



LINEE GUIDA

**GESTIONE DEI PAZIENTI ADULTI
AFFETTI DA TROMBOCITOPENIA
IMMUNE PRIMARIA**

Aggiornamento maggio 2025

SIE

SOCIETÀ ITALIANA DI EMATOLOGIA



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 24 maggio 2021

Aggiornamento 23 ottobre 2026

Composizione del Gruppo di aggiornamento della Linea Guida

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
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
Monica Carpenedo	Dirigente medico Responsabile S.S Ematologia Non Oncologica Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
Momcilo Jankovic	Dirigente medico Clinica Pediatrica Università Milano Bicocca - Fondazione MBBM
Barbara Lovrencic	Presidente Aipit (Associazione Italiana Porpora Immune Trombocitopenica) Onlus
Elisa Lucchini	Dirigente medico Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina di Trieste Ospedale Maggiore, P.zza dell'Ospitale, 1 UCO Ematologia
Mariasanta Napolitano	Professore Associato di Ematologia Dipartimento PROMISE Università degli Studi di Palermo UOC Ematologia e Malattie Rare PO “Cervello”, Palermo

Team metodologico (TM)

<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

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

Indice

Composizione del Gruppo di aggiornamento della Linea Guida	2
Acronimi.....	5
Modifiche rispetto alla versione precedente	6
Abstract	8
Tabella riassuntiva delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica clinica	8
Flow-chart	12
Linee guida Trombocitopenia Immune	13
Obiettivi e scopo	13
A chi sono destinate queste linee guida	13
Come usare queste linee guida.....	13
Introduzione	15
Descrizione del problema	15
Definizioni	17
Diagnosi di ITP.....	18
Presidi terapeutici nella ITP.....	22
TERAPIA DI PRIMA LINEA.....	22
CORTISONICI	22
IMMUNOGLOBULINE.....	23
TERAPIA DI SECONDA LINEA E SUCCESSIVE.....	24
TPO-RA.....	24
RITUXIMAB	26

SPLENECTOMIA.....	27
FOSTAMATINIB	27
ALTRI TRATTAMENTI PER ADULTI CON ITP	28
Raccomandazioni	33
Management iniziale dei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune	33
OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO	33
Trattamento in emergenza del paziente con ITP e sanguinamento in atto.....	33
TRATTAMENTO DIRETTO ALLA ITP	33
TERAPIA DI SUPPORTO	34
Gestione in regime di ricovero o ambulatoriale.....	40
Durata e tipo di corticosteroide.....	44
Desametasone versus Prednisone	47
DOSAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA.....	47
MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA	48
Management dei pazienti adulti con trombocitopenia immune corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-non responsivi.....	53
SCELTA DELLA TERAPIA NELLE LINEE SUCCESSIVE ALLA PRIMA.....	53
PRESCRIVIBILITÀ DEI FARMACI SECONDO NORMATIVA AIFA	53
SCREENING EPATITE B IN PREVISIONE DI TERAPIA CON RITUXIMAB.....	55
PREVENZIONE INFETTIVA NEL PAZIENTE CON ITP CANDIDATO A SPLENECTOMIA	56
PASSAGGIO A TPO-RA ALTERNATIVO IN CASO DI NON RISPOSTA A TPO-RA INIZIALE	70
PROGRAMMA DI SOSPENSIONE DEL TPO-RA.....	71
MODALITA' DI SOSPENSIONE DEI TPO-RA.....	71
VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DEL RISCHIO TROMBOTICO IN CORSO DI TPO-RA.....	73
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE REFRATTARIO A MULTIPLE LINEE DI TERAPIA.....	74
Metodi	76
Composizione del panel.....	76

Interazione del panel e processi	77
Aggiornamento della linea guida.....	77
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse	78
Interpretazione della gradazione della qualità delle prove.....	79
Interpretazione delle raccomandazioni	80
Aspetti medico-legali.....	81
Indicazioni di buona pratica clinica	81
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche	83
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento ...	88
Selezione dei quesiti clinici	89
Selezione degli outcomes.....	90
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni	91
Revisione esterna del documento	92
Ulteriori aggiornamenti della linea guida.....	93
Adattamento locale della linea guida	93
Applicabilità delle raccomandazioni.....	94
Disseminazione, implementazione e monitoraggio	95
Dichiarazioni del produttore delle LG	96
Appendici	97
Valutazione AGREE II della linea guida ASH	98
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework	105

QUESITO 1	106
QUESITO 2	120
QUESITO 3	134
QUESITO 4	143
QUESITO 5	152
QUESITO 6	161
QUESITO 7	177
QUESITO 8	195
Altri trattamenti per adulti con ITP.....	206
Tabella S1: Vaccinazioni nei pazienti candidati a splenectomia.....	228
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi	229
Selezione e votazione degli outcomes.....	235
Conflitti di interesse	236
Citazioni	246

Acronimi

ASH	American Society of Hematology
COI	Conflict of interest - Conflitto di interesse
EtD	Evidence to Decision
ITP	Immune Thrombocytopenia - Trombocitopenia Immune
IVIG	Intravenous Immunoglobulins – Immunoglobuline endovena
LG	Linea Guida
NMA	Network Meta-Analysis
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
RS	Revisione Sistemática
SNLG	Sistema Nazionale Linee Guida
TM	Team Metodologico
TPO-RA	Thrombopoietin Receptor Agonists – Agonisti del recettore della Trombopoietina
WHO	World Health Organization

Modifiche rispetto alla versione precedente

Quesiti e raccomandazioni

- Nuovo quesito e nuova raccomandazione 7 (in sostituzione dei precedenti quesiti e raccomandazioni 8, 9, 10)
- Nuovo quesito e raccomandazione 8 (in sostituzione di quesito e raccomandazione 7)

Aggiornamento sulla base della LG ASH 2026:

Raccomandazione 7 riformulata secondo la struttura della LG ASH 2026: raccomandazione forte a favore degli agenti trombopoietici (certezza moderata) e raccomandazione condizionale a favore del Rituximab (certezza bassa); evidence profile del Quesito 7 ristrutturato con il confronto di ciascun intervento verso lo standard of care; nuova tabella in appendice sulle altre opzioni valutate dalla LG ASH 2026; nota sulla terapia di combinazione in prima linea e sulla sua non applicabilità nel contesto italiano.

Nuove indicazioni di buona pratica clinica, note di implementazione e considerazioni cliniche non prescrittive introdotte nell'aggiornamento (fra parentesi quadre la categoria di ciascun enunciato):

- Criteri di scelta della terapia di II linea [nota di implementazione]
- Indicazione preferenziale di Rituximab [considerazione clinica non prescrittiva]
- Terapia nei pazienti con diagnosi <12 mesi con controindicazione ai TPO-RAs [considerazione clinica non prescrittiva]
- Modalità di somministrazione dei TPO-mimetici [nota di implementazione]
- Modalità di sospensione del TPO-mimetico [protocollo consensuale non prescrittivo]
- Tempistica della splenectomia [nota di implementazione]
- Refrattarietà o controindicazioni a TPO mimetici [considerazione clinica non prescrittiva]
- Rischio di complicanze trombotiche in corso di TPO mimetici [indicazione di buona pratica clinica per la valutazione e il monitoraggio; considerazione clinica non prescrittiva per la terapia antitrombotica e la scelta dell'alternativa]
- Terapia del paziente multirefrattario [considerazione clinica basata sul consenso, non prescrittiva]

Modifiche indicazioni di buona pratica clinica:

- Gestione del paziente con ITP candidato a splenectomia: tempistica della splenectomia [scorporata in: indicazione di buona pratica clinica per la prevenzione infettiva; nota di implementazione per la tempistica; considerazioni cliniche non prescrittive per gli aspetti procedurali]

Le raccomandazioni e le indicazioni di buona pratica clinica aggiunte o modificate nell'attuale versione rispetto alla precedente edizione del 2021 sono state segnalate con il testo "inserito/a" o "modificato/a nell'aggiornamento della LG". Tutte le altre raccomandazioni e le indicazioni di buona pratica clinica che non riportano tale dizione sono immutate rispetto alla precedente edizione del 2021.

Abstract

Le seguenti linee guida, relative alla gestione del paziente adulto affetto da trombocitopenia immune, rappresentano un aggiornamento delle LG SIE 2021 basate sull'adattamento delle LG ASH 2019¹ conforme all'approccio GRADE – ADOLOPMENT.

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni e delle indicazioni di buona pratica clinica

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* il trattamento con corticosteroidi piuttosto che l'osservazione (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: Nel decidere se avviare la terapia corticosteroidica nel singolo paziente, il medico è tenuto a considerare la severità della trombocitopenia, eventuali comorbidità, l'uso di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la prospettiva di procedure invasive, la gravidanza, lo stile di vita e l'età del paziente.

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $>30.000/\text{mmc}$ asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità il panel *raccomanda* l'osservazione piuttosto che il trattamento con corticosteroidi (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: Nel decidere se avviare la terapia corticosteroidica nel singolo paziente, il medico è tenuto a considerare la severità della trombocitopenia, eventuali comorbidità, l'uso di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la prospettiva di procedure invasive, la gravidanza, lo stile di vita e l'età del paziente.

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* il ricovero ospedaliero piuttosto che la gestione ambulatoriale (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa). Nei pazienti adulti con diagnosi nota di ITP e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* la gestione ambulatoriale piuttosto che il ricovero ospedaliero (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa)

NOTA: essendo l'ITP una diagnosi di esclusione, in caso di primo evento di trombocitopenia severa, la gestione con ricovero ospedaliero offre l'opportunità di confermare la diagnosi di ITP, la scelta del trattamento, l'osservazione del trend della conta piastrinica, la risposta alla terapia, la valutazione del rischio emorragico aggiuntivo, la pronta terapia in caso di emorragia maggiore.

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti adulti con diagnosi di ITP e conta piastrinica $>20.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* la gestione ambulatoriale piuttosto che il ricovero ospedaliero (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi il panel *raccomanda* una durata breve (<8 settimane incluso il tapering) di terapia corticosteroidea piuttosto che una durata prolungata (>8 settimane incluso il tapering) (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

RACCOMANDAZIONE 6

In pazienti adulti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi, relativamente al tipo di cortisonico da utilizzare, il panel *suggerisce* l'utilizzo di prednisone (0,5-2 mg/Kg/die) o desametasone (40 mg/die per 4 giorni) (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze moderata).

NOTA: nel caso sia necessaria una rapida risalita della conta piastrinica, il desametasone potrebbe essere preferito al prednisone per la superiorità nella risposta a 7 giorni. In caso di mancata risposta iniziale allo steroide, è pratica comune considerare un trattamento in associazione con immunoglobuline ad alte dosi.

RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune che necessitano di trattamento dopo la terapia iniziale con corticosteroidi, in quanto corticosteroide-dipendenti o non responsivi, il panel raccomanda il trattamento con un agente trombopoietico (raccomandazione forte, basata su certezza delle evidenze moderata).

Nei medesimi pazienti, il panel suggerisce il Rituximab quale alternativa nei casi in cui si intenda evitare un trattamento a lungo termine, ovvero in presenza di controindicazioni, intolleranza o impossibilità di accesso agli agenti trombopoietici (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze bassa).

Nei pazienti con trombocitopenia immune di durata superiore a 12 mesi, refrattari o con controindicazioni sia agli agenti trombopoietici sia al Rituximab, il panel suggerisce di considerare il Fostamatinib o la splenectomia in base alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE. Il Rituximab può risultare preferibile nei pazienti che attribuiscono valore all'evitare una terapia cronica, in quelli con controindicazioni o intolleranza agli agenti trombopoietici e in quelli che non possono accedervi; si richiama inoltre la considerazione clinica relativa alle donne di età inferiore ai 40 anni con intervallo diagnosi-terapia inferiore a 24 mesi, riportata di seguito. Fra gli agenti trombopoietici autorizzati il panel non esprime una preferenza: si veda il Quesito 8. Nell'applicazione delle raccomandazioni il clinico considera le caratteristiche cliniche e le preferenze del paziente riguardo al tipo e alla durata della terapia. La presente nota non modifica la direzione né la forza delle raccomandazioni.

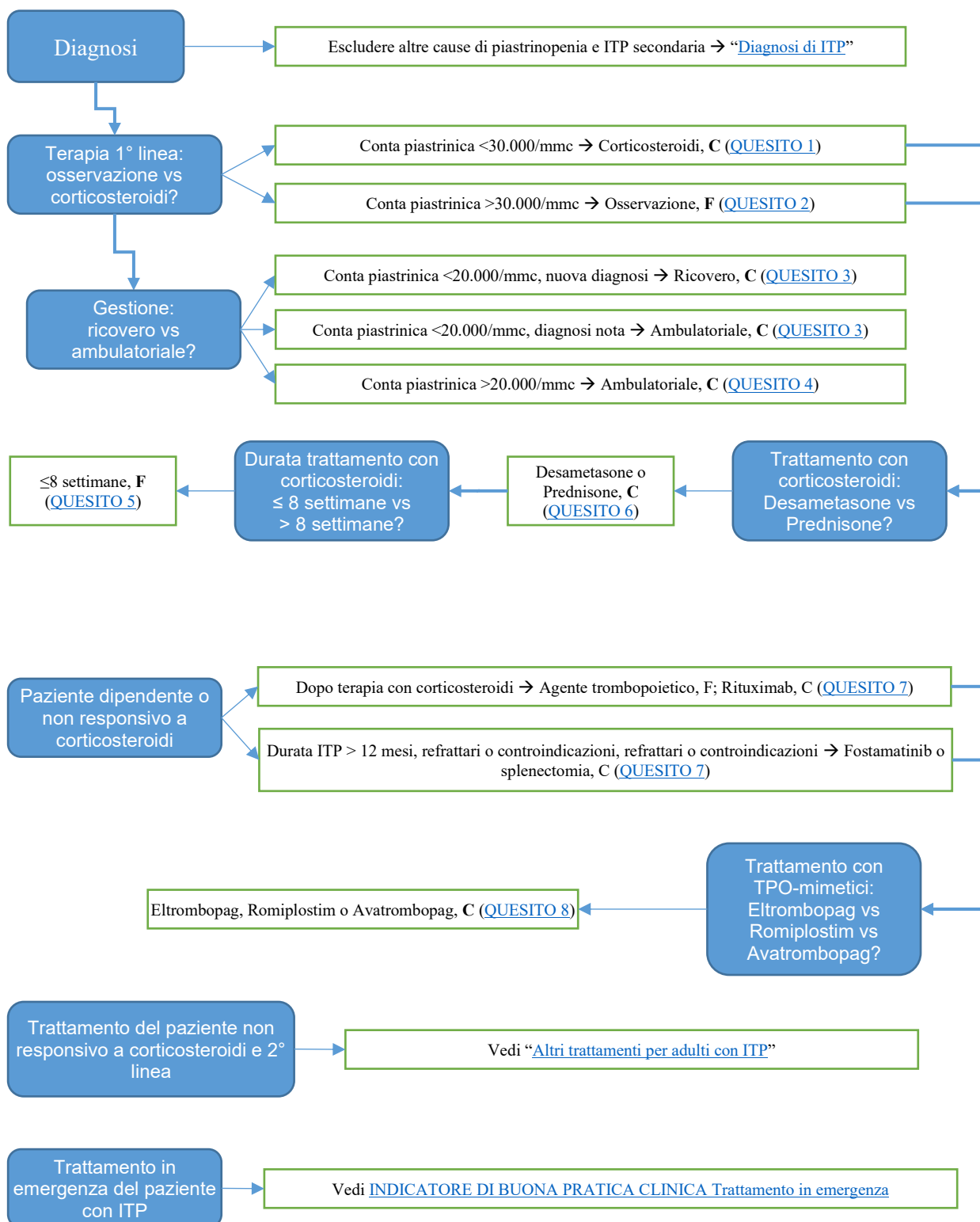
RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune candidati a TPO mimetici, il panel suggerisce la scelta del TPO-mimetico (eltrombopag, romiplostim, avatrombopag*) in base alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente (*raccomandazione condizionale per tutti gli interventi, basata su certezza delle evidenze molto bassa*).

