or prednisone.ti,ab.
85. (decortin or deltacorten or deltacortisone or deltasone or di adreson or di-adreson or diasdreson or drazone or encorton or encortone or enkorton or liquid pred or lodotra or meprison or peticorten or nsc 10023 or nsc10023 or asone or rayos or ultracorten).mp. 86. prednisolone/ or prednisolone.ti,ab.
87. (codelcortone or dacortin or decortin h or delta cortef or delta cortril or deltacortril or di adreson f or adresone f or diadreson f or diadresone f or encortelon or encortelone or encortolon or equisolon or hostacortin h vet or hydeltra or hydrocortancyl or inflanefran or meprisolon or meticortelone or mydrapred or nsc 9120 or nsc9120 or precortalon or predni h tablinen or prednicort or prednifor drops or predniment or predniretard or predonine or prelone or prezolon or scherisolon or solone or spiricort or sterane).mp.
88. methylprednisolone/ or methylprednisolone.ti,ab.
89. (esametone or medrol or medrol a or medrol adt pak or medrol compositum or medrol dosepak or medrol pak or medrone or meprelon or mesopren or metrisone or metypresol or neomedrone or nsc 19987 or nsc19987 or prednol or solomet or solu decortin or urbason).mp. 90. dexamethasone/ or dexamethasone.ti,ab.
91. (azium or cebedex or colofom or dalalone or decaderm or decadion or decadrin or decadron or decadron la or decadronal or decadrone or decaesadril or decaspray or decilone or decilone forte or dectancyl or dexacen 4 or dexacen-4 or dexacort or dexacortin or dexahelvacort or dexalocal or dexamecortin or dexamonozon or dexona or fluormone or fortecortin or hexadrol or isopto dex or isoptoxex or lokalison f or maxidex or mephamesone or millicorten or millicortenol or mk 125 or mk125 or neofordex or neofordex or nsc 34521 or nsc34521 or optocortinol or oradexan or orgadron or ozurdex or posurdex or santeson or visumethazone).mp.
92. corticosteroid.mp. or corticosteroid/
93. glucocorticoid.mp. or Glucocorticoid/
94. 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93
95. plasma exchange.mp. or Plasma Exchange/
96. plasmapheresis.mp. or PLASMAPHERESIS/
97. (plasma adj2 filtration).ti,ab.
98. apheresis/
99. (aph?eresis or blood component removal).ti,ab.
100. 95 or 96 or 97 or 98 or 99
101. ((plasma adj2 (infus* or therapy or administrat*)) or plasmatherapy).ti,ab.
102. factor viii.mp. or blood clotting factor 8/
103. (factor 8 or factor eight or factor VIII).mp.
104. ((fresh frozen plasma or cryoplasma or cryopoor plasma) and cryosupernatant).ti,ab. 105. 101 or 102 or 103 or 104
106. 69 or 83 or 94 or 100 or 105
107. 65 and 106
108. pregnancy/ or pregnan*.mp.
109. 107 and 108
110. 107 not 108
111. 109 not 83
112. 110 not 83
113. 107 use oemezd
114. 109 use oemezd
115. 110 use oemezd
116. 111 use oemezd
117. 112 use oemezd
118. 55 or 113
119. limit 118 to yr="1860 - 2010"
120. limit 118 to yr="2010 - 2018"
121. remove duplicates from 119
122. remove duplicates from 120
123. 121 or 122
124. 56 or 109
125. remove duplicates from 124
126. 57 or 110
127. limit 126 to yr="1860 - 2010"
128. limit 126 to yr="2010 - 2018"
129. remove duplicates from 127
130. remove duplicates from 128
131. 129 or 130
132. 58 or 111

133. remove duplicates from 132
 134. 59 or 112
 135. limit 134 to yr="1860 - 2010"
 136. limit 134 to yr="2010 - 2018"
 137. remove duplicates from 135
 138. remove duplicates from 136

139. 137 or 138
 140. remove duplicates from 139
 141. limit 123 to english language
 142. (animals not humans).mp.
 143. 141 not 142
 144. limit 143 to humans