*Avatrombopag è rimborsato per pazienti con ITP di durata >12 mesi

Flow-chart

LEGENDA: per ogni quesito affrontato con metodo GRADE vengono riportati sinteticamente gli interventi raccomandati e il grado di raccomandazione in grassetto (F: raccomandazione forte; C: raccomandazione condizionale)



Linee guida Trombocitopenia Immune

Obiettivi e scopo

Lo scopo di queste linee guida (LG) è di produrre raccomandazioni cliniche riguardo alla gestione dei pazienti adulti affetti da trombocitopenia immune primaria (Immune Thrombocytopenia - ITP).

Con un'incidenza annuale stimata da 1 a 6/100.000 persone nella popolazione generale, l'ITP 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 LG è pertanto di favorire l'implementazione di raccomandazioni che considerino l'impatto sul paziente dei singoli trattamenti ovvero l'indicazione ad iniziare il trattamento, la risposta in termini di conta piastrinica, di eventi avversi e di outcomes in base alla revisione sistematica e alla valutazione critica dell'evidenza disponibile.

A chi sono destinate queste linee guida

La prospettiva della LG è quella del sistema sanitario nazionale 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. Per una corretta interpretazione delle raccomandazioni si rimanda alla specifica sezione riportata nei Metodi.
- le appendici che riportano:

- la valutazione secondo lo strumento AGREE II della LG ASH 2019 dalla quale è stata adattata l'attuale LG
- le strategie di ricerca effettuate per il reperimento degli articoli
- 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

Introduzione

Descrizione del problema

La trombocitopenia immune (ITP) è una malattia autoimmune acquisita caratterizzata da una bassa conta piastrinica conseguente ad un'aumentata distruzione periferica e ad una ridotta produzione di piastrine. Rispetto ad altri termini usati in passato (ad es. Porpora Trombocitopenica Immune), il termine “Trombocitopenia Immune” sottolinea il meccanismo immunologico alla base dell'ITP ed è compatibile con l'assenza di porpora in alcuni pazienti.² L'ITP in età adulta ha un'incidenza da 1 a 6 su 100.000 e può presentarsi come una condizione primaria isolata o secondaria ad altre patologie.^{3,4,5,6,7} L'ITP è generalmente considerata una condizione che colpisce le giovani donne (adolescenti e giovani adulte): sebbene alcuni studi abbiano rilevato una prevalenza femminile nei giovani adulti, sopra i 60 anni di età è riportata un'incidenza simile tra sessi o addirittura superiore nei maschi.⁸ L'ITP è una malattia eterogenea con sintomi clinici variabili e rimane una diagnosi di esclusione da altre cause di trombocitopenia (vedi sezione “Diagnosi di ITP”).

Diversamente dai pazienti in età pediatrica che presentano tassi di remissione spontanea di circa il 60%,^{9,10} la remissione spontanea in pazienti adulti non trattati è stata riportata pari a circa il 10%, con occorrenza prevalente, ma non esclusiva, entro 6 mesi dalla diagnosi. La maggior parte dei pazienti adulti con ITP è destinata nel tempo, per effetto della terapia o per remissione spontanea, a consolidare una conta piastrinica non pericolosa per il rischio emorragico.^{11,12}

Il decorso clinico dell'ITP può essere diverso a seconda che si tratti di ITP primaria (non associata ad altre condizioni), o se si manifesta nel contesto di altre citopenie autoimmuni (sindrome di Evans), di un'immunodeficienza primaria o se è associata a infezioni, malattie autoimmuni o ad altre condizioni sottostanti (ITP secondaria). In quest'ultimo caso, il trattamento dell'ITP è spesso diretto alla cura della condizione sottostante.

Gli eventi emorragici sono spesso imprevedibili ed il rischio emorragico non è stimabile in maniera semplice e consistente:^{13,14} i pazienti con ITP, anche se con grave trombocitopenia, possono infatti non mostrare segni di sanguinamento oppure presentare solo modeste manifestazioni emorragiche, caratteristicamente petecchie (spesso

limitate agli arti inferiori), ecchimosi o bolle emorragiche mucose come conseguenza di un traumatismo locale.^{15,16,17} In generale, e soprattutto nella popolazione pediatrica, le emorragie severe e fatali sono rare, ed è più facile che i pazienti sviluppino complicanze dovute alla tossicità delle terapie piuttosto che a sanguinamenti rilevanti.^{18,19} Le emorragie severe, riportate nel 10% degli adulti, sono più spesso rappresentate da sanguinamenti mucocutanei, ovvero menorragia, epistassi, emorragia gastrointestinale, ematuria. L'emorragia intracranica è rara ed è stata segnalata nell'1,4% degli adulti a fronte di un'incidenza dello 0,1%- 0,4% dei bambini con ITP^{15,16}, manifestandosi soprattutto nei casi di grave trombocitopenia persistente.^{16,20} Gli adulti con ITP hanno una mortalità da 1,3 a 2,2 volte superiore rispetto alla popolazione generale a causa di malattie cardiovascolari, infezioni ed emorragie.²¹

Oltre al sanguinamento, l'ITP ha un impatto significativo sulla qualità di vita, in particolare nel primo anno dopo la diagnosi, correlato alle limitazioni delle attività quotidiane, all'ansia generata dal rischio di sanguinamento, al carico del trattamento e del monitoraggio.^{22,23}

La stanchezza è un sintomo comune, riportato nel 22-45% dei pazienti con ITP.^{24,25,26} Gli studi mostrano che l'effetto del trattamento sulla qualità di vita e sulla stanchezza può variare a seconda del trattamento, benché questa problematica rimanga in gran parte inesplorata.²⁷

La decisione se osservare o intervenire con un trattamento è molto complessa e varia in base alle comorbidità, alla necessità di terapie concomitanti (anti-aggreganti e anticoagulanti), all'età e allo stile di vita, ovvero a fattori impattanti sul rischio emorragico.^{10,28,29} Inoltre, gli approcci di gestione possono variare in base alla durata della malattia, all'obiettivo che si pone il trattamento (remissione completa vs semplice prevenzione di futuri episodi emorragici) all'accesso alle cure, alle implicazioni sulla qualità della vita e alle preferenze del paziente e del medico. In relazione alla notevole variabilità tra pazienti, alla fisiopatologia della disregolazione immunitaria e alla mancanza di predittori convalidati di risposta ai trattamenti, una volta presa la decisione di trattare, la scelta del tipo di terapia varia notevolmente tra i professionisti. Sebbene il numero delle opzioni di trattamento disponibili continui ad espandersi, pochi studi randomizzati hanno confrontato i risultati delle diverse terapie, rendendo difficile il processo decisionale sia per i medici che per i pazienti.

Definizioni

In queste linee guida sono stati adottati i seguenti termini che concordano con le definizioni proposte dal consensus dell'“International Working Group on ITP” pubblicate nel 2009 e aggiornate nel 2019:^{30,31}

- ITP primaria: l'ITP primaria è una trombocitiopenia acquisita secondaria alla distruzione delle piastrine per meccanismo autoimmune, senza che sia possibile identificare nessuna causa scatenante. Gli autoanticorpi possono essere diretti anche contro i megacariociti.
- ITP secondaria: il termine ITP secondaria è riferito ad una trombocitopenia immuno-mediata associata a svariate condizioni cliniche come le infezioni croniche virali, o le malattie autoimmuni (ad es. Lupus Eritematoso Sistemico).³² Il trattamento della ITP secondaria è diretto a controllare la patologia sottostante (ad es. infezione da HCV, HIV, *Helicobacter Pylori* o leucemia linfatica cronica).
- Trombocitopenia indotta da farmaci: è una reazione avversa a un farmaco dovuta allo sviluppo di anticorpi anti-piastrine (dipendenti dal farmaco), che causano una distruzione delle piastrine. Deve essere distinta dalla soppressione midollare farmaco-indotta, che non è un fenomeno immunitario.

L'ITP viene classificata in base alla durata di malattia:

- ITP di nuova diagnosi: fino a 3 mesi dalla diagnosi
- ITP persistente: dai 3 ai 12 mesi dalla diagnosi
- ITP cronica: più di 12 mesi dalla diagnosi

La definizione di ITP “refrattaria” veniva adoperata per indicare quei pazienti che non avevano risposto alla splenectomia; tuttavia, in considerazione dell'impiego sempre minore di tale procedura, tale termine non verrà utilizzato in questo documento.

Il termine ITP severa indica una conta piastrinica associata a manifestazioni emorragiche tale da supportare l'indicazione all'inizio del trattamento. Di solito si considera tale una conta piastrinica $< 20.000/uL$.

Molti studi, alcuni pubblicati prima che fosse sviluppata una terminologia standardizzata, hanno utilizzato diversi valori di conta piastrinica per definire la risposta. In questo documento, la risposta della ITP alla terapia è definita come segue:

- Risposta: ottenimento di una conta piastrinica $> 30.000/uL$ con almeno un raddoppiamento dal valore basale
- Risposta completa: ottenimento di una conta piastrinica $> 100.000/uL$ in assenza di manifestazioni emorragiche

Relativamente alla definizione del grado di emorragia è stata applicata la scala WHO. La scala WHO nasce come misura di tossicità in corso di trattamenti antineoplastici, in un contesto diverso dall'ITP in cui è stata tuttavia validata.³³ Altri sistemi classificativi proposti includono il sistema SMOG³⁴ dell'International Working Group e il grading ISTH-BAT (International Society for Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool).³⁵ Tuttavia la scala WHO (Tabella 1. WHO bleeding scale) è quella maggiormente riportata negli studi ed è stata pertanto scelta per garantire una maggiore confrontabilità dell'outcome emorragia maggiore tra i vari interventi presi in considerazione.

WHO bleeding scale
Grado 0 Nessun sanguinamento
Grado 1 Sanguinamento minimo (petecchie).
Grado 2 Emorragia di lieve entità (clinicamente significativa)
Grado 3 Emorragia severa, richiedente trasfusioni
Grado 4 Emorragia molto severa con rischio di fatalità (emorragia retinica / cerebrale)

Tabella 1. WHO bleeding scale

Diagnosi di ITP

L'ITP primaria è una diagnosi di esclusione e viene definita come una conta piastrinica $< 100.000/mm^3$ dopo aver escluso altre cause di trombocitopenia.

La trombocitopenia è un riscontro frequente in ematologia, con una varietà di eziologie possibili: la diagnosi di ITP può essere pertanto difficile e l'identificazione della causa sottostante della trombocitopenia è fondamentale per la gestione appropriata di tali pazienti. Per alcuni pazienti che si presentano con trombocitopenia isolata, la diagnosi probabilmente non comporta molte difficoltà; per molti altri casi, tuttavia, la diagnosi può essere meno semplice e immediata.

Pertanto, è necessario escludere sia altre cause di trombocitopenia, sia cause di secondarietà della ITP.

Di seguito riportiamo l'approccio raccomandato secondo il consenso del panel di esperti per la valutazione di un paziente con sospetta ITP.

Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi patologica remota dovrebbe essere indirizzata a:

- Ricercare nell'anamnesi familiare dati sospetti per la presenza di trombocitopenia ereditaria
- Escludere una diatesi emorragica spontanea o in occasione di precedenti interventi chirurgici, odontoiatrici o traumi
- Ricercare e considerare gli esami ematochimici precedenti con particolare attenzione all'emocromo e alla conta piastrinica
- Tracciare l'esposizione a farmaci o sostanze tossiche
- Tracciare una storia di recenti viaggi, vaccinazioni, infezioni
- Tracciare una storia di precedenti trasfusioni o uso di emoderivati

L'anamnesi patologica prossima e l'esame obiettivo sono focalizzati a stimare l'insorgenza e la durata della trombocitopenia e l'esclusione di altre patologie o infezioni ovvero a:

- Determinare l'inizio dei sintomi emorragici ed eventuali cause precipitanti (alcol, farmaci, infezioni)
- Ricercare all'esame obiettivo manifestazioni emorragiche (soprattutto mucocutanee), linfadenopatie, epatosplenomegalia
- Indagare la presenza di sintomi sistemici (febbre, calo ponderale)

Una valutazione dello striscio di sangue periferico da parte di un esperto è raccomandata in caso di nuova diagnosi per escludere altre patologie ematologiche sottostanti, ovvero:

- Pseudotrombocitopenia (in questo caso è consigliato eseguire anche una conta piastrinica in citrato con prelievo a caldo)³⁶
- Trombocitopenie ereditarie: corpi inclusi leucocitari sono osservati nella trombocitopenia MYH9-correlata, piastrine giganti o microtrombociti in varie trombocitopenie ereditarie
- Microangiopatie trombotiche, nelle quali si riscontrano schistociti

Test di laboratorio

I test consigliati nella diagnosi e nella gestione della trombocitopenia includono:

- Profilo coagulativo (aPTT e PT): è utile per escludere la trombocitopenia secondaria a coagulopatia secondaria ad alterazioni epatiche
- Profilo di funzionalità epatica: utile per escludere la trombocitopenia da epatopatia cronica
- Profilo di autoimmunità: gli anticorpi anti-nucleo (ANA) e i test per l'immunità anti-fosfolipidi (anticorpi anti-cardiolipina, anti-beta2-glicoproteina I e anticoagulante lupico – LAC) oltre a fornire informazioni su un'eventuale trombofilia acquisita sono utili per diagnosticare una ITP secondaria a Lupus Eritematoso Sistemico e alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.^{37,38}
- Funzionalità tiroidea: nei pazienti con ITP è stata riportata un'aumentata prevalenza (14%) di ipertiroidismo rispetto alla popolazione generale.³⁹ Pertanto gli anticorpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi) possono essere contemplati nel pannello di test eseguibili alla diagnosi di ITP
- Ricerca *Helicobacter Pylori*: l'indagine è raccomandata nelle aree endemiche tramite breath test all'urea o ricerca di antigene fecale.⁴⁰
- Ricerca immunodeficit: elettroforesi siero-proteica e dosaggio IgG, IgA, IgM permettono di escludere una immunodeficienza anche nei pazienti adulti

- Test di Coombs diretto: nel sospetto di ITP, un test di Coombs diretto va eseguito in presenza di anemia o quando si prevede un trattamento con anti-D (non approvato in Italia); in quest'ultimo caso va eseguita obbligatoriamente anche la tipizzazione Rh.

La positività del test di Coombs diretto è stata riportata fino al 20% dei pazienti con ITP.⁴¹ Se il test di Coombs è positivo, è necessario effettuare i seguenti esami integrativi volti ad escludere un'emolisi: aptoglobina, lattato deidrogenasi (LDH), bilirubina totale e frazionata, conta reticolocitaria.

- Virologia: la trombocitopenia secondaria a HIV o HCV non è facilmente distinguibile dalla ITP primaria, pertanto la sierologia per HCV e HIV è raccomandata come parte integrante del pannello diagnostico basale per ITP.⁴² Le infezioni virali acute e l'esposizione a vaccini, soprattutto con virus vivi attenuati,⁴³ sono state associate allo sviluppo di trombocitopenia. Anche le infezioni acute o persistenti da parvovirus, Epstein-Barr e cytomegalovirus possono causare trombocitopenia; recentemente anche SARS-CoV2 è risultato essere una possibile causa di ITP secondaria.^{44,45}

Ulteriori esami potenzialmente utili:

- La valutazione del midollo osseo (generalmente con aspirato midollare) spesso non è necessaria per la diagnosi di ITP; può essere tuttavia effettuata in pazienti con sintomi sistemici o se vi è il sospetto di un'altra diagnosi.^{46,47} Una valutazione midollare (anche con biopsia osteo-midollare e citogenetica) è inoltre consigliata prima della splenectomia o prima di iniziare un trattamento di seconda linea per la ITP e può essere considerata nei pazienti con più di 60 anni per distinguere una ITP da una sindrome mielodisplastica.
- Anticorpi anti-piastrine: la ricerca di autoanticorpi diretti contro specifiche glicoproteine delle piastrine non è raccomandata di routine considerando l'alta specificità ma la bassa sensibilità del test ed è quindi da riservare a casi selezionati. I test di cattura immunologica, come l'immobilizzazione di antigeni piastrinici con anticorpi monoclonali specifici e i test ELISA con cattura antigenica modificata, dovrebbero essere inviati per l'esecuzione a centri di riferimento.^{48,49}
- Ecografia addome: utile per escludere epatopatia cronica e ipersplenismo in casi selezionati con milza di difficile palpazione

ESAMI CONSIGLIATI IN TUTTI I PAZIENTI	ESAMI INDICATI IN CASI SELEZIONATI
Emocromo in citrato o CPT ⁵⁰	Test di coombs diretto
Striscio sangue periferico	Valutazione midollare con aspirato e/o biopsia
APTT, PT	Ecografia addome
Profilo funzionalità epatica	Sierologia o ricerca DNA per EBV, CMV, Parvovirus B19
Dosaggio IgG, IgA, IgM	
Sierologia HIV, HCV	
Anticorpi anti-antifosfolipidi (IgG e IgM anti-cardiolipina e anti-beta2-glicoproteina I), anticoagulante lupico (LAC); anticorpi anti-nucleo (ANA)	
Ricerca H. Pylori (urea breath test o Ag fecale)	
TSH, FT3, FT4, anticorpi anti-tireoglobulina e anti -tireoperossidasi	

Tabella 2, Esami consigliati nel sospetto di ITP

Presidi terapeutici nella ITP

(nuovo inserimento nell'aggiornamento)

TERAPIA DI PRIMA LINEA

La terapia di prima linea per l'ITP primaria ha lo scopo di aumentare rapidamente la conta piastrinica a livelli emostaticamente sicuri per prevenire o controllare eventuali eventi emorragici.

CORTISONICI

La terapia standard di prima linea è rappresentata dai corticosteroidi (prednisone, prednisolone, 6metilprednisolone), integrati, se necessario, da immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (HDIVIg) e/o trasfusioni di piastrine.^{51,52,53}

Per quanto riguarda le modalità di impiego e la tipologia di steroide in 1° linea, si rimanda alle raccomandazioni 5 e 6.

La maggior parte dei pazienti trattati con cortisonici ha una risposta iniziale (cioè una conta piastrinica $>50 \times 10^9/L$) ai corticosteroidi (CS), che però è spesso transitoria.

IMMUNOGLOBULINE

Le immunoglobuline derivate dal plasma di donatori sani (IntraVenous Immune Globulin - IVIG) sono utilizzate per il trattamento di una varietà di patologie che includono immunodeficienze primitive e secondarie e varie patologie autoimmuni o infiammatorie. Le IVIG sono dotate di effetti protettivi nei confronti di infezioni (immunoterapia passiva), anti-infiammatori e soppressivi nei confronti di processi autoimmuni.⁵⁴ Nel caso della ITP si ritiene che l'interazione e il blocco mediato dalle IVIG sui recettori FC delle cellule fagocitiche della milza e del fegato impedisca la distruzione delle piastrine opsonizzate da autoanticorpi.^{55,56} Un altro possibile meccanismo d'azione è legato alla saturazione dei recettori FC delle cellule endoteliali vascolari che normalmente proteggono gli autoanticorpi patogenetici dalla distruzione aumentandone l'emivita: non essendo più protetti dalla degradazione, gli autoanticorpi patogenetici vengono eliminati più rapidamente.⁵⁷

Le IVIG sono in grado di indurre un rapido aumento della conta piastrinica entro 24-48 nella maggior parte dei pazienti con ITP in modo consistentemente riproducibile. La risposta piastrinica si mantiene circa per 2-6 settimane.

Vi sono diversi schemi di somministrazione delle IVIG: generalmente la dose è di 1 g/kg ev per 1-2 giorni.⁵⁸ Schemi alternativi includono la dose di 0.5 g/kg per 1 giorno o 0.4 g/kg per 5 giorni. Uno studio randomizzato su 35 pazienti ha confrontato la dose di 1 g/kg con quella di 0.5 g/kg somministrate per 1 solo giorno: i soggetti che avevano ricevuto la dose di 1 g/kg avevano una maggior percentuale di risposta al giorno 4 rispetto a quelli che avevano ricevuto 0.5 g/kg (67% vs 24% rispettivamente). Tuttavia, con la somministrazione aggiuntiva di altre dosi a raggiungere un totale di 2 g/kg, le risposte si equilibravano (78% e 88% per dose iniziale di 1 g/kg e 0.5 g/kg, rispettivamente). Gli effetti avversi delle IVIG sono generalmente lievi e transitori, tuttavia possono manifestarsi reazioni serie, tra cui cefalea, ipertensione, brividi, vomito, ipotensione, manifestazioni allergiche. Raramente si osserva anafilassi, emolisi, insufficienza renale e trombosi. Il rischio di trombosi tuttavia non sembra incrementato rispetto a gruppi di controllo in revisioni sistematiche di trials randomizzati.⁵⁹ Essendo un emoderivato, vi è il rischio teorico di trasmissione di malattie infettive. La terapia con IVIG (se non depleta di IgA) è controindicata in pazienti con deficit congenito di IgA per il rischio di reazioni allergiche anche fatali.⁶⁰

Secondo il consensus di esperti internazionali¹, l'uso di HDIVIG (1 g/kg per 1 o 2 giorni consecutivi o 0,4 g/kg al giorno per 5 giorni) può essere appropriato nei pazienti con emorragia in atto, ad alto rischio di emorragia, prima di una procedura chirurgica o che non rispondono alla terapia steroidea. Secondo le linee guida dell'ASH e SIE 2021,^{1,61} le HDIVIG dovrebbero essere usate con i corticosteroidi, quando è necessario un aumento più rapido della conta piastrinica, e le HDIVIG dovrebbero essere usati come trattamento di prima linea in presenza di una controindicazione ai corticosteroidi.

TERAPIA DI SECONDA LINEA E SUCCESSIVE

I pazienti che non rispondono al trattamento di prima linea, o che hanno una ricaduta durante il tapering o dopo la sospensione, sono candidati al trattamento di seconda linea, che comprende gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA), il rituximab, la splenectomia, il fostamatinib e altri trattamenti immunosoppressivi (azatioprina, ciclosporina, micofenolato, ecc.).

TPO-RA

I TPO-RA inducono la produzione di piastrine andando a stimolare il recettore per la trombopoietina a livello midollare.⁶² Il loro razionale è basato sul riscontro di una carenza relativa di trombopoietina nell'ITP: i livelli di trombopoietina nei pazienti con ITP sono più alti rispetto alle persone sane, ma non così alti come in altre malattie con un grado di trombocitopenia comparabile.⁶³ Attualmente in questa famiglia di farmaci sono prescrivibili negli nella UE e in Italia romiplostim, eltrombopag, e più recentemente avatrombopag. Questi si legano al recettore per la trombopoietina (TPO), causando un cambiamento conformazionale nel recettore TPO, l'attivazione della via di trasduzione JAK2/STAT5 e un conseguente aumento della proliferazione e maturazione dei progenitori megacariociti e della produzione piastrinica.⁶⁴ Esistono alcune differenze tra questi agenti. Romiplostim è un peptibody che si lega direttamente e in modo competitivo al sito di legame della TPO, mentre eltrombopag e avatrombopag sono piccole molecole che si legano a un sito trans-membrana. Esistono anche differenze

nell'attivazione di altre vie di trasduzione del segnale nei megacariociti (MK), come STAT3, ERK e AKT.⁶⁵ Inoltre, romiplostim stimola soprattutto i precursori maturi, mentre eltrombopag sembra agire più precocemente nel percorso, stimolando le cellule precursori MK e la differenziazione verso i MK. È stato inoltre segnalato un effetto immunomodulatore dei TPO-RA, descritto come un aumento dei linfociti T e B regolatori nei pazienti in terapia.⁶⁶ Si è ipotizzato che questo effetto sia mediato dal TGF- β , una citochina importante coinvolta nello sviluppo delle cellule T-regolatorie (Treg), che si trova in abbondanza nei MK e nelle piastrine. In alternativa, i TPO-RA potrebbero anche influenzare l'elaborazione e la presentazione dell'antigene da parte dell'APC (Antigen Presenting Cell). Non è ancora stato chiarito se questi potenziali effetti immunomodulatori determinino o meno le risposte durature senza trattamento, riportate con entrambi i TPO-RA, nel 25-30% dei casi.⁶⁷

Numerosi studi registrativi e poi di real-world hanno documentato un ottimo profilo di efficacia/sicurezza.^{68,69,70,71,72} È sempre più comune, nella pratica clinica, utilizzare romiplostim o eltrombopag come prima opzione per il trattamento di seconda linea, l'esperienza con avatrombopag è ancora piuttosto limitata e per il momento in Italia è prescrivibile solo in fase cronica nei pazienti refrattari ad altri trattamenti.

Sono state riportate risposte iniziali in oltre l'80% dei casi con questi agenti e non è stata osservata resistenza crociata (pertanto è ragionevole effettuare uno switch tra questi farmaci in caso di mancata risposta ad uno di essi).⁷³ I TPO-RA sono efficaci in pazienti con e senza splenectomia, sia in pazienti anziani che giovani. Romiplostim sembra però essere meno efficace quando i livelli sierici di trombopoietina sono elevati.⁷⁴

Inoltre, secondo diversi studi real-world, un numero di pazienti compreso tra il 30 e il 50% è in grado di sospendere altri trattamenti, persino gli stessi TPO-RA, senza determinare un nuovo calo della conta piastrinica.⁶⁷

È bene che i pazienti partecipino attivamente al processo decisionale e la scelta sarà influenzata anche dalle loro priorità e dal loro stile di vita.^{1,52}

Le principali tossicità dei TPO-RA sono rappresentate dalla fibrosi midollare e dall'aumentato rischio trombotico.⁷⁵ Solo un piccolo numero di pazienti sviluppa una fibrosi reticolinica e/o una fibrosi del collagene di grado moderato-grave; tuttavia, questi fenomeni solitamente si annullano dopo la sospensione del farmaco.^{76,77} I tassi annualizzati

di trombosi negli adulti sembrano essere 2-3 volte più alti (tasso di incidenza annualizzato di TEE del 4-7%) con il trattamento con TPO-RA, rispetto ad una popolazione di ITP non trattata con TPO-RA, e ancora più alti se confrontati con popolazioni di controllo non affette da ITP.^{65,78,79,80,81,82} Occorre tenere conto del profilo di rischio individuale del paziente (ad es. l'età, i precedenti tromboembolici, la splenectomia, la presenza di anticorpi antifosfolipidi e l'uso concomitante di farmaci come i preparati estroprogestinici) quando si inizia il trattamento con un TPO-RA, per valutare se la riduzione attesa del rischio di sanguinamento supera il rischio di trombosi.^{64,83,84}

RITUXIMAB

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio il recettore di superficie CD20 delle cellule B. L'interazione induce la deplezione delle cellule B e la conseguente diminuzione di produzione di anticorpi. Il rituximab si è dimostrato particolarmente efficace nei pazienti positivi agli anticorpi antinucleari (ANA) e la positività agli ANA è risultata significativamente correlata ad una migliore incidenza cumulativa di risposta globale.⁸⁵ Altri fattori predittivi di risposta positiva sono la giovane età, il sesso femminile e la breve storia di malattia.⁸⁶ Sembrano esistere due tipi di risposta: alcuni pazienti mostrano un miglioramento dopo le prime infusioni (early responders); in altri casi, l'aumento della conta piastrinica si verifica settimane dopo la fine della terapia (late responders). Pertanto, se il paziente non risponde entro le prime 4 settimane, non si deve presumere un fallimento terapeutico, ma la risposta può ancora arrivare in seguito. Questi differenti risultati sembrano essere dovuti al fatto che nei pazienti early responders gli anticorpi anti-CD20 saturano e bloccano il sistema reticolo-istiocitario, mentre nei late responders entra in gioco la ridotta produzione di autoanticorpi antiplastrine a seguito della deplezione linfocitaria B.⁸⁷

Il regime standard e più utilizzato consiste in quattro dosi di 375 mg/m² somministrate in 4 settimane consecutive.^{1,51,61} Il regime a basso dosaggio, che prevede quattro dosi di 100 mg dose flat invece di 375 mg/m², consente di risparmiare sui costi ed è associato a un minor numero di eventi avversi, mostrando un'efficacia relativamente simile, ma una maggior incidenza di ricadute.⁸⁸ Esiste un terzo regime, che consiste in dosi di 1 g/die somministrate nei giorni 1 e 15, la cui efficacia è simile ai precedenti.⁸⁹ In ogni caso, prima di iniziare la terapia è

raccomandata la vaccinazione contro i batteri capsulati, così come uno screening per le principali patologie virali epatiche. Infine, va ricordato che la leucoencefalopatia multifocale progressiva è stata classificata come una complicanza, seppure molto rara, del trattamento con rituximab.

SPLENECTOMIA

La splenectomia è un'ulteriore opzione terapeutica di seconda linea. Il suo principale vantaggio^{39,40} è l'elevata efficacia associata ad un costo contenuto.^{90,91} Esistono anche limitazioni importanti, come l'aumento del rischio di tromboembolismo o di infezioni gravi.⁹² Tuttavia, questo aspetto è oggetto di controversia, come attestano studi i cui risultati non confermano un significativo aumento del rischio di infezione o trombosi.⁹³ Poiché lo scenario attuale offre diverse opzioni farmacologiche di seconda linea sicure ed efficaci (e altre sono in corso di sviluppo), le raccomandazioni disponibili tendono a consigliare di limitare la splenectomia a pazienti altamente selezionati in base alle loro comorbidità, al loro stile di vita e alle loro priorità.^{1,53,61,94}

FOSTAMATINIB

Fostamatinib è un inibitore della tirosin-chinasi della milza (SYK), in grado di ridurre l'attività fagocitica dei macrofagi. Questo agente consente un aumento iniziale della conta piastrinica nel 40-45% dei pazienti refrattari a più linee terapeutiche, stabile nel tempo in circa il 20% dei casi.⁹⁵ Sebbene il tasso di risposta sia inferiore, se si considerano i pazienti pesantemente pretrattati, l'efficacia di fostamatinib sale al 75% quando viene utilizzato come prima opzione per il trattamento in seconda linea. Infatti, quando utilizzato più precocemente, alcuni studi hanno mostrato risultati incoraggianti per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine, con circa il 65% dei pazienti che hanno ottenuto risposte con una durata mediana di >28 mesi e conte piastriniche mediane di $63-89 \times 10^9/L$.⁹⁵

L'incidenza notevolmente bassa di eventi tromboembolici, insieme all'assenza di picchi piastrinici associati all'assunzione di fostamatinib, lo rendono potenzialmente adatto all'uso in pazienti affetti da ITP primaria con anamnesi positiva per trombosi arteriose o venose o comunque con un profilo di rischio trombotico elevato.⁹⁵

ALTRI TRATTAMENTI PER ADULTI CON ITP

Premettendo che le LG affrontano i quesiti proposti e considerati prioritari dal panel e per i quali è possibile condurre una valutazione basata sul confronto dei risultati e in considerazione delle diverse opzioni di trattamento per l'ITP che non sono state formalmente valutate mediante un approccio GRADE, il panel ha riconosciuto l'importanza della problematica dei pazienti con ITP che hanno esaurito o che non possono accedere alle opzioni di trattamento fin qui considerate (corticosteroidi, Rituximab, TPO-mimetici, splenectomia).

Dato l'elevato numero di trattamenti in questa categoria, la mancanza di dati, la variabilità degli outcomes riportati, e l'impossibilità di confrontare direttamente queste opzioni, il panel non ha potuto valutare il loro uso attraverso il sistema EtD.