Aggiornamento della ricerca per trattamenti relativi a PTTi

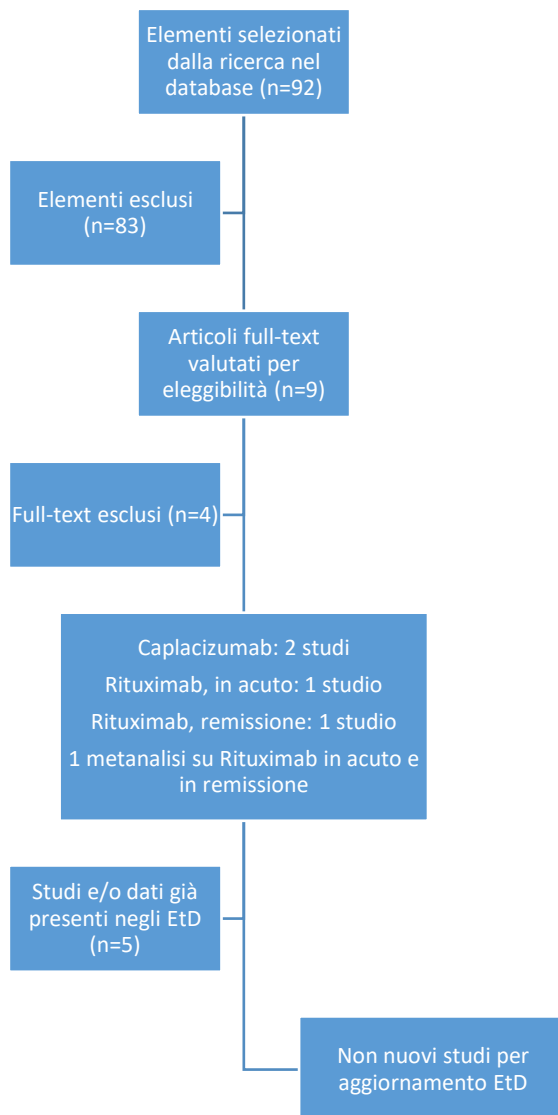
Database: ricerca su MEDLINE tramite PubMed

Data della ricerca: 11/07/2018 - 31/05/2020

Elementi trovati: 92

Stringa di ricerca: (("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms]) AND (((("Plasma Exchange"[MeSH Terms]) OR ("rituximab"[MeSH Terms]) OR ("prednisone"[MeSH Terms]) OR ("dexamethasone"[MeSH Terms]) AND ("methylprednisolone"[MeSH Terms]) OR ("caplacizumab"[Supplementary Concept])))))

Flow-chart



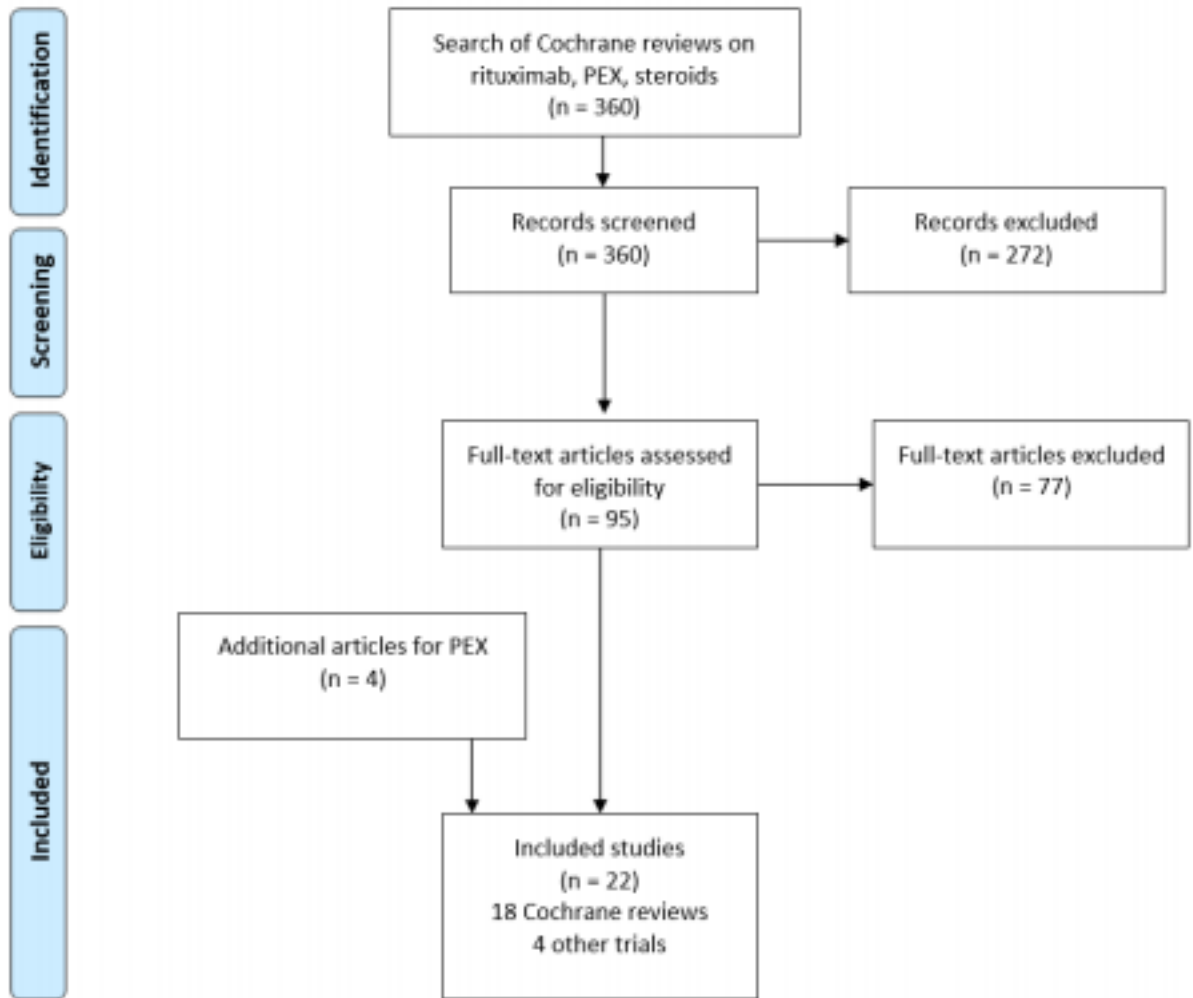
TTP Adverse Events Search Strategy

Database: OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Date searched: Jan 25, 2019