Pertanto, è stata condotta una revisione sistematica degli outcomes riportati e sono qui presentati in ordine alfabetico i dati riassuntivi di efficacia, sicurezza dettagliati insieme alla relativa bibliografia nell'appendice "Altri trattamenti per adulti con ITP". È importante notare che i dati derivano da studi con gruppi di pazienti relativamente piccoli ed eterogenei per quanto riguarda la durata, la severità e i trattamenti precedenti della malattia; inoltre, si tratta di studi prevalentemente retrospettivi spesso riferiti a un periodo temporale remoto in cui la diagnosi, la terapia di supporto e la definizione di risposta potrebbero essere significativamente diversi da quelli attuali. Per tali motivi, i dati qui esposti possono differire in modo importante dall'uso di questi farmaci nella pratica corrente.

Non vengono fornite raccomandazioni riguardo a questi farmaci.

AZATIOPRINA

L'azatioprina è un farmaco immunosoppressore utilizzato dal 1957 nella prevenzione del rigetto del trapianto di organi solidi e nel trattamento delle malattie autoimmuni. Viene rapidamente convertito dal profarmaco alla forma attiva, 6-mercaptopurina, che inibisce la sintesi delle purine e successivamente la sintesi del DNA, soprattutto nelle cellule immunitarie. Di solito viene somministrato con una dose orale da 50 a 200 mg al giorno negli adulti e talvolta

viene associato a danazolo, sebbene vi siano pochi dati che supportino una risposta più elevata per la combinazione. Spesso occorrono diversi mesi per ottenere il massimo effetto sulla ITP: la risposta duratura riportata in 2 studi è del 51,2% e del 64,2%. È importante notare che circa la metà dei pazienti con una risposta duratura ha necessitato di una terapia continua per mantenere una risposta. L'azatioprina è uno dei pochi farmaci per la ITP ritenuti "sicuri" in gravidanza, che non presenta un'aumentata incidenza di malformazioni fetali ed è sicura durante l'allattamento. I suoi principali effetti avversi sono nausea, infezioni (9,9%), anomalie della funzionalità epatica, neutropenia e anemia. Il farmaco attivo viene degradato dall'enzima tiopurina metiltransferasi; fino allo 0,25% della popolazione è deficitaria di questo enzima e può sviluppare gravi citopenie. I pazienti che mostrano citopenie dovrebbero quindi essere testati per il deficit di tiopurina metiltransferasi.

CICLOFOSFAMIDE

La ciclofosfamide è un farmaco chemioterapico correlato alle mostarde azotate utilizzate dal 1959 per il trattamento di malattie maligne (a dosi elevate) e come farmaco immunosoppressivo per il trattamento di malattie autoimmuni (a dosi inferiori). La ciclofosfamide viene convertita nel suo metabolita attivo, la fosforamide mostarda, che forma quindi crosslink del DNA che portano all'apoptosi delle cellule. Tuttavia, la fosforamide mostarda viene rapidamente inattivata dall'enzima aldeide deidrogenasi. Poiché l'aldeide deidrogenasi è presente ad alti livelli in molti tessuti (ad es., midollo osseo), la ciclofosfamide è attiva solo nei tessuti con bassi livelli di questo enzima (ad es., linfociti). La dose orale abituale per gli adulti è da 50 a 200 mg al giorno. Poiché l'inizio dell'effetto è lento, generalmente non viene considerata una valutazione della risposta a 7 giorni nell'ITP. La risposta a 1 mese è molto variabile con 2 studi che hanno riportato tassi tra il 10% e il 70%. La risposta duratura è stata circa il 60% nei 2 studi che hanno riportato il dato. I principali effetti avversi della ciclofosfamide sono la mielotossicità, le infezioni (9,9%), l'infertilità, i tumori maligni secondari e la cistite emorragica. Il suo utilizzo è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Non sono stati riportati studi su questo agente nell'ITP dal 2005.

CICLOSPORINA A

La ciclosporina A è un prodotto naturale (peptide ciclico di 11 aminoacidi) inizialmente identificato nel fungo *Tolypocladium inflatum*, che è stato utilizzato dal 1983 come potente agente immunosoppressore. Riduce l'attività

dei linfociti T ed è ampiamente utilizzato come terapia immunosoppressiva nei trapianti d'organo e nelle malattie autoimmuni. La ciclosporina A si lega alla proteina ciclofilina e tale complesso inibisce la calcineurina, una proteina cruciale per l'attivazione dei linfociti T. La dose varia e viene aggiustata con il monitoraggio dei livelli del farmaco; tuttavia, la dose iniziale abituale è compresa tra 3 e 6 mg / kg al giorno con un massimo di 200 mg. La risposta a 1 mese varia dal 37,8% al 56,7%; la risposta duratura varia dal 23,3% in pazienti fuori terapia, al 44% per pazienti ancora in terapia al momento della valutazione della risposta. I principali effetti avversi della ciclosporina A includono: iperplasia gengivale (6,6%), ipertensione (11,6%), nefrotossicità (6,7%) e nausea. La ciclosporina è stata inserita dalle entità regolatorie USA in categoria C di tossicità per l'uso in gravidanza (farmaci con effetti avversi sul feto negli animali ma senza adeguati studi sugli umani, con potenziali benefici che ne permettano l'uso in donne in gravidanza nonostante potenziali rischi); a tale proposito sono disponibili case series relative a donne gravide con malattie autoimmuni sistemiche o post-trapianto, in cui si sottolinea l'assenza di tossicità significativa.^{96,97}

DANAZOLO

Il danazolo è una molecola steroidea modificata che è stata utilizzata dal 1971 per il trattamento di endometriosi, angioedema e ITP. Il danazolo si lega a molti recettori steroidei, inclusi i recettori degli androgeni e dei glucocorticoidi, con un modesto effetto sull'aumento degli effetti androgeni e glucocorticoidi, quest'ultimo con conseguente inibizione immunitaria. Inoltre, è stato dimostrato che diminuisce i siti di legame dei monociti per i recettori Fc. La dose orale abituale è da 200 a 800 mg al giorno. Negli studi clinici sull'ITP, la risposta a 1 mese al danazolo varia dal 23,8% al 57,9%. Esiste un'ampia variabilità di risposte durature segnalate, che vanno dal 9,5% a un massimo del 96%. Gran parte di questa variabilità può essere spiegata dalle differenze nei criteri di risposta, dai tempi di valutazione e dal fatto che i pazienti siano stati valutati durante o fuori dalla terapia.

Gli effetti androgenici del danazolo sono alla base dei principali effetti avversi (specialmente nelle donne): alterazione dei test di funzionalità epatica (16,5%), aumento di peso (8,4%), acne (4,2%), eruzioni cutanee e cambiamenti dell'umore sono comuni. Sono state segnalate anche amenorrea (10,6%) e virilizzazione (3%). I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti almeno mensilmente. È controindicato in gravidanza e durante

l'allattamento. A volte è stato combinato con l'azatioprina ma con poche prove a sostegno di un ulteriore vantaggio della combinazione.

DAPSONE

Il dapsone è un antibiotico che è stato usato per trattare infezioni (ad es., Lebbra), malattie della pelle e malattie autoimmuni dal 1937 (essendo stato sintetizzato per la prima volta nel 1908). Come i sulfonamidi, inibisce l'acido diidrofolico batterico e uccide i batteri. La sua inibizione della mieloperossidasi neutrofila può spiegare la sua azione antinfiammatoria. È un potente ossidante e causa metaemoglobinemia ed emolisi dei globuli rossi superando la capacità riduttiva della glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD); presumibilmente, i globuli rossi emolizzati saturano quindi il potenziale fagocitico dei macrofagi, risparmiando così la distruzione delle piastrine. Nell'adulto viene somministrato per via orale a una dose da 50 a 100 mg al giorno. La risposta nell'ITP è altamente variabile, con risposte a 1 mese riportate nel 36% - 63% dei casi, e risposte durature che vanno dallo 0% al 55%. Il trattamento è ben tollerato, con nausea / vomito che si verificano nell'11% dei pazienti. Una lieve emolisi si verifica nella maggior parte dei pazienti, mentre un'emolisi significativa è meno comune. I pazienti con deficit di G6PD sono particolarmente a rischio e tutti i pazienti a rischio di deficit di G6PD (ad es., maschi di origine africana, italiana e / o greca) devono essere sottoposti a screening prima di essere trattati. I pazienti devono anche essere monitorati per il potenziale sviluppo di metaemoglobina; in 1 studio, il 5,7% ha sviluppato metaemoglobinuria.

MICOFENOLATO MOFETILE

Il micofenolato mofetile è un prodotto dei *Penicillium* funghi che è stato scoperto nel 1893 in base alle sue proprietà antibatteriche; tuttavia dal 1995 è stato utilizzato principalmente come farmaco immunosoppressore per prevenire il rigetto nei trapianti di organi solidi e per trattare alcune malattie autoimmuni (ad es., Lupus eritematoso sistemico e ITP). Il micofenolato mofetile viene convertito nella sua forma attiva, acido micofenolico, che quindi inibisce l'inosina monofosfato deidrogenasi, un enzima necessario per la sintesi delle purine principalmente nei linfociti, e quindi inibisce la sintesi del DNA delle cellule T e B. Viene somministrato per via orale a una dose da 500 a 2000 mg al giorno negli adulti. Il suo effetto nell'ITP è relativamente lento, con risposte pari a ~15% a 1 settimana ma con risposta a 1 mese in circa la metà dei pazienti trattati e risposta duratura dal 56,7% al 61,9%. La diarrea è un

effetto indesiderato comune (6,8%). Altri effetti collaterali significativi includono neutropenia, anemia e infezioni virali; con l'uso prolungato, vi è un piccolo aumento del rischio di neoplasie e leucoencefalopatia multifocale progressiva. È anche associato ad un'aplasia selettiva della linea eritroide. È un teratogeno e non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento.

ALCALOIDI DELLA VINCA

Gli alcaloidi della vinca derivano dalla pianta della pervinca rosa (*Catharanthus roseus*), le cui proprietà medicinali sono note da secoli; i suoi 2 membri meglio definiti, vincristina e vinblastina, sono stati utilizzati dal 1993, principalmente nel trattamento della leucemia e del linfoma. Gli alcaloidi della vinca legano avidamente la tubulina, prevenendo la formazione di microtubuli e inibiscono la mitosi, portando così all'apoptosi. Gli alcaloidi della vinca influenzano tutte le cellule in divisione, ma hanno trovato un ruolo nel trattamento di diverse neoplasie linfoidi. Il loro effetto nei disturbi immunitari può anche essere mediato dall'inibizione dei linfociti ma il meccanismo d'azione principale nell'ITP è probabilmente la loro capacità di inibire la funzione dei macrofagi e quindi di ridurre la fagocitosi piastrinica. Dosi settimanali EV di vincristina (1-2 mg per dose per 2-4 settimane negli adulti) o vinblastina (10 mg per dose per 1-3 settimane negli adulti) possono essere associate a risposte rapide a 7 giorni. La risposta riportata a 1 mese è altamente variabile ma può arrivare fino al 18%; la risposta duratura varia dallo 0% al 42%. Sfortunatamente, questi farmaci sono gravati da una tossicità significativa. Quasi tutti i pazienti manifestano effetti collaterali, tra cui la neuropatia da vincristina (27,8%), la soppressione del midollo osseo associata alla vinblastina, la stipsi (3,5%), l'iponatriemia e reazioni vescicanti nel sito di infusione (10,5%) sono le più comuni; questi effetti peggiorano con dosi ripetute. È stato riportato che questi effetti avversi si riducono quando gli alcaloidi della vinca vengono somministrati mediante un'infusione prolungata o caricati nelle piastrine. Le piastrine contengono abbondante tubulina e legano grandi quantità di alcaloide della vinca dopo incubazione ex vivo; l'infusione di piastrine caricate di vinca in pazienti con ITP colpisce i macrofagi e riduce la fagocitosi piastrinica. Gli alcaloidi della vinca sono controindicati durante la gravidanza e l'allattamento.

Raccomandazioni

Management iniziale dei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)

(modificata nell'aggiornamento della LG)

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

Il panel ritiene che la definizione degli obiettivi di trattamento per il paziente con ITP rappresenti una buona pratica.

La terapia dei pazienti con ITP deve essere individualizzata e deve avere come obiettivo la prevenzione di episodi emorragici severi e l'ottimizzazione della qualità di vita. In generale il trattamento dovrebbe avere come obiettivo l'ottenimento e il mantenimento di una conta piastrinica $>30.000/\text{mmc}$ in assenza di ulteriori fattori di rischio emorragico.

Una conta piastrinica $< 20.000/\text{mmc}$ si associa ad un incrementato rischio di sanguinamento, in assenza di trattamento anticoagulante/antiaggregante.¹³ Il rischio di sanguinamento è inversamente proporzionale alla conta piastrinica, con sanguinamenti severi che si verificano più spesso per conta piastrinica $< 10.000/\text{mmc}$. Il panel all'unanimità ha ritenuto di indicare, per la prevenzione di episodi emorragici severi, una soglia più conservativa di $30.000/\text{mmc}$.^{98,99,100}

Trattamento in emergenza del paziente con ITP e sanguinamento in atto

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)

TRATTAMENTO DIRETTO ALLA ITP

In situazioni di emergenza, nelle quali il clinico giudichi necessaria una risalita della conta piastrinica entro 24 h, il panel considera una buona pratica clinica l'associazione di corticosteroidi e immunoglobuline.^{101,102}

Relativamente alla terapia cortisonica, in relazione alla maggior rapidità di azione, è suggerito l'utilizzo di desametasone 40 mg/die per os o ev per 4 giorni consecutivi o metilprednisolone 1 g x ev/die per 3 giorni consecutivi seguito da prednisone 1 mg/kg/die per os.¹⁰³

Il dosaggio di immunoglobuline suggerito è pari a 1 g/Kg ev, ripetibile il giorno successivo in base alla variazione della conta piastrinica e al giudizio clinico.¹⁰⁴

TERAPIA DI SUPPORTO

In caso di emorragia giudicata clinicamente severa, è consigliata la trasfusione anche ripetibile di concentrati piastrinici.^{105,106,107}

QUESITO 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia e conta piastrinica <30.000/mmc, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità, è preferibile il trattamento con corticosteroidi o l'osservazione?

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <30.000/mmc, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* il trattamento con corticosteroidi piuttosto che l'osservazione (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: Nel decidere se avviare la terapia corticosteroidica nel singolo paziente, il medico è tenuto a considerare la severità della trombocitopenia, eventuali comorbidità, l'uso di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la prospettiva di procedure invasive, la gravidanza, lo stile di vita e l'età del paziente.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha incluso tutti gli studi randomizzati controllati e gli studi osservazionali con gruppo di controllo. Data la scarsità degli studi randomizzati sono stati inclusi anche tutti gli studi prospettici di coorte con >50 pazienti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi e con conta piastrinica <30.000/mmc trattati con corticosteroidi o gestiti con la sola osservazione. Data l'assenza di studi prospettici sono stati inclusi anche gli studi retrospettivi con >50 pazienti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi.

La revisione sistematica non ha evidenziato alcun studio randomizzato con comparazione diretta tra corticosteroidi e osservazione. Complessivamente sono stati inclusi 5 studi randomizzati controllati (corticosteroidi vs un comparatore diverso dall'osservazione) e due studi prospettici informativi per gli outcomes nei soli pazienti trattati con corticosteroidi. 4 studi sono risultati informativi riguardo alla risposta ad 1 settimana, 6 studi riguardo alla remissione, 3 studi riguardo all'emorragia maggiore, 4 studi riguardo alla mortalità. Nessuno studio è risultato informativo riguardo alla qualità di vita nei pazienti trattati con corticosteroidi.

Non sono stati evidenziati studi informativi su pazienti affetti da trombocitopenia immune con conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$ gestiti con la sola osservazione.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 1](#)

BENEFICI

Data l'assenza di studi di comparazione diretta tra la terapia corticosteroidica e l'osservazione non è stato possibile stimare misure di effetto relativo. Si segnala inoltre l'assenza di informazioni sugli outcomes nei pazienti gestiti con la sola osservazione.

Il panel, pur attribuendo una confidenza moderata nei dati relativi alla risposta piastrinica a 7 giorni (55,8%) nei pazienti trattati con corticosteroidi ha sottolineato il basso tasso di remissioni (30,2%) Non è stato possibile raccogliere dati sulla qualità di vita.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO NEL PAZIENTE

Data l'assenza di studi con comparazione diretta tra la terapia corticosteroidica e l'osservazione non è stato possibile stimare misure di effetto relativo. Il panel ha concordato nel valutare moderatamente rischioso per futuri eventi emorragici il mantenimento della conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$ nel gruppo di pazienti gestiti con sola osservazione. Gli eventi emorragici (3,3%) e la mortalità (5,7%) sono stati riportati solo nei pazienti trattati con corticosteroidi. Il panel ha infine concordato unanimemente sui noti effetti collaterali associati alla terapia corticosteroidica.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Il panel ha concordato sulla prevedibile variabilità delle preferenze nel singolo paziente in dipendenza della percezione del rischio emorragico e degli effetti collaterali associati alla terapia corticosteroidea. Il panel non ha rilevato alcun potenziale ostacolo riguardo alla accettazione e alla fattibilità dell'intervento e in definitiva alla implementazione della raccomandazione in oggetto.

CONCLUSIONI

Il panel ha valutato molto bassa la qualità dell'evidenza relativa agli effetti del trattamento con corticosteroidi nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$ asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità.

La raccomandazione finale è basata principalmente sul beneficio della risposta piastrinica a 7 giorni ottenuta con terapia corticosteroidea e all'assenza di dati relativi all'incidenza e alla progressione dell'emorragia nei pazienti gestiti con la sola osservazione.

Il panel ha sottolineato l'incertezza nell'attribuzione di una soglia di conta piastrinica predittiva di aumentato rischio emorragico.

PRIORITÀ PER LA RICERCA

Il panel ha identificato il seguente fabbisogno informativo:

- storia naturale dei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$ asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità gestiti con sola osservazione

QUESITO 2

Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica $>30.000/\text{mmc}$, è indicato il trattamento con corticosteroidi o l'osservazione?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $>30.000/\text{mmc}$ asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità il panel *raccomanda* l'osservazione piuttosto che il trattamento con corticosteroidi (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: Nel decidere se avviare la terapia corticosteroidica nel singolo paziente, il medico è tenuto a considerare la severità della trombocitopenia, eventuali comorbidità, l'uso di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la prospettiva di procedure invasive, la gravidanza, lo stile di vita e l'età del paziente.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha incluso tutti gli studi randomizzati controllati e gli studi osservazionali con gruppo di controllo. Data la scarsità degli studi randomizzati sono stati inclusi anche tutti gli studi prospettici di coorte con >50 pazienti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi con conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$ trattati con corticosteroidi o gestiti con la sola osservazione. Data l'assenza di studi prospettici sono stati inclusi gli studi retrospettivi con >50 pazienti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi.

La revisione sistematica non ha evidenziato studi randomizzati con comparazione diretta tra corticosteroidi e osservazione in questa popolazione di pazienti. Di conseguenza i pazienti trattati con corticosteroidi e quelli gestiti con la sola osservazione rappresentano popolazioni differenti.

Complessivamente sono stati inclusi 2 studi controllati randomizzati (prednisone vs comparatore diverso dall'osservazione) e 1 studio prospettico con dati di outcome per i pazienti trattati con corticosteroidi. Sono stati inclusi 2 studi retrospettivi con dati di outcome per i pazienti gestiti con l'osservazione. Due studi sono risultati informativi sulla risposta entro 7 giorni (entrambi nel braccio corticosteroidi), 4 studi sono risultati informativi sulla remissione (2 nel braccio corticosteroidi e 2 nel braccio osservazionale), 4 studi sono risultati informativi sull'emorragia maggiore (2 nel braccio corticosteroidi e 2 nel braccio osservazionale). 1 studio è risultato informativo sulla mortalità (1 braccio osservazionale) e nessun studio è risultato informativo sulla qualità della vita.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 2](#)

BENEFICI.

Data l'assenza di comparazione diretta tra la terapia corticosteroidica e l'osservazione non è stato possibile stimare misure di effetto relativo. Si segnala inoltre l'assenza di dati sulla risposta a 7 giorni nei pazienti gestiti con la sola osservazione.

È stato rilevato un tasso di remissione pari al 71,7% nei pazienti gestiti con sola osservazione rispetto al 23,9% nei pazienti trattati con corticosteroidi. Il panel ha peraltro espresso una confidenza molto bassa in questa stima considerando il valore medio della conta piastrinica pari a $>80.000/mm^3$ nei due studi osservazionali esaminati. Per questo motivo i dati sulla remissione non sono stati inclusi nella valutazione dei benefici.

Non sono state rilevate differenze nell'incidenza di emorragia maggiore, che è risultata bassa in entrambi i gruppi di pazienti (0,9% per corticosteroidi e 0% per l'osservazione). Non sono stati rilevati dati sulla qualità di vita.

In base ai suddetti dati il panel ha rinunciato ad esprimersi riguardo ai potenziali benefici derivanti dalle 2 strategie.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO NEL PAZIENTE

Il panel non ha assegnato priorità a nessun effetto collaterale.

Il panel ha giudicato che in base a prove indirette di alta qualità gli effetti collaterali dei corticosteroidi sono da considerarsi clinicamente rilevanti e di moderato impatto nel paziente.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Il panel non ha rilevato alcun potenziale ostacolo riguardo alla accettazione e alla fattibilità dell'intervento e in definitiva alla implementazione della raccomandazione in oggetto.

L'osservazione è stata valutata un'opzione accettabile purché vi sia garanzia di adeguato follow-up.

Considerazioni relative all'equità dell'accesso al trattamento sanitario e ai costi del trattamento farmacologico sono stati valutati come non influenti dal panel.

Il panel ha sottolineato che il trattamento con corticosteroidi sia plausibile in alcune categorie come i pazienti con la conta piastrinica più vicina alla soglia di 30.000/mmc, i pazienti con comorbidità tali da esporli a rischio emorragico, i pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti candidati a interventi chirurgici maggiori e i pazienti >60 anni di età.

CONCLUSIONI

Nonostante l'evidenza di beneficio o danno della terapia con corticosteroidi nella popolazione di pazienti affetti da trombocitopenia immune asintomatici o con lieve sanguinamento muco-cutaneo e conta piastrinica >30.000/mmc sia di qualità molto bassa, il panel ha formulato una raccomandazione forte in considerazione dell'alta qualità dell'evidenza a sostegno dei potenziali effetti collaterali della terapia cortisonica in altre popolazioni di pazienti.

PRIORITÀ PER LA RICERCA

- Migliore definizione del rischio di emorragia nei pazienti anziani trattati con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti
- Individuazione di una soglia piastrinica sicura per gli interventi chirurgici

Gestione in regime di ricovero o ambulatoriale

NOTA: nella dizione “ricovero ospedaliero” si intende compresa sia la gestione in degenza ordinaria che come osservazione breve.

QUESITO 3

Nei pazienti adulti con diagnosi di ITP, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$, è indicata la gestione in regime di ricovero o in regime ambulatoriale?

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* il ricovero ospedaliero piuttosto che la gestione ambulatoriale (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa). Nei pazienti adulti con diagnosi nota di ITP e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* la gestione ambulatoriale piuttosto che il ricovero ospedaliero (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa)

NOTA: essendo l'ITP una diagnosi di esclusione, in caso di primo evento di trombocitopenia severa, la gestione con ricovero ospedaliero offre l'opportunità di confermare la diagnosi di ITP, la scelta del trattamento, l'osservazione del trend della conta piastrinica, la risposta alla terapia, la valutazione del rischio emorragico aggiuntivo, la pronta terapia in caso di emorragia maggiore.

QUESITO 4

Nei pazienti adulti con diagnosi di ITP, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica $>20.000/\text{mmc}$, è indicata la gestione in regime di ricovero o in regime ambulatoriale?

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti adulti con diagnosi di ITP e conta piastrinica $>20.000/\text{mmc}$, asintomatici o con emorragia mucocutanea di lieve entità, il panel *suggerisce* la gestione ambulatoriale piuttosto che il ricovero ospedaliero (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)

CONSULENZA EMATOLOGICA

Il panel ritiene una buona pratica clinica che il paziente abbia accesso ad una consulenza ematologica di follow-up entro 24-48 h dalla diagnosi di ITP.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati inclusi i seguenti studi: le revisioni sistematiche, gli studi randomizzati controllati e gli studi osservazionali con gruppo di controllo che hanno confrontato la gestione dei pazienti affetti da trombocitopenia immune in regime di ricovero o in regime ambulatoriale.

La revisione sistematica non ha identificato studi pertinenti al quesito di interesse.

Pertanto, nell'ambito della linea guida ASH 2019,¹ sono state proposte delle survey agli ematologi membri del Panel, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias, difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro, il rischio di consultare l'ematologo dopo aver preso già la decisione di ospedalizzare il paziente (da parte di terze figure).

I risultati della survey sono i seguenti: in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica $< 20.000/\text{mmc}$, sono stati ospedalizzati nell'ultimo anno 23/42 pazienti (55%). Di questi 1/23 (4%) presentava episodi di sanguinamento maggiore (0% tra i pazienti non ricoverati). Considerando la stessa popolazione di pazienti, sono stati

ospedalizzati negli ultimi cinque anni 70/149 pazienti (47%), dei quali l'1% è deceduto per ITP e l'1% per tutte le cause (non decessi per pazienti non ricoverati).

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 3](#)

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 4](#)

BENEFICI

Nei pazienti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune con conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$ asintomatici o con lieve emorragia mucosa cutanea, il panel ha giudicato come moderato il beneficio derivante dalla gestione del paziente in regime di ricovero. Questa valutazione ha valorizzato elementi come la conferma della diagnosi, la scelta terapeutica, l'osservazione del trend della conta piastrinica, la risposta alla terapia, la valutazione di rischio emorragico aggiuntivo, la pronta terapia in caso di emorragia maggiore.

Nei pazienti con diagnosi già precedentemente accertata di trombocitopenia immune, asintomatici o con lieve emorragia mucocutanea e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$, il panel ha giudicato come triviale il beneficio derivante dalla gestione del paziente in regime di ricovero.

Nei pazienti con trombocitopenia immune asintomatici o con lieve emorragia mucocutanea e conta piastrinica $>20.000/\text{mmc}$, il panel si è espresso a favore della gestione in regime ambulatoriale, giudicando il rischio emorragico di entità trascurabile in assenza di ulteriori fattori di rischio emorragici. Il panel ha peraltro giudicato attuabile la gestione ambulatoriale purché siano garantiti il completamento dell'iter diagnostico e la garanzia di follow-up adeguato.

Il rappresentante dei pazienti del panel ha sottolineato come, pur in assenza di dati di letteratura relativi alla qualità di vita del trattamento ambulatoriale, è verosimile che vi sia una forte preferenza del paziente al trattamento in regime ambulatoriale nel caso in cui il rischio emorragico sia giudicato di entità trascurabile.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO NEL PAZIENTE

Il panel ha valutato come di modesta entità gli eventuali effetti indesiderati.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Il panel ha considerato che la decisione di ricoverare il paziente dipende dalla durata e dalla entità della trombocitopenia. Inoltre sono da considerare l'età del paziente e dalle comorbidità. Pazienti giovani senza fattori di rischio per sanguinamento possono essere trattati in regime ambulatoriale. Nonostante il costo maggiore associato alla gestione in regime di ricovero, il panel non ha ravvisato ostacoli all'implementazione della raccomandazione. Il panel ha espresso la consapevolezza che l'accettazione della raccomandazione possa essere variabile nel gruppo degli stakeholders, essenzialmente per il range di valori piastrinici considerato.

CONCLUSIONI

Sulla base di evidenza di qualità molto bassa il panel ha concluso a favore di un beneficio della gestione in regime di ricovero per pazienti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica $<20.000/\text{mmc}$. Questa conclusione si basa su effetti indesiderati di modesta entità a fronte di moderati effetti positivi della ospedalizzazione.

Sulla base di evidenza di qualità molto bassa il panel ha concluso a favore di un effetto negativo della gestione in regime di ricovero per pazienti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica $>20.000/\text{mmc}$.

Durata e tipo di corticosteroide

QUESITO 5

In pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi è preferibile una durata della terapia corticosteroidea breve (<8 settimane incluso tapering) o prolungata (>8 settimane incluso tapering)?

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi il panel *raccomanda* una durata breve (<8 settimane incluso il tapering) di terapia corticosteroidea piuttosto che una durata prolungata (>8 settimane incluso il tapering) (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati inclusi i seguenti studi: le revisioni sistematiche, gli studi randomizzati controllati e gli studi osservazionali con gruppo di controllo che hanno confrontato la terapia dei pazienti adulti con trombocitopenia immune con un corso breve o prolungato di cortisone. Sono stati inclusi anche tutti gli studi prospettici di coorte con >50 pazienti con trombocitopenia immune trattati con un corso breve o prolungato di cortisone.

La revisione sistematica non ha identificato studi pertinenti al quesito di interesse.

Nell'ambito della linea guida ASH 2019,¹ sono state pertanto proposte delle survey agli ematologi membri del Panel, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias e difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro. I risultati della survey sono i seguenti: nell'ultimo anno il numero di pazienti con nuova diagnosi di ITP trattati con una terapia steroidea inferiore o uguale a sei mesi è pari al 62% rispetto ad una terapia prolungata (15%). Gli outcomes sono risultati rispettivamente i seguenti: risposta a lungo termine 13% vs 40%; remissione 11% vs 27%; infezioni 0% vs 0%; episodi di sanguinamento maggiore 0% vs 0%. Negli ultimi 5 anni il numero di pazienti con nuova diagnosi di ITP trattati con una terapia steroidea di durata inferiore o uguale a sei mesi è pari al 63% rispetto ad una

terapia prolungata (36%). Le morti secondarie a ITP sono risultate pari allo 0% e 2% rispettivamente; le morti avvenute per tutte le cause sono risultate pari al 2% in entrambi i casi.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 5](#)

BENEFICI

Il panel ha espresso una bassa confidenza sui dati relativi alla survey riportata nelle LG ASH. Pertanto, anche basandosi sull'esperienza clinica, il panel ha ritenuto minimi i potenziali benefici di un'estensione del trattamento con corticosteroidi oltre le 8 settimane. Per la maggioranza dei pazienti 8 settimane costituiscono un tempo sufficiente per valutare l'ottenimento della remissione.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO NEL PAZIENTE

Il panel ha formulato una raccomandazione forte in considerazione dell'evidenza di alta qualità relativa ai potenziali effetti collaterali della prolungata terapia cortisonica (>8 settimane) in altre popolazioni di pazienti. Gli effetti collaterali considerati hanno incluso: ipertensione, iperglicemia, disturbi del sonno e dell'umore, epigastralgia, glaucoma, miopia e osteoporosi.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Il panel di queste LG ha giudicato poco praticabile una durata totale della terapia steroidea fino alla sospensione definitiva inferiore a 6 settimane, come suggerito dal panel americano, mentre ha ritenuto maggiormente fattibile una durata totale inferiore a 8 settimane. Infatti è generalmente raccomandato il mantenimento della dose di induzione per 3-4 settimane; inoltre nelle ultime settimane di tapering la dose di steroide è bassa e sono pertanto inferiori gli effetti non desiderati. Il panel ha considerato che le evidenze e il framework EtD relativo al quesito con durata della terapia steroidea minore o maggiore di 6 settimane non differiscono significativamente (ad eccezione della suddetta fattibilità) da quelle dello stesso quesito con un tempo soglia di 8 settimane; pertanto ha deciso di adottare l'evidence profile e le tabelle EtD modificando unicamente il testo del quesito e la raccomandazione corrispondente.