Records retrieved: 360

1. caplacizumab.mp.
2. ("alx 0081" or alx 81 or alx0081 or alx81 or "alx 0681" or alx0681).mp.
3. cablivi.mp.
4. 1 or 2 or 3
5. RITUXIMAB/
6. rituximab.ti,ab.
7. blitzima.mp.
8. mabthera.mp.
9. reditux.mp.
10. ritemvia.mp.
11. rituxan.mp.
12. rituxin.mp.
13. riximyo.mp.
14. truxima.mp.
15. tuxella.mp.
16. zytux.mp.
17. (anti?cd20 adj2 antibod*).mp.
18. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19. prednisone/ or prednisone.ti,ab.
20. (decortin or deltacorten or deltacortisone or deltasone or di adreson or di-adreson or diasdreson or drazone or encorton or encortone or enkorton or liquid pred or lodotra or meprison or peticorten or nsc 10023 or nsc10023 or orasone or rayos or ultracorten).mp. 21. prednisolone/ or prednisolone.ti,ab.
22. (codelcortone or dacortin or decortin h or delta cortef or delta cortril or deltacortril or di adreson f or adresone f or diadreson f or diadresone f or encortelon or encortelone or encortolon or equisolon or hostacortin h vet or hydeltra or hydrocortancyl or inflanefran or meprisolon or meticortelone or mydrapred or nsc 9120 or nsc9120 or precortalon or predni h tablinen or prednicort or prednifor drops or predniment or predniretard or predonine or prelone or prezolon or scherisolone or solone or spiricort or sterane).mp.
23. methylprednisolone/ or methylprednisolone.ti,ab.
24. (esametone or medrol or medrol a or medrol adt pak or medrol compositum or medrol dosepak or medrol pak or medrone or meprelon or mesopren or metrisone or metypresol or neomedrone or nsc 19987 or nsc19987 or prednol or solomet or solu decortin or urbason).mp. 25. dexamethasone/ or dexamethasone.ti,ab.
26. (azium or cebedex or colofeam or dalalone or decaderm or decadion or decadran or decadron or decadron la or decadronal or decadrone or decaesadril or decaspray or decilone or decilone forte or dectancyl or dexacen 4 or dexacen-4 or dexacort or dexacortin or dexahelvacort or dexalocal or dexamecortin or dexamonozon or dexona or fluormone or fortecortin or hexadrol or isopto dex or isoptoxex or lokalison f or maxidex or mephamesone or millicorten or millicortenol or mk 125 or mk125 or neoforderx or neofordex or nsc 34521 or nsc34521 or optocortinol or oradexan or orgadrone or ozurdex or posurdex or santeson or visumethazone).mp.
27. corticosteroid.mp. or Adrenal Cortex Hormones/
28. glucocorticoid.mp. or Glucocorticoids/
29. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28
30. plasma exchange.mp. or Plasma Exchange/
31. plasmapheresis.mp. or PLASMAPHERESIS/
32. (plasma adj2 filtration).ti,ab.
33. Blood Component Removal/
34. aph?eresis.ti,ab.
35. 30 or 31 or 32 or 33 or 34
36. side effect\$.tw.
37. ((adverse or undesirable or harms\$ or serious or toxic) adj3 (effect\$ or reaction\$ or event\$ or outcome\$)).tw.
38. Product Surveillance, Postmarketing/
39. Adverse Drug Reaction Reporting Systems/
40. poisoning/
41. exp Substance-Related Disorders/
42. exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/
43. exp drug monitoring/
44. exp drug hypersensitivity/
45. (toxicity or complication\$ or noxious or tolerability).tw.
46. Follow-Up Studies/
47. 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48. meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw.
49. 4 or 18 or 29 or 35
50. cochrane.ti,ab,jn.
51. 47 and 48 and 49
52. 50 and 51
53. limit 52 to yr="2009 - 2019"
54. limit 52 to yr="2009 - 2019"
55. cochrane.jn.
56. cochrane.jn.
57. cochrane.sh.
58. cochrane.sh.
59. cochrane.mp.
60. cochrane.mp.
61. 54 and 59
62. 54 and 60
63. limit 61 to (english language and humans)
64. limit 62 to (english language and humans)