Non ci sono significativi costi aggiuntivi nel prolungamento della terapia corticosteroidica. Il panel ha valutato positivamente la fattibilità di un corso massimale di 8 settimane di terapia corticosteroidica e ha considerato la probabile non accettazione da parte del paziente degli eventuali effetti collaterali secondari ad un prolungamento della terapia.

CONCLUSIONI

In assenza di beneficio dimostrato derivante dal prolungamento del corso di terapia corticosteroidica e a fronte degli effetti collaterali, il panel considera che il bilancio di effetti positivi e negativi favorisca un corso breve di terapia corticosteroidica (<8 settimane) e giustifichi una forte raccomandazione basata su una qualità dell'evidenza molto bassa. Per i pazienti che necessitano di ulteriore terapia, il panel concorda nel preferire alternative rispetto alla continuazione del cortisonico ad alte dosi.

Desametasone versus Prednisone

QUESITO 6

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi, il trattamento corticosteroidico iniziale dovrebbe essere fatto con prednisone (0,5-2 mg/Kg/die) o desametasone (40 mg/die per 4 giorni)?

RACCOMANDAZIONE 6

In pazienti adulti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi, relativamente al tipo di cortisonico da utilizzare, il panel *suggerisce* l'utilizzo di prednisone (0,5-2 mg/Kg/die) o desametasone (40 mg/die per 4 giorni) (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze moderata).

NOTA: nel caso sia necessaria una rapida risalita della conta piastrinica, il desametasone potrebbe essere preferito al prednisone per la superiorità nella risposta a 7 giorni. In caso di mancata risposta iniziale allo steroide, è pratica comune considerare un trattamento in associazione con immunoglobuline ad alte dosi.

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – RACCOMANDAZIONE 6

(modificata nell'aggiornamento della LG)

DOSAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

La presente nota specifica le modalità di applicazione della Raccomandazione 6 e non costituisce un'indicazione di buona pratica clinica autonoma.

Nell'ambito dell'intervallo posologico previsto dalla Raccomandazione 6 (prednisone 0,5-2 mg/Kg/die), il dosaggio più comunemente impiegato e considerato in questa LG è pari a 1 mg/Kg/die per massimo 2-3 settimane, seguito da tapering e sospensione entro 8 settimane dall'inizio del trattamento.^{108,109}

In caso di trattamento con desametasone sono consigliati al massimo 3 cicli ad intervalli di 14 giorni alla dose di 40 mg/die x 4 giorni. Il desametasone può essere ridotto alla dose di 20 mg/die x 4 giorni in pazienti anziani.¹¹⁰

Il panel ha ritenuto di specificare quali siano il dosaggio e la schedula standard di trattamento per la terapia corticosteroidica per ridurre i rischi legati alla tossicità.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

Il panel ritiene che il monitoraggio della terapia corticosteroidica rappresenti una buona pratica.

Razionale dell'indicazione di buona pratica clinica. Beneficio netto: il monitoraggio consente di identificare precocemente le complicanze della terapia corticosteroidica, che sono frequenti e prevenibili. Perché una valutazione GRADE formale sarebbe inappropriata: il monitoraggio non è un intervento terapeutico confrontabile in uno studio randomizzato con un'alternativa definita. Collegamento con le prove indirette: prove indirette sull'incidenza degli effetti avversi della corticoterapia prolungata. Specificità dell'azione proposta: sorveglianza clinica e laboratoristica per le complicanze elencate per tutta la durata del trattamento.

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 delle seguenti complicanze: ipertensione, iperglicemia, disturbi del sonno e dell'umore, alterazioni dello stato mentale, epigastralgie, glaucoma, miopia, osteoporosi.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono state inclusi le revisioni sistematiche e gli studi randomizzati controllati che hanno comparato il desametasone con il prednisone nei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune.

Sono stati identificati 6 studi randomizzati controllati ed una revisione sistematica. 3 studi sono risultati informativi per la risposta ad 1 settimana. 3 studi sono risultati informativi per la risposta ad 1 mese. 5 studi sono risultati informativi per la risposta duratura, 4 studi per la remissione, 3 studi per l'incidenza di emorragia maggiore e nessun studio per la qualità della vita.

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati 2 ulteriori studi.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 6](#)

BENEFICI

I dati derivanti dagli studi randomizzati basati su alta certezza dell'evidenza hanno evidenziato una maggiore incidenza di risposta della conta piastrinica a 1 settimana con il desametasone rispetto al prednisone (RR 1.31; 95%CI 1.11-1.54).

Nonostante l'incidenza di remissione sia risultata maggiore nei pazienti trattati con desametasone (RR 2.96; 95%CI 1.03-8.45) il panel ha espresso una bassa confidenza nell'evidenza prodotta, sia per la variabilità della definizione di remissione adottata nei trials clinici, sia per l'eterogeneità delle dosi di corticosteroidi usate. Relativamente alla risposta a 1 mese, alla risposta duratura e all'emorragia maggiore non sono state evidenziate differenze tra i pazienti trattati con desametasone rispetto a quelli trattati con prednisone. Relativamente alla qualità di vita non è stata prodotta alcuna evidenza.

I risultati di 2 ulteriori studi ottenuti con l'aggiornamento della ricerca bibliografica sono riportati di seguito:

- Una metanalisi¹¹¹ ha analizzato l'uso di Desametasone o Prednisone come terapia iniziale della ITP: 8 RCT sono stati inclusi, per un totale di 704 pazienti con ITP acuta. Questa metanalisi comprendeva tutti i 6 studi inclusi nell'Evidence Profile e altri 2 studi in lingua cinese che annoveravano 152 pazienti.^{112,113} Tali studi avevano importanti limitazioni relativamente alla valutazione del risk of bias eseguita dagli autori: entrambi non riportavano dettagli relativi alla sequenza di randomizzazione o ad "allocation concealment"; entrambi non erano in cieco relativamente alla somministrazione dell'intervento o alla valutazione degli outcomes; inoltre per lo studio di Lee veniva segnalata la mancanza di dati di outcome e non si poteva accertare il rischio di "selective reporting". Per quanto riguarda i risultati principali, nessuna differenza significativa veniva riscontrata tra Desametasone o Prednisone per la risposta sostenuta ($Plt > 30 \times 10^9/L$ a 6 mesi): la stima combinata del rischio relativo (modello ad effetti fissi) da 7 studi era 1.13 (95%CI: 0.94 – 1.36); tuttavia quando si restringeva l'analisi del braccio Desametasone agli studi che avevano utilizzato una terapia prolungata (più di 1 ciclo DEX o corticosteroidi a scalare), la stima combinata del rischio relativo (modello ad

effetti fissi) da 4 studi era 1.82 (95%CI: 1.38 – 2.41). La risposta a 28 giorni ($\text{Plt} > 30 \times 10^9/\text{L}$) era maggiore con Desametasone (stima combinata del rischio relativo usando modello ad effetti fissi da 8 studi: 1.11, 95%CI: 1.01 – 1.22). Per quanto riguarda gli eventi avversi, non vi erano dati specifici per il grado per cui non si poteva procedere a una stima combinata dell'effetto.

- Uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto. La popolazione è rappresentata da pazienti adulti con ITP primaria di nuova diagnosi. L'intervento (Desametasone 40 mg/d P.O. per 4 giorni consecutivi, ogni 14 giorni per 3 cicli consecutivi) è stato somministrato a 54 pazienti e il comparatore (Prednisone 1 mg/Kg/d P.O. per 4 settimane consecutive, poi scalaggio entro 14 giorni) a 59 pazienti. Gli outcome riportati sono i seguenti:
 - Risposta entro 7 giorni: non riportata
 - Risposta entro 1 mese ($\geq 20 \times 10^9/\text{L}$: a 46 giorni per Desametasone, 42 giorni per Prednisone):
Desametasone 93.9% (46/49), Prednisone 78.6% (44/56); RR 3.5 (95%CI: 1.05 – 11.7, $p=0.028$)
 - Risposta duratura ($\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ a 222-226 giorni): Desametasone 59.0% (23/39), Prednisone 60.5% (26/43).
RR 0.88 (95%CI: 0.54 – 1.45, $p=0.62$)
 - Remissione, emorragia maggiore, qualità di vita: non riportati

Il panel ha ritenuto che i risultati dei nuovi studi non modifichino in maniera sostanziale le evidenze già incluse negli evidence profiles della LG ASH 2019 e pertanto, non essendo possibile inoltre una valutazione della qualità combinata delle evidenze, gli evidence profiles non sono stati aggiornati.

Il panel ha valutato come rilevante la stabilità della conta piastrinica ottenuta con il prednisone rispetto al desametasone. Inoltre, considerata la variabilità della durata della risposta iniziale dopo terapia con desametasone, il panel ha raccomandato uno stretto follow-up nei pazienti trattati con desametasone.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO SUL PAZIENTE

Il panel non ha assegnato priorità a nessun effetto collaterale. Seppur in assenza di prove dirette di evidenza, il panel ha considerato che il rischio di effetti collaterali è diverso in base alla dose e alla durata della terapia corticosteroidea, alle comorbidità e all'età del paziente. Specificatamente il panel ha espresso preoccupazione riguardo ai possibili effetti collaterali del desametasone sul tono dell'umore e sulle alterazioni del ritmo sonno-veglia.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Non sono emersi importanti dubbi relativamente ai valori dei pazienti. Il panel non ha rilevato criticità nell'implementazione della terapia secondaria all'accettazione della terapia o alla fattibilità della stessa. La differenza nel costo della terapia con i due diversi cortisonici è stata considerata modesta. Il panel ha anche evidenziato come la dose ottimale dei regimi cortisonici non sia stata ancora identificata.

CONCLUSIONI

Il panel ha concluso che esiste una moderata certezza dell'evidenza relativamente all'equivalenza dell'uso del desametasone o del prednisone e che il desametasone vada preferito nel caso sia necessaria una rapida risalita della conta piastrinica.

PRIORITÀ PER LA RICERCA

- Necessità di studi con dosi di corticosteroidi controllate che riportino la durata dell'esposizione al corticosteroide
- Analisi della differenza in variabilità della conta piastrinica in corso di trattamento con desametasone e prednisone.
- Analisi dell'entità e dell'impatto clinico degli effetti collaterali in corso di terapia corticosteroidea
- Analisi della qualità della vita e applicazione di outcomes standardizzati nei trials clinici randomizzati.
- Valutazione delle differenze di management nei pazienti con età >60 anni

Nota — terapia di combinazione in prima linea nella LG ASH 2026 e applicabilità nel contesto italiano

La LG ASH 2026 introduce una raccomandazione condizionale, basata su certezza bassa delle evidenze, a favore della combinazione di Rituximab e corticosteroidi (con o senza immunoglobuline) oppure di un agente trombopoietico e corticosteroidi (con o senza immunoglobuline), piuttosto che dei corticosteroidi da soli o dell'associazione di micofenolato mofetile e corticosteroidi, quale terapia iniziale dell'adulto con ITP primaria; la raccomandazione è espressamente limitata al Rituximab e ai suoi biosimilari ed è sostenuta principalmente da una maggiore risposta sostenuta libera da terapia a 6 e a 12 mesi, dalla riduzione della necessità di terapia di salvataggio e dal miglioramento di più dimensioni della qualità di vita.

Il panel osserva che tale opzione non è praticabile nel contesto italiano alle condizioni di rimborsabilità vigenti. Il Rituximab è prescrivibile e rimborsato per l'ITP esclusivamente ai sensi della legge 648/1996 a partire dalla seconda linea. Il micofenolato mofetile è autorizzato unicamente per la profilassi del rigetto nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di rene, cuore o fegato: il suo impiego nell'ITP è off-label e l'accesso è parimenti limitato alla malattia autoimmune non responsiva ai trattamenti convenzionali. Gli agenti trombopoietici sono rimborsati per i pazienti refrattari ad altri trattamenti. Nessuna delle combinazioni proposte dalla LG ASH 2026 risulta pertanto impiegabile come terapia iniziale in Italia.

Il panel non ha conseguentemente formulato un quesito sulla terapia di combinazione in prima linea e ha mantenuto invariate le raccomandazioni da 1 a 6. La questione è segnalata fra le priorità per il successivo aggiornamento della presente linea guida, subordinatamente all'evoluzione del quadro regolatorio.

Management dei pazienti adulti con trombocitopenia immune corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-non responsivi

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – APPLICABILITÀ
(inserita nell'aggiornamento della LG)

SCELTA DELLA TERAPIA NELLE LINEE SUCCESSIVE ALLA PRIMA

Considerando l'eterogeneità delle alternative terapeutiche relativamente alla modalità e alla durata di somministrazione, nella scelta della terapia di seconda linea vanno valutate attentamente la prescrivibilità e la rimborsabilità secondo normativa AIFA, le preferenze e le caratteristiche cliniche del paziente:

PRESCRIVIBILITÀ DEI FARMACI SECONDO NORMATIVA AIFA

Eltrombopag e Romiplostim sono indicati e rimborsati per il trattamento di pazienti adulti con ITP refrattari ad altri trattamenti.

Avatrombopag è indicato e rimborsato per il trattamento di pazienti adulti con ITP cronica refrattari ad altri trattamenti.

Rituximab è prescrivibile e rimborsato nell'ambito della legge 648 e quindi anche in presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014).

Fostamatinib è indicato e rimborsato per il trattamento di pazienti adulti con ITP cronica refrattari ad altri trattamenti.

Il panel ha ritenuto di riportare le indicazioni di prescrivibilità e rimborsabilità AIFA per facilitare l'appropriatezza prescrittiva e l'applicabilità delle terapie considerate. Le presenti informazioni costituiscono elemento di applicabilità e di implementazione e non un'indicazione di buona pratica clinica; sono richiamate nel capitolo «Applicabilità delle raccomandazioni». Fonte: AIFA, elenchi dei farmaci di classe A e H (<https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>); data di consultazione: 07/04/2026. Se ne raccomanda la verifica di aggiornamento alla data di pubblicazione della linea guida.

QUESITO 7 (inserito nell'aggiornamento della LG)

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con TPO-RAs, Rituximab, Fostamatinib o splenectomia?

NOTA. Le raccomandazioni seguenti e le relative indicazioni di buona pratica clinica sono formulate in osservanza alla normativa AIFA per la rimborsabilità dei farmaci in oggetto. Trattandosi di un aggiornamento condotto secondo l'approccio GRADE-ADOLOPMENT sulla LG ASH 2019, i vincoli di prescrivibilità e di rimborsabilità vigenti nel contesto italiano sono stati considerati all'interno dei domini dell'Evidence-to-Decision «Risorse richieste», «Equità», «Accettabilità» e «Fattibilità» e, in tale sede, concorrono alla determinazione della raccomandazione. Nelle sezioni GIUSTIFICAZIONE la provenienza di ciascun giudizio è indicata mediante le etichette [Evidenze], [Giudizio del panel] e [Contesto regolatorio]. Le condizioni di prescrivibilità e rimborsabilità sono richiamate nel capitolo «Applicabilità delle raccomandazioni», con indicazione della fonte e della data di consultazione.

RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune che necessitano di trattamento dopo la terapia iniziale con corticosteroidi, in quanto corticosteroide-dipendenti o non responsivi, il panel raccomanda il trattamento con un agente trombopoietico (raccomandazione forte, basata su certezza delle evidenze moderata).

Nei medesimi pazienti, il panel suggerisce il Rituximab quale alternativa nei casi in cui si intenda evitare un trattamento a lungo termine, ovvero in presenza di controindicazioni, intolleranza o impossibilità di accesso agli agenti trombopoietici (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze bassa).

Nei pazienti con trombocitopenia immune di durata superiore a 12 mesi, refrattari o con controindicazioni sia agli agenti trombopoietici sia al Rituximab, il panel suggerisce di considerare il Fostamatinib o la splenectomia in base alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE. Il Rituximab può risultare preferibile nei pazienti che attribuiscono valore all'evitare una terapia cronica, in quelli con controindicazioni o intolleranza agli agenti trombopoietici e in quelli che non possono accedervi; si richiama inoltre la considerazione clinica relativa alle donne di età inferiore ai 40 anni con intervallo diagnosi-terapia inferiore a 24 mesi, riportata di seguito. Fra gli agenti trombopoietici

autorizzati il panel non esprime una preferenza: si veda il Quesito 8. Nell'applicazione delle raccomandazioni il clinico considera le caratteristiche cliniche e le preferenze del paziente riguardo al tipo e alla durata della terapia. La presente nota non modifica la direzione né la forza delle raccomandazioni.

CONSIDERAZIONE CLINICA NON PRESCRITTIVA (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) (prove osservazionali, certezza molto bassa)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

Il panel considera il Rituximab un'opzione ragionevole di seconda linea in donne di età inferiore ai 40 anni e intervallo diagnosi-terapia < 24 mesi.^{85,86}

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune con diagnosi di durata <12 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e refrattari o con controindicazioni ai TPO-RAs, possono essere considerate la terapia con Rituximab o la terapia con IgEV, anche nell'ottica di raggiungere una finestra temporale in cui siano prescrittibili ulteriori opzioni terapeutiche.

Il panel è giunto a tali conclusioni considerando l'effetto delle differenze di genere sulla risposta al Rituximab riportata in uno studio retrospettivo e le opzioni terapeutiche disponibili nel restante gruppo di pazienti.^{85,86} La presente considerazione si fonda su prove osservazionali retrospettive e non comparative, di certezza molto bassa, e non ha carattere prescrittivo: essa identifica un sottogruppo nel quale il Rituximab rappresenta un'alternativa ragionevole e costituisce uno degli elementi che motivano la formulazione condizionale della Raccomandazione 7.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)

SCREENING EPATITE B IN PREVISIONE DI TERAPIA CON RITUXIMAB

In considerazione del rischio di epatite fulminante da riattivazione del virus dell'epatite B, il panel ritiene una buona pratica clinica effettuare lo screening dell'epatite B con determinazione dell'HBsAg e dell'anticorpo anti-HBc in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Rituximab.¹¹⁴

Razionale dell'indicazione di buona pratica clinica. Beneficio netto: la riattivazione del virus dell'epatite B in corso di rituximab può esitare in epatite fulminante; lo screening previene un danno grave a costo trascurabile. Perché una valutazione GRADE formale sarebbe inappropriata: nessuno studio randomizzato ha confrontato lo screening con l'assenza di screening, e un tale confronto non sarebbe eticamente proponibile. Collegamento con le prove indirette: raccomandazioni internazionali sulla profilassi della riattivazione di HBV nei pazienti trattati con anticorpi anti-CD20. Specificità dell'azione proposta: determinazione di HBsAg e anticorpo anti-HBc in tutti i pazienti prima dell'avvio della terapia con rituximab.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)
(inserita nell'aggiornamento della LG)

PREVENZIONE INFETTIVA NEL PAZIENTE CON ITP CANDIDATO A SPLENECTOMIA

Il paziente candidato alla splenectomia dovrebbe essere sottoposto alle vaccinazioni per germi capsulati possibilmente entro 2 settimane dall'intervento (vaccinazione anti-pneumococcica, anti-haemophilus influenzae, anti-meningococco B e tetravalente) e dovrebbe essere istruito alla gestione degli eventi febbrili post-splenectomia.

Il panel ha concordato di riferirsi, relativamente ai pazienti candidati a splenectomia, alle raccomandazioni per le vaccinazioni nei pazienti adulti con neoplasie ematologiche e nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia del febbraio 2019 (Tabella S1: Vaccinazioni nei pazienti candidati a splenectomia).¹¹⁵

Razionale dell'indicazione di buona pratica clinica. Beneficio netto: la profilassi vaccinale nel paziente asplenic previene infezioni invasive potenzialmente fatali; il beneficio netto è ampio e non controverso. Perché una valutazione GRADE formale sarebbe inappropriata: nessuno studio randomizzato ha confrontato la vaccinazione con l'assenza di vaccinazione in questa popolazione, e un tale confronto non sarebbe eticamente proponibile. Collegamento con le prove indirette: raccomandazioni vaccinali per il paziente asplenic e per il paziente con neoplasia ematologica, richiamate nel testo e in tabella. Specificità dell'azione proposta: esecuzione delle

vaccinazioni per germi capsulati entro le tempistiche indicate e istruzione del paziente alla gestione degli eventi febbrili post-splenectomia.

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – TEMPISTICA DELLA SPLENECTOMIA

È opportuno procrastinare l'eventuale intervento di splenectomia dopo 12 mesi dalla diagnosi di ITP per evitare i rischi a breve e lungo termine connessi all'intervento chirurgico, data la possibilità che alcuni pazienti ottengano una remissione spontanea entro detto periodo. Fonte dell'indicazione: LG ASH 2019, nota alla raccomandazione sulla terapia di seconda linea («If possible, splenectomy should be delayed for at least 1 year after diagnosis because of the potential for spontaneous remission in the first year»).

CONSIDERAZIONE CLINICA NON PRESCRITTIVA (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – ASPETTI PROCEDURALI DELLA SPLENECTOMIA

Gli elementi che seguono descrivono la pratica riportata in letteratura e non hanno carattere prescrittivo; le prove a supporto sono di natura osservazionale e di certezza non valutata formalmente.

La conta piastrinica ottimale per l'esecuzione della splenectomia si colloca intorno a 50.000/mm³ anche se l'intervento può essere eseguito con successo con livelli piastrinici <20.000/mm³ stante il rischio di una maggiore morbidità in termini di emorragia e complicanze post-chirurgiche.¹¹⁶

La laparoscopia è ritenuto l'approccio chirurgico standard alla splenectomia per la minore mortalità, il minor numero di complicanze chirurgiche e il minor numero di giorni di degenza ospedaliera rispetto alla laparotomia.¹¹⁷

La valutazione strumentale pre-operatoria per la ricerca di milze accessorie non è considerata indispensabile in quanto la visualizzazione anatomica in laparoscopia è generalmente adeguata allo scopo.^{118,119}

SINTESI DELL'EVIDENZA

Aggiornamento sulla base della LG ASH 2026

Nel corso del processo di valutazione della presente linea guida è stata pubblicata la LG ASH 2026,¹²⁰ aggiornamento mirato della LG ASH 2019 dedicato alla terapia iniziale e alla terapia successiva alla prima linea nell'adulto con ITP primaria, con

revisione sistematica della letteratura aggiornata al 19 luglio 2025. Il quesito relativo alla terapia successiva alla prima linea pone a confronto, mediante il framework GRADE per i confronti multipli, il micofenolato mofetile, gli agenti trombopoietici, gli anti-CD20, gli inibitori di SYK, gli inibitori di BTK e l'azatioprina, ciascuno verso lo standard of care costituito dai corticosteroidi con o senza immunoglobuline; la splenectomia non è compresa fra gli interventi posti a confronto ed è trattata esclusivamente mediante indicazioni di buona pratica clinica.

Coerentemente con l'approccio GRADE-ADOLOPMENT adottato sin dall'edizione 2021, il panel ha assunto le evidenze e i giudizi di certezza di tale quesito per gli interventi comuni ai due documenti — agenti trombopoietici, Rituximab e Fostamatinib — riportandoli nell'evidence profile in appendice, e ha conseguentemente rivisto la forza delle raccomandazioni del Quesito 7. Le stime relative alla splenectomia restano quelle prodotte dalla revisione sistematica del panel, non essendo tale intervento valutato dalla LG ASH 2026.

La LG ASH 2026 ordina le opzioni successive alla prima linea nella sequenza: agenti trombopoietici, Rituximab, inibitori di BTK o micofenolato mofetile o inibitori di SYK, azatioprina; quest'ultima è deprioritizzata per un rapporto fra benefici e danni giudicato sfavorevole. Tale ordinamento è coerente con quello adottato nella presente linea guida per gli interventi disponibili e rimborsati nel contesto italiano. Le evidenze relative agli inibitori di BTK, al micofenolato mofetile e all'azatioprina, non oggetto di raccomandazione nella presente linea guida, sono riportate a fini documentali nella tabella in appendice.

Sono stati inclusi tutti gli studi randomizzati controllati e gli studi osservazionali con gruppo di controllo. Data la scarsità degli studi randomizzati sono stati inclusi anche tutti gli studi prospettici di coorte con >50 pazienti con trombocitopenia immune trattati con splenectomia, TPO-mimetici e Rituximab. In assenza di studi prospettici, solo per la splenectomia sono stati inclusi una revisione sistematica del 2004 e tutti gli studi retrospettivi con >100 pazienti pubblicati dopo il 2004. In conseguenza della mancata identificazione di studi randomizzati controllati che abbiano comparato direttamente tra di loro TPO mimetici, splenectomia e Rituximab, i bracci di terapia corrispondente rappresentano di conseguenza differenti popolazioni di pazienti.

SPLENECTOMIA

Oltre agli studi riportati nella tabella delle evidenze, è stato inoltre considerato uno studio retrospettivo il cui obiettivo principale era determinare se la splenectomia fosse efficace in particolare per i pazienti che non rispondono ai TPO-RA o Rituximab.¹²¹ Lo stato di risposta è stato definito secondo criteri internazionali. Sono stati inclusi 185 pazienti, 100 (54,1%) e 135 (73,0%) dei quali avevano ricevuto TPO-RA e/o rituximab prima della splenectomia. Il follow-up mediano dopo la splenectomia è stato di 39,2 mesi [16,5-63,0]. Complessivamente, 144 pazienti (77,8%) hanno avuto una risposta iniziale e 23 (12,4%) hanno avuto

una ricaduta durante il follow-up, per una risposta sostenuta complessiva del 65,4%, simile a quella osservata nell'era pre-TPO-RA. Tra i pazienti che hanno ricevuto almeno un TPO-RA o rituximab prima della splenectomia, 92/151 (60,9%) hanno avuto una risposta sostenuta. Sei pazienti su 13 (46%) con precedente mancata risposta sia ai TPO-RA che al rituximab hanno avuto una risposta sostenuta alla splenectomia. Tra i pazienti con recidiva dopo splenectomia, 13/21 (61,2%) hanno risposto a un TPO-RA che non aveva funzionato prima della splenectomia.

TPO MIMETICI

Si veda la “Sintesi delle evidenze” del Quesito 8.

RITUXIMAB

Riguardo al Rituximab sono stati identificati i seguenti studi: 2 studi randomizzati (Rituximab verso un comparatore diverso dalla splenectomia o dai TPO mimetici), 2 studi di fase 2 a braccio singolo, 1 studio prospettico, 1 studio prospettico di registro.

Sono disponibili i risultati di 3 revisioni sistematiche che includono network meta-analysis confrontando i risultati di RCT relativamente ai trattamenti per ITP persistente e cronica in pazienti ricaduti o refrattari e che riportano un confronto indiretto tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab.^{122,123,124}

FOSTAMATINIB

2 studi multicentrici, paralleli randomizzati in doppio cieco di fase 3 hanno comparato Fostamatinib con placebo in pazienti adulti trattati in precedenza con almeno una linea di terapia con ITP persistente/cronica (mediana di 3 trattamenti). Nell'analisi combinata dei 2 studi il tasso di risposta globale (conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ entro 12 settimane di trattamento) è stato del 43% per i pazienti trattati con fostamatinib e il TTR mediano è stato di 15 giorni. Il 18% dei pazienti trattati con fostamatinib ha ottenuto una risposta stabile (conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ in almeno 4 delle 6 visite bisettimanali durante le settimane da 14 a 24). Uno studio di follow-up esteso ha dimostrato un tasso di risposta duraturo del 44% nei pazienti in terapia di mantenimento con fostamatinib per una mediana di ≥ 28 mesi. Gli eventi avversi più comunemente osservati comprendono diarrea, ipertensione, nausea ed elevazione delle transaminasi, che sono generalmente di grado lieve o moderato e possono essere osservati fino al 30% dei pazienti.

BENEFICI

I tassi di risposta a 1 mese per splenectomia, TPO-mimetici, Rituximab e Fostamatinib sono risultati rispettivamente pari a 86.7%, 65.7%, 62.1% e 42.6%.

In comparazione con i TPO-mimetici e la splenectomia, i tassi di risposta duratura con Rituximab e Fostamatinib appaiono inferiori (rispettivamente 63.2% e 53.0% vs 39.4% e 17.8%). In comparazione con Rituximab la splenectomia sembra associata a maggior tasso di remissione (68,8% vs 23,5%). Non si evidenziano chiare differenze relativamente all'emorragia maggiore nei pazienti trattati con splenectomia, TPO mimetici, Rituximab e Fostamatinib (rispettivamente 4.6%, 3.5%, 2.2%, 8.9%). In conseguenza dell'assenza di confronti diretti, le misure dell'effetto di tali outcome e le relative comparazioni devono essere interpretate con cautela dato che i bracci di terapia corrispondente rappresentano differenti popolazioni di pazienti.

I risultati di 3 nuove revisioni sistematiche disponibili possono essere riassunti come di seguito:^{122,123,124}

- Risposta globale: secondo una RS con NMA, Eltrombopag e Romiplostim sono significativamente superiori a placebo, mentre Rituximab non è significativamente superiore a placebo. Secondo 2 RS con NMA, Eltrombopag e Romiplostim sono superiori a Rituximab, mentre secondo una RS con NMA Eltrombopag è significativamente superiore a Rituximab mentre Romiplostim non è significativamente superiore a Rituximab.
- Emorragie: in 1 RS con NMA non sono state riscontrate differenze significative tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab; in 1 RS con NMA il confronto tramite SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) ha mostrato che Rituximab aveva il rischio inferiore, seguito da eltrombopag e romiplostin.
- Eventi avversi: nelle 3 RS con NMA considerate non è stata riscontrata una differenza significativa tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab.

Il panel ha ritenuto che i risultati dei nuovi studi non modificano in maniera sostanziale le evidenze già incluse negli evidence profiles della LG ASH 2019 e pertanto le stime già riportate non sono state sostituite; alle righe dell'evidence profile alimentate da revisioni sistematiche con network meta-analysis sono stati applicati i criteri GRADE per la valutazione della certezza dei confronti indiretti, con esplicitazione in nota dei motivi di declassamento.

Basandosi sulla maggior durata di risposta ottenuta dopo terapia con splenectomia e TPO mimetici il panel ha giudicato che queste due modalità terapeutiche generino moderati maggiori effetti desiderabili rispetto a Rituximab e Fostamatinib.

La certezza dell'evidenza delle stime è complessivamente molto bassa per l'assenza di studi controllati randomizzati che abbiano confrontato direttamente le varie modalità terapeutiche, per l'imprecisione delle stime e per la necessità di trattamento continuativo per i TPO-mimetici. Tuttavia, relativamente alla confidenza sugli effetti desiderati a favore di TPO-mimetici e splenectomia vs Rituximab e Fostamatinib (giudicati moderati in considerazione della maggior frequenza di risposta duratura

e remissione), in base all'esperienza clinica, il panel ritiene improbabile che tale confidenza possa venire alterata da nuove evidenze: di conseguenza, per tale aspetto, il correlato oggettivo della qualità delle prove dovrebbe essere considerato moderato.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO SUL PAZIENTE

Il panel ha assegnato priorità ai seguenti effetti collaterali: infezioni, trombosi, complicanze chirurgiche.

Le infezioni sono risultate pari al 10%, 6.9% e 3.7% dei pazienti trattati rispettivamente con splenectomia, TPO mimetici e Rituximab (non disponibili dati relativamente a Fostamatinib).

Gli eventi tromboembolici sono stati osservati in percentuale simile nei pazienti trattati con splenectomia, TPO mimetici e Rituximab (rispettivamente 2.4%, 2.5% e 2.2% con Rituximab), mentre nessun caso è stato riportato con Fostamatinib. Il panel ha considerato che queste complicanze sono state identificate a fronte di una diversa durata di follow-up dei vari studi.