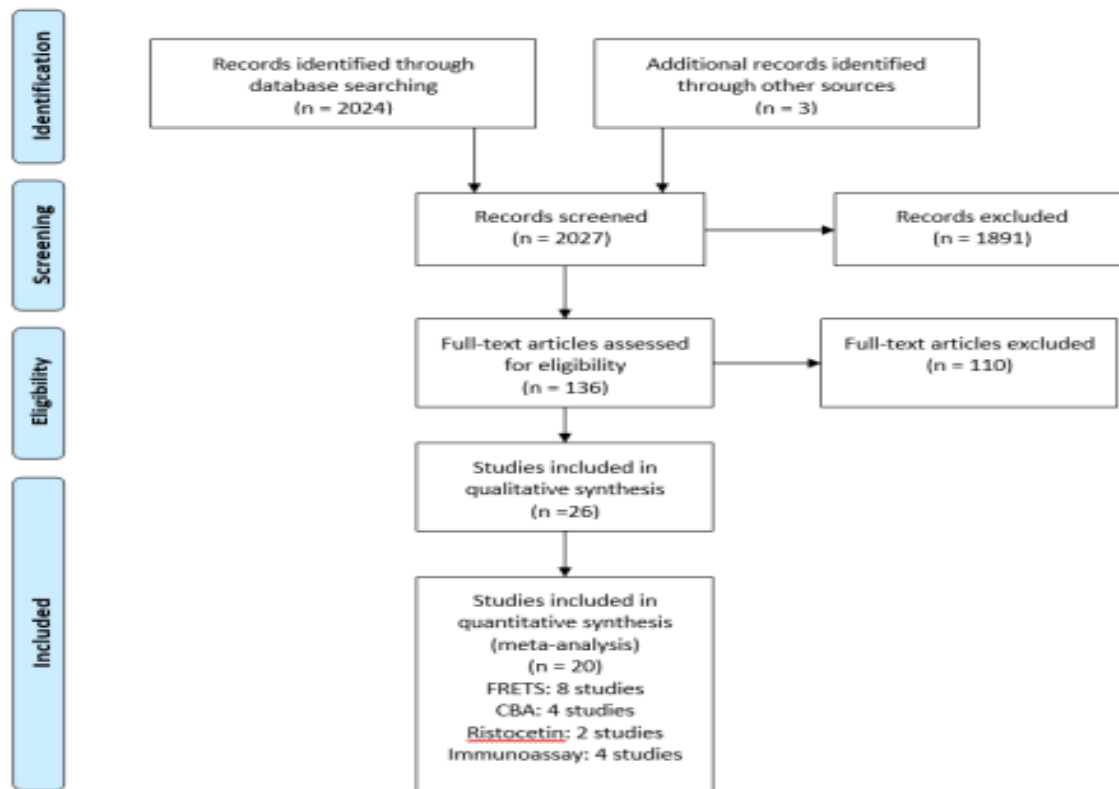


TTP Diagnosis Search Strategy

Database: Ovid Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present; Ovid Embase 1974 to 201 Feb 5 **Date Searched:** February 5, 2019

Records Retrieved: 2024

1. thrombotic thrombocytopenic purpura/
2. thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab.
3. upshaw-schulman syndrome.mp.
4. moschcowitz disease.mp.
5. Thrombotic Microangiopathies/
6. thrombotic microangiopath*.mp.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. ADAMTS13 Protein/ or (ADAMTS13 or ADAMTS-13).mp.
9. (sensitiv: or predictive value:).mp. or accurac:.tw.
10. thrombotic thrombocytopenic purpura/
11. thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab.
12. upshaw-schulman syndrome.mp.
13. moschcowitz disease.mp.
14. Thrombotic Microangiopathies/
15. thrombotic microangiopath*.mp.
16. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17. von Willebrand factor cleaving proteinase/ or von Willebrand factor cleaving proteinase.ti,ab.
18. (adamts-13 or adamts13).ti,ab.
19. sensitiv:.tw. or diagnostic accuracy.sh. or diagnostic.tw.
20. FRETS-VWF73.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
21. (ELISA adj5 assay).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
22. enzyme-linked immunosorbent assay.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
23. (seldi adj5 assay).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, fx, dq, nm, kf, px, rx, an, ui, sy]
24. 20 or 21 or 22 or 23
25. 7 and 8 and 9
26. 25 use ppez
27. 17 or 18
28. 16 and 19 and 27
29. 28 use oomezd
30. 26 or 29
31. 8 or 24
32. 7 and 9 and 31
33. 32 use ppez
34. 24 or 27
35. 16 and 19 and 34
36. 35 use oomezd
37. 33 or 36
38. 37 not 30
39. limit 38 to english language
40. limit 39 to humans



TTP Economics Search Strategy

Database: OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Date searched: December 21, 2018

Records retrieved: 22

1 Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic/

2 thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab.

3 upshaw-schulman syndrome.mp.

4 moschowitz disease.mp.

5 1 or 2 or 3 or 4

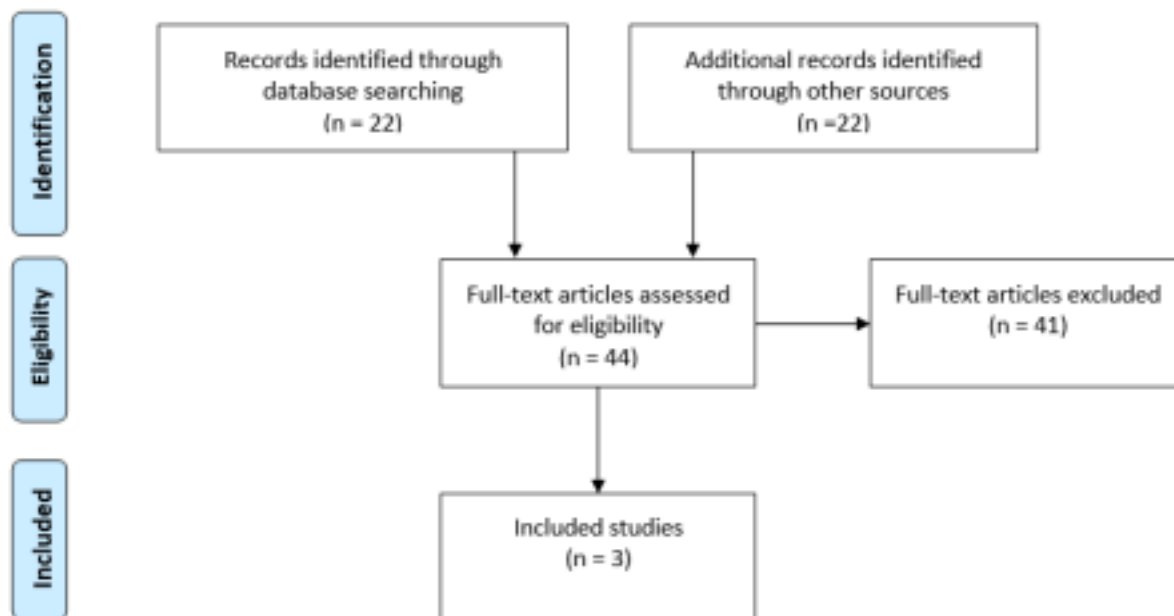
6 exp "costs and cost analysis"/

7 costs.tw.

8 cost effective:.tw.

9 6 or 7 or 8

10 5 and 9



TTP Values and Preferences Search Strategy

Database: OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Date searched: January 2, 2019

Records retrieved: 129

1 exp patient participation/ or exp patient satisfaction/ or exp attitude to health/ or exp "patient acceptance of health care"/ or exp quality-adjusted life years/ or exp decision making/ or exp Health Status Indicators/ or exp decision support techniques/ or exp decision support system/ or exp "Severity of Illness Index"/ or exp decision tree\$/

2 (patient\$ participation or patient\$ satisfaction or attitude to health or patient\$ preference\$ or patient\$ perception\$ or patient\$ decision\$ or patient\$ perspective\$ or user\$ view\$ or patient\$ view\$ or patient\$ acceptance or patient\$ perspective\$ or patient\$ value\$ or patient\$ utilit\$ or health utilit\$ or quality of life or quality adjust\$ life year\$ or qaly\$ or health related quality of life or health stat\$ utilit\$ or health stat\$ indicator\$ or decision support\$ technique\$ or decision support\$ system\$ or decision analys?s or decision mak\$ or decision aid\$ or decision tree\$ or risk\$ perception\$ or risk\$ manag\$ or risk\$ control\$ or risk\$ communicat\$ or euroqol or EQ5D or EQ

5D or SF-6D or SF6D or SF36 or SF- 36 or short\$ form\$ or QWB or Quality of Well-Being or health utilit\$ index or daly\$ or disab\$ adjust\$ life year\$ or HYE or healthy-year equivalen\$ or standard gambi\$ or time trade off or willingness to pay or visual analog scale or VAS or "visual analog\$ adj 2 scal\$" or probability trade-off or best-worst scaling).mp.

3 (health stat\$ adj2 valu\$).mp.

4 1 or 2 or 3

5 Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic/

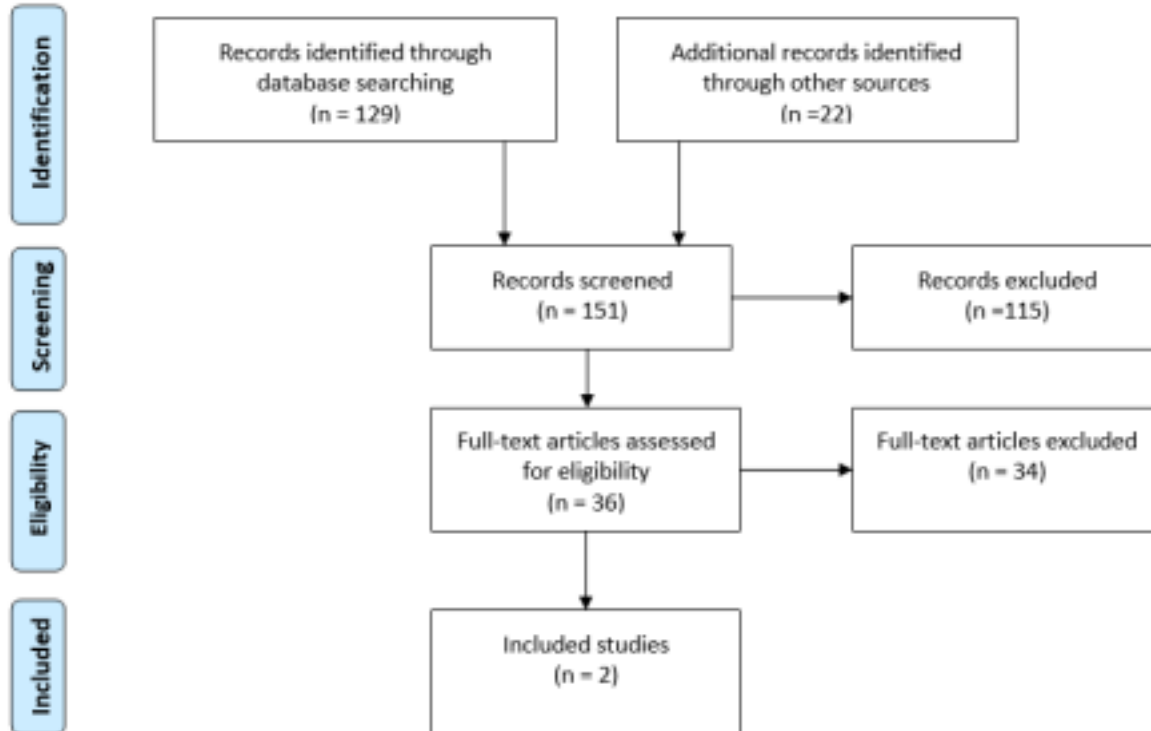
6 thrombotic thrombocytopenic purpura.ti,ab.

7 upshaw-schulman syndrome.mp.

8 moschowitz disease.mp.

9 5 or 6 or 7 or 8

10 4 and 9



Selezione e votazione degli outcomes

Sono riportate le mediane di votazione. Il colore verde corrisponde a outcome critico, il giallo a outcome importante, il rosso a outcome non importante.

↓Outcome \ Quesito→

Per il primo evento acuto di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al plasma-exchange da solo?

Per una recidiva di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al plasma-exchange da solo?

Per una recidiva di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'aggiunta di Rituximab a corticosteroidi e plasma-exchange rispetto a corticosteroidi e plasma-exchange da soli?

Per un evento acuto (primo o recidiva) di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'uso di Caplacizumab rispetto a un trattamento senza Caplacizumab?

	Mortalità globale	Recupero piastrinico	Normalizzazione livelli attività ADAMTS13	Esacerbazione	Giorni di ospedalizzazione	Giorni di PEX	Recidiva	Tempo alla recidiva	Eventi cardiovascolari (qualsiasi tipo)	Stroke/TIA/ Eventi neurologici	IRA/dialisi	Eventi avversi	Eventi avversi seri
Per il primo evento acuto di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al plasma-exchange da solo?	9	9	7	8	7	7	8	7	5	8	6	6.5	8
Per una recidiva di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'aggiunta di corticosteroidi al plasma-exchange rispetto al plasma-exchange da solo?	9	9	7	8	7	7	8	7	6	8	6	7.5	9
Per una recidiva di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'aggiunta di Rituximab a corticosteroidi e plasma-exchange rispetto a corticosteroidi e plasma-exchange da soli?	9	8	8	8	6	7	8	7	6	7	6	6.5	9
Per un evento acuto (primo o recidiva) di porpora trombotica trombocitopenica idiopatica è preferibile l'uso di Caplacizumab rispetto a un trattamento senza Caplacizumab?	9	9	8	8.5	7	8	8	7	5	7	6	8	9

↓Outcome \ Quesito→

In pazienti con porpora trombotica trombocitopenica idiopatica in remissione, con livelli ancora bassi di attività di ADAMTS13, in assenza di segni/sintomi di microangiopatia trombotica è preferibile una profilassi con Rituximab rispetto a nessuna profilassi?

	Mortalità globale	Recidiva	Tempo alla recidiva	Disfunzioni cardiovascolari	Funzioni neurocognitive	IRC/dialisi	QOL	Stato psicologico	Eventi avversi	Eventi avversi seri	Giorni di ospedalizzazione e/giorni di PEX	Nati vivi
In pazienti con porpora trombotica trombocitopenica idiopatica in remissione, con livelli ancora bassi di attività di ADAMTS13, in assenza di segni/sintomi di microangiopatia trombotica è preferibile una profilassi con Rituximab rispetto a nessuna profilassi?	9	9	9	6.5	6.5	6.5	7	7	8			

Conflitti di interesse

Dal Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020)

“Il conflitto di interessi riguarda azioni finalizzate a favorire interessi di terzi oppure personali propri o del proprio coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado.

Nell’ambito del Conflitto di Interesse tutti i destinatari del presente Codice devono recepire e condividere i seguenti principi guida:

- *gli interessi personali non devono influenzare le decisioni proprie o di altri in merito alla cura dei pazienti;*
- *l’attività educativa e scientifica fornita deve essere priva di distorsioni derivanti da considerazioni di tipo finanziario o commerciale;*
- *sebbene esistano opportunità di collaborazione tra SIE e le aziende Farmaceutiche o altre società commerciali, i profitti derivanti devono essere destinati allo sviluppo della missione della Società escludendo ogni possibile azione di marketing o comunque finalizzata ad interessi personali;*
- *il personale SIE ed i partecipanti agli eventi sono sensibilizzati ed invitati ad evidenziare ogni percezione di distorsione derivante da potenziali conflitti di interesse.*

Sono considerati interessi finanziari rilevanti quelli avvenuti negli ultimi 12 mesi nella forma di possesso di azioni, retribuzioni per impiego, consulenza (in questo caso sono intesi anche partners e coniugi), fondi di ricerca, onorari, brevetti e royalties, membri di speakers bureau, partecipazione a advisory boards, perizie, supporto per i costi di partecipazione ai congressi. SIE considera tutte queste situazioni come conflitti di interesse relativi che vanno dichiarati in occasione di eventi educazionali, stesura di position papers o di linee guida.

Non sono considerati conflitti di interesse compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche per esempio per seminari o conferenze.

Qualora vi sia controversia sull'esistenza di un conflitto di interessi a entrambe le parti hanno la possibilità di discutere apertamente il problema e la decisione finale viene presa a maggioranza dopo votazione nel consiglio direttivo a cui non partecipa il soggetto a potenziale conflitto.

In presenza di un conflitto di interesse e relativamente alla materia del conflitto, il socio SIE non deve assumere decisioni in nome di SIE o discuterne senza evidenziare il proprio conflitto, partecipare a decisioni o votazioni, sostenere di rappresentare SIE in discussioni con terze parti, violare la legge relativa all'insider trading.

All'inizio del loro mandato, i membri del Consiglio Direttivo, Delegati Regionali, membri delle Commissioni, Comitati e Gruppi di Lavoro, degli organismi di controllo (Collegio Probi Viri, Collegio Revisori) e Responsabili di Funzione (es. Tesoriere e Segretario) sono tenuti a presentare una Dichiarazione inerente l'eventuale esistenza di conflitto di interessi e a mantenerla aggiornata in caso di variazioni.

Conflitto di interessi e sviluppo delle Linee Guida

Le linee guida sono strumenti per orientare le scelte assistenziali degli operatori e per favorire la partecipazione informata del malato. Si tratta di raccomandazioni sviluppate per aiutare i clinici (e i cittadini) nelle decisioni in merito al carattere appropriato delle cure in determinate circostanze. I membri di Commissioni, comitati, gruppi incaricati di redigere linee guida o position papers per conto di SIE debbono sempre presentare la Dichiarazione dei propri eventuali e potenziali conflitti di interessi. I soci SIE che sono stati principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.

Ogni documentazione sviluppata deve essere fondata sui principi di:

- *Evidence based medicine*

- *Documenti di consenso*
- *Opinione di esperti*
- *Miglior pratica clinica consolidata*

Nello sviluppo delle linee guida, ciascun partecipante coinvolto deve attenersi rigorosamente alle procedure SIE previste in base alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità.”

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, del team metodologico ed i revisori esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dalla SIE, qui di seguito riportato.

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito <http://www.siematologia.it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@sie@ercongressi.it

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti

Il sottoscritto/a _____

Nato/a a _____ il _____ C.F. _____

Residente in _____ CAP _____ Città _____

Professione: _____

E-mail _____ Cellulare _____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza _____

Inquadramento professionale: [] Dipendente ente privato [] Dipendente ente pubblico [] Libero Professionista [] altro

_____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[] socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CSt)

componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CSc)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni presenti)

componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è “Sì”, è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì no

1b Consulenza sì no

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì no

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un

interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [] no []

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [] no []

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [] no []

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [] no []

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [] no []

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospenso) si [] no []

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [] no []

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si [] no []

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [] no []

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si

hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali

(come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [] no []

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [] no []

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [] no []

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [] no []

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a È mai stato “principal investigator” di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [] no []

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è “sì” si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell’interesse o di mancata indicazione dell’importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si	Importo del	Periodo di
[specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l’attività relativa all’interesse]	riferisce l’interesse [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	Pagamento o valore monetario [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	riferimento dell’interesse [Indicare: “Attuale/ Non attuale”. Se “Non attuale” indicare l’anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data _____

Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data _____

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _____

Firma _____

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri relative al modulo di COI SIE:

Membri del panel di esperti

	Anna Falanga	Massimo Chiaramonte	Giustina De Silvestro	Ilaria Mancini	Fabrizio Papa	Flora Peyvandi	Sergio Siragusa
1a Impiego	no	no	no	no	no	no	no
1b Consulenza	no	no	no	no	no	si	no
2a Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no	no
2b Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	si	no	si	no
2c Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	no	si	no	si	si
3a Linee guida	no	no	no	si	no	no	no
3b Altri progetti	no	no	no	no	no	no	no
4 Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no	no
5a Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no	no
5b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no	no
6a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no	no
6b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no	no
7a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no	no
7b Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no	no
7c Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	si	no
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no	no

Dettagli su COI dichiarati:

IM: Sanofi-Ablynx (2b), Sanofi (2c), IL-Werfen (2c), ISTH (3a)

FP: Sanofi (1b, 2c, 7c), Ablynx (1b, 2b)

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria SIE.

Team metodologico e revisori esterni

	Atto Billio	Jacopo Olivieri	Valerio De Stefano	Francesco Zaja	Francesco Rodeghiero	Nicola Vianelli
1a Impiego	no	no	no	no	no	no
1b Consulenza	no	no	no	no	no	si
2a Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no
2b Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	no	no	no
2c Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	no	no	no	no
3a Linee guida	no	no	no	no	no	no
3b Altri progetti	no	no	no	no	no	no
4 Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no
5a Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no
5b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no
6a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no
6b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	si	no	no
7a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no
7b Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no
7c Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	si	no	no	no
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no

Dettagli su COI dichiarati:

VDS: Alexion (7c), Sanofi (7c)

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria SIE.

Bibliografia

- ¹ Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2486-2495.
- ² Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2496-2502.
- ³ Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2503-2512.
- ⁴ Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 Sep 7;130(10):1181-1188.
- ⁵ Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Oct;60(10):1676-82.
- ⁶ Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2836-2846.
- ⁷ Griffin D, Al-Nouri ZL, Muthurajah D, Ross JR, Ballard RB, Terrell DR, Vesely SK, George JN, Marques MB. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? *Transfusion.* 2013 Jan;53(1):235-7.
- ⁸ Nokes T, George JN, Vesely SK, Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2014 Feb;92(2):156-63.
- ⁹ Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010 Feb 25;115(8):1500-11; quiz 1662.
- ¹⁰ Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol.* 1962 Oct;8:358-74.
- ¹¹ George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):654-66.
- ¹² Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017 Apr 6;1(10):590-600.
- ¹³ Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. REDEFINING OUTCOMES IN IMMUNE TTP: AN INTERNATIONAL WORKING GROUP CONSENSUS REPORT. *Blood.* 2021 Feb 2;blood.2020009150.
- ¹⁴ Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017 Apr;4(4):e157-e164.
- ¹⁵ Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2020 Sep;60(9):2047-2057.
- ¹⁶ Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, Quintini G, Iuliano F, Re R, Spedini P, Vianelli N, Zaccaria A, Pogliani EM, Musso R, Bobbio Pallavicini E, Quarta G, Galieni P, Fragasso A, Casella G, Noris P, Ascari E;

Italian TTP Study Group. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol.* 2010 Jun;89(6):591-6.

¹⁷ Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, Guardia R, Rodríguez P, Sebrango A, Zamora C, Debén G, Goterris R, López R, Peña F, Pujol M, Vidaller A, Río-Garma JD, Sanz MA; Grupo Español de Aféresis (GEA). Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2010 Dec;43(3):299-303.

¹⁸ Sun L, Mack J, Li A, Ryu J, Upadhyay VA, Uhl L, Kaufman RM, Stowell CP, Dzik WS, Makar RS, Bendapudi PK. Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2019 May 14;3(9):1512-1518.

¹⁹ Ferrara F, Annunziata M, Pollio F, et al. Vincristine as treatment for recurrent episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2002; 81: 7- 10.

²⁰ Ferrara F, Copia C, Annunziata M, et al. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1999; 78: 521- 523.

²¹ Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Centurioni R, et al. Vincristine sulfate for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to plasma-exchange. The Italian Cooperative Group for TTP. *Eur J Haematol.* 1994; 52: 222- 226.

²² Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Telle H, Soubeyrand J. Vincristine for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1992; 340: 977- 978.

²³ Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2017; 1: 2075- 2082.

²⁴ Nosari A, Redaelli R, Caimi TM, Mostarda G, Morra E. Cyclosporine therapy in refractory/relapsed patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2009; 84: 313- 314.

²⁵ Cataland SR, Jin M, Lin S, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol.* 2007; 139: 486- 493.

²⁶ Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2007; 136: 146- 149.

²⁷ Zheng X, Pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE, Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 105- 108.

²⁸ Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, et al. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Transfusion.* 2012; 52: 2436- 2444.

²⁹ Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 130: 768- 776.

³⁰ Thompson HW, McCarthy LJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Potential benefit of splenectomy after plasma exchange. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 2117- 2119.

³¹ Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg.* 2010; 53: 349- 355.

³² Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Therapy of chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with prednisone and azathioprine. *Am J Hematol.* 1985; 20: 73- 79.

³³ Chapin J, Weksler B, Magro C, Laurence J. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2012; 157: 772- 774.

³⁴ Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015 May;68(5):597-600.