Complicanze chirurgiche sono state identificate nel 12.8% dei pazienti trattati con splenectomia. Il panel ha giudicato che la splenectomia ha maggiori moderati effetti indesiderabili in più rispetto alle altre opzioni terapeutiche, essenzialmente per il rischio chirurgico associato alla splenectomia.

Il panel ha considerato che i pazienti abbiano un rischio significativamente diverso di avere effetti indesiderabili paragonando il trattamento con TPO mimetici e Fostamatinib (che richiedono una terapia cronica), la splenectomia (che conferisce un rischio di complicanze a lungo termine che potrebbe declinare nel tempo) e Rituximab (che ha una durata limitata di esposizione agli effetti indesiderabili). Basandosi su queste considerazioni il panel non ha espresso un giudizio sugli effetti indesiderabili dei 4 approcci terapeutici in quanto possono variare significativamente in base ai valori del paziente.

Complessivamente la certezza nella stima di questi effetti è molto bassa per l'assenza di studi randomizzati e per l'imprecisione delle stime.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Il panel ha giudicato che mentre i costi della terapia con TPO mimetici e Fostamatinib sono maggiori dei costi della splenectomia, quelli tra la terapia con Rituximab e la splenectomia sono abbastanza simili.

Il panel ha in definitiva concordato che, accanto alle caratteristiche cliniche del paziente, anche i valori e le preferenze dello stesso sono elementi importanti nella scelta dell'approccio terapeutico. I pazienti che preferiscono evitare l'intervento chirurgico potrebbero optare per i TPO-mimetici, Fostamatinib o Rituximab mentre quelli che preferiscono a priori evitare il rischio di assunzione cronica di farmaci potrebbero optare per la splenectomia o il Rituximab. I pazienti che preferiscono avere una risposta duratura potrebbero preferire la splenectomia (se non accettano la necessità di una terapia cronica) o i TPO mimetici (se accettano un farmaco da assumere cronicamente). Infine il panel ha considerato che la durata della trombocitopenia immune potrebbe influenzare il processo decisionale nel singolo paziente.

CONCLUSIONI

ORIGINE E NATURA DELLA SOGLIA DEI 12 MESI

La soglia dei 12 mesi impiegata nel presente quesito non costituisce una stratificazione delle evidenze né il risultato di un'analisi per sottogruppi: nessuno degli studi inclusi riporta i risultati stratificati per durata di malattia e, nella letteratura anteriore al consenso dell'International Working Group del 2009, la definizione di ITP cronica è disomogenea quanto a soglia adottata (3, 6 o 12 mesi) e a momento di decorrenza (diagnosi o prima linea di terapia); una stratificazione delle stime di effetto secondo tale asse non sarebbe pertanto tecnicamente eseguibile.

A seguito dell'adozione delle evidenze della LG ASH 2026, la soglia dei 12 mesi non interviene più nella determinazione della direzione e della forza delle raccomandazioni sulla terapia successiva alla prima linea, che si applicano all'intera popolazione dei pazienti che necessitano di trattamento dopo i corticosteroidi. Essa conserva tre funzioni circoscritte e distinte: la tempistica della splenectomia, che è opportuno differire di almeno 12 mesi dalla diagnosi per la possibilità di remissione spontanea, in coerenza con la corrispondente indicazione di buona pratica clinica della LG ASH 2026; la prescrivibilità dell'avatrombopag, la cui rimborsabilità è limitata ai pazienti con ITP di durata superiore a 12 mesi; e la prescrivibilità del Fostamatinib, indicato e rimborsato nell'ITP cronica refrattaria ad altri trattamenti. La definizione dell'International Working Group³⁰ colloca a 12 mesi il confine fra ITP persistente e ITP cronica.

Ne consegue che nei pazienti con durata di malattia inferiore a 12 mesi la splenectomia è da differire e né l'avatrombopag né il Fostamatinib sono prescrivibili, mentre restano disponibili gli altri agenti trombopoietici e il Rituximab; nei pazienti con durata superiore a 12 mesi il ventaglio delle opzioni è completo.

Il panel ha concluso che nella pratica clinica non esiste una singola seconda linea ottimale per tutti i pazienti affetti da trombocitopenia immune. Il trattamento dovrebbe essere individualizzato in base alla durata della malattia, alla frequenza delle emorragie che necessitano di ospedalizzazione o di terapia anti-emorragica, alle comorbidità, all'età del paziente, all'aderenza alla terapia, ai costi di supporto medici e sociali, ai valori e alle preferenze dei pazienti, ai costi e alla disponibilità delle opzioni terapeutiche.

Il panel ha considerato che sarebbe in generale auspicabile dilazionare la splenectomia dopo il primo anno dalla diagnosi di trombocitopenia immune per la possibilità teorica di ottenere una remissione spontanea entro questo lasso di tempo. Pertanto, valutata tale considerazione e la maggior durata della risposta ottenibile con i TPO-mimetici rispetto alle altre opzioni non chirurgiche, per i pazienti che necessitano di trattamento dopo i corticosteroidi il panel ha formulato una raccomandazione forte a favore degli agenti trombopoietici e una raccomandazione condizionale a favore del Rituximab quale alternativa. Peraltro il Rituximab potrebbe essere preferito nei pazienti che preferiscono evitare un trattamento a lungo termine o nelle donne con meno di 40 anni di età e con durata della malattia inferiore a 24 mesi o nei pazienti con controindicazioni ai TPO-mimetici.

Per i pazienti con durata della malattia > 12 mesi il panel ha considerato che la splenectomia, i TPO mimetici, il Rituximab e il Fostamatinib costituiscono tutte delle valide opzioni terapeutiche.

GIUSTIFICAZIONE

A seguito della pubblicazione della LG ASH 2026 il panel ha adottato, secondo l'approccio GRADE-ADOLOPMENT già impiegato per la presente linea guida, l'evidence profile del quesito corrispondente (trattamento dei pazienti che necessitano di terapia dopo i corticosteroidi con o senza immunoglobuline). La certezza delle evidenze è moderata per gli agenti trombopoietici — determinata sugli esiti critici risposta duratura a 6 e a 12 mesi e necessità di terapia di salvataggio — bassa per il Rituximab e molto bassa per il Fostamatinib. Su questa base il panel formula una raccomandazione forte a favore degli agenti trombopoietici e una raccomandazione condizionale a favore del Rituximab quale alternativa. I criteri che sostengono le raccomandazioni sono di seguito riportati, ciascuno con l'indicazione della provenienza del giudizio.

- Entità ampia degli effetti desiderabili degli agenti trombopoietici: maggiore risposta duratura a 6 mesi (OR 11.57, IC 95% 2.90 a 46.10 nel confronto indiretto) e a 12 mesi (OR 3.29, IC 95% 1.65 a 6.57), riduzione della necessità di terapia di salvataggio (OR 0.18, IC 95% 0.07 a 0.47), risposta sostenuta libera da terapia nel 30% dei pazienti a 6 mesi e nel 27% a 12 mesi, con miglioramento di più dimensioni della qualità di vita.

- Entità contenuta degli effetti indesiderabili: il segnale su infezioni (OR 2.43, IC 95% 0.49 a 12.05) e trombosi (OR 1.48, IC 95% 0.29 a 7.51) è impreciso e compatibile con l'assenza di effetto; gli effetti indesiderabili sono stati giudicati di entità piccola, determinati principalmente dal rischio trombotico, cui si aggiungono le restrizioni dietetiche di eltrombopag e la somministrazione settimanale di romiplostim.
- Giudizio del panel per TPO-mimetici: Il bilancio fra effetti desiderabili ampi ed effetti indesiderabili piccoli è stato giudicato tale da superare i costi elevati e la probabile riduzione dell'equità associati a questa classe di farmaci, anche in considerazione del fatto che una quota di pazienti perviene a una risposta sostenuta libera da terapia. Il criterio operativo della raccomandazione forte — che la quasi totalità dei pazienti adeguatamente informati si comporti secondo quanto raccomandato — è stato ritenuto soddisfatto.
- Giudizio del panel per Rituximab: La raccomandazione a favore del Rituximab è condizionale in quanto gli effetti desiderabili sono di entità piccola e la certezza delle evidenze è bassa, e in quanto la sua preferibilità dipende dai valori e dalle preferenze del singolo paziente: in particolare dalla volontà di evitare una terapia cronica e, per il sottogruppo delle donne di età inferiore ai 40 anni con intervallo diagnosi-terapia inferiore a 24 mesi, dalle considerazioni riportate nella relativa considerazione clinica.
- Contesto regolatorio: Tutti gli agenti trombopoietici autorizzati in Italia sono rimborsati per il trattamento dell'ITP nei pazienti refrattari ad altri trattamenti; per l'avatrombopag la rimborsabilità è limitata all'ITP di durata superiore a 12 mesi. Il Rituximab è prescrivibile e rimborsato ai sensi della legge 648/1996 a partire dalla seconda linea. Tali vincoli non modificano la direzione e la forza delle raccomandazioni, che riguardano opzioni tutte accessibili nel contesto italiano.

PRIORITÀ PER LA RICERCA

- Ottenere dati sulla possibilità di mantenere conte piastriniche clinicamente accettabili dopo sospensione dei TPO mimetici.
- Definire predittori della risposta a Rituximab.
- Sviluppare modelli di ricerca per comprendere, valutare e supportare il processo condiviso di decision-making basato sui valori e le preferenze dei pazienti.

QUESITO 8 *(inserito nell'aggiornamento della LG)*

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune candidati a TPO mimetici, è preferibile il trattamento con eltrombopag, romiplostim o avatrombopag?

RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune candidati a TPO mimetici, il panel suggerisce la scelta del TPO-mimetico (eltrombopag, romiplostim, avatrombopag*) in base alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente (*raccomandazione condizionale per tutti gli interventi, basata su certezza delle evidenze molto bassa*).

*Avatrombopag è rimborsato per pazienti con ITP di durata >12 mesi

SINTESI DELL'EVIDENZA

Sono stati inclusi le revisioni sistematiche e gli studi randomizzati controllati che hanno comparato eltrombopag, avatrombopag e romiplostim nei pazienti adulti con trombocitopenia immune. Non essendo stati identificati studi che abbiano comparato direttamente i 3 farmaci in questa popolazione di pazienti, gli studi inclusi con eltrombopag, avatrombopag e romiplostim rappresentano differenti popolazioni di pazienti.

Nella LG ASH 2019 era disponibile una revisione sistematica con relativo aggiornamento che ha comparato indirettamente eltrombopag e romiplostim relativamente alla risposta duratura.^{125,126} Un'altra revisione sistematica che ha comparato eltrombopag verso placebo e romiplostim verso placebo è risultata informativa per gli outcomes di emorragia maggiore e riduzione o sospensione della terapia corticosteroidica.¹²⁷

Rispetto alla LG ASH è emersa una nuova revisione sistematica¹²⁸ che presenta una metanalisi con confronto indiretto tra Eltrombopag o Romiplostin per il trattamento della ITP primaria. Rispetto alla revisione sistematica e metanalisi con confronto indiretto già riportata nell'evidence profile, sono inclusi 9 RCT per un totale di 786 pazienti. Otto dei 9 RCT erano già stati valutati nel lavoro di Cooper et al., ma 4 erano stati esclusi perché relativi a un trattamento con TPO-RA di 6 settimane, inferiore al criterio di inclusione della revisione sistematica (24 settimane); un ulteriore RCT relativo a Romiplostin era stato escluso (non rispettati criteri di inclusione). Un ulteriore RCT pubblicato nel 2016 è stato incluso nella revisione sistematica di Zhang et al.: esso prevede un trattamento in doppio cieco con Eltrombopag 25 mg/die per 8 settimane confrontato con placebo. Inoltre, si rileva che nella revisione sistematica di Zhang et al., gli endpoint valutati differiscono da quelli considerati nel quesito.

Rispetto alla precedente versione della presente LG è ora disponibile un nuovo TPO-RA, avatrombopag. Nello studio di riferimento,¹²⁹ sono stati randomizzati 49 pazienti con ITP cronica e conta piastrinica <30.000/uL: avatrombopag (N = 32) al dosaggio di 20 mg al giorno, rispetto a placebo (N = 17), ha determinato una maggiore durata della conta piastrinica $\geq 50.000/uL$ sostenuta (mediana di settimane cumulative di risposta piastrinica rispettivamente 12.4 vs. 0; $p < 0.0001$). Si è registrato un

tasso di abbandono molto elevato, attribuito alla mancanza di una risposta alla conta piastrinica, soprattutto nel gruppo placebo, in cui solo uno dei 17 pazienti ha completato l'intero studio. Al giorno 8, è stato inoltre osservato un tasso di risposta piastrinica maggiore nei pazienti trattati con avatrombopag rispetto al placebo (65.6% vs. 0%; $P < 0.0001$), e anche l'uso di farmaci concomitanti per l'ITP è stato ridotto tra i pazienti che ricevevano avatrombopag. Il profilo di sicurezza di avatrombopag è stato coerente con gli studi di Fase 2; gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea e confusione.

A compendio dell'aggiornamento bibliografico sono state considerate 2 ulteriori metanalisi e 3 network metanalisi riguardanti i 3 TPO-RA attualmente prescrivibili in Italia. I 5 studi differiscono nei criteri di arruolamento e negli endpoints. La SR di Birocchi et al.¹³⁰ ha incluso pazienti pediatrici ed adulti arruolati in 16 trials randomizzati e 19 studi di coorte e trattati in seconda linea con Avatrombopag, Eltrombopag e Romiplostim. L'endpoint primario era rappresentato dalla risk ratio del fallimento terapeutico ($Plt < 30.000/mm^3$; incremento della conta piastrinica inferiore a due volte il livello basale in due misurazioni consecutive; emorragia o necessità di terapia aggiuntiva), da emorragia clinicamente rilevante (WHO grado 2 o superiore), dalla risposta piastrinica ($Plt > 50.000/mm^3$ dopo la sospensione del TPO-RA (generalmente intesa come intervallo di 24 settimane dalla sospensione del TPO-RA)). Nella metanalisi sono stati inclusi 9 trials incentrati su Eltrombopag e Romiplostim già presenti nella SR di Zhang e due ulteriori trials relativi ad Avatrombopag. Pur considerando che complessivamente i TPO-RA sono risultati statisticamente superiori rispetto al braccio di controllo nel ridurre le emorragie clinicamente significative e nell'aumentare la conta piastrinica, la popolazione pediatrica e adulta facente parte dello studio e l'assenza di confronti diretti tra i vari TPO-Ras non permette ulteriori conclusioni.

La seconda metanalisi¹³¹ ha preso in considerazione 6 trials registrativi riguardanti la terapia mirata con Avatrombopag, Eltrombopag, Romiplostim e Fostamatinib. L'endpoint primario era rappresentato dalla risposta piastrinica ($> 50.000/mm^3$), dalle emorragie maggiori e minori e dalla sopravvivenza.

Le terapie mirate sono state associate a una significativa riduzione delle probabilità di sanguinamento maggiore (OR 0.43; CI95%: 0.21-0.91, valore $p = 0.01$), dato che riflette una riduzione del rischio assoluto di 3.99%. Anche le probabilità di sanguinamento minore sono risultate significativamente più basse nei pazienti randomizzati a terapie mirate per l'ITP (OR 0.66, CI95%: 0.45-0.97, $p = 0.04$), dato che riflette una riduzione del rischio assoluto pari a 8.01%. I pazienti randomizzati a ricevere terapie mirate per l'ITP avevano maggiori probabilità di risposta piastrinica ai tempi prestabiliti rispetto al placebo (OR 8.29, CI95%: 5.59-12.29). Un'analisi di sensibilità che esclude il nuovo TKI, fostamatinib, ha mostrato risultati comparabili a quelli

dell'analisi primaria. Data l'assenza di confronti diretti tra i vari TPO-RA anche questa metanalisi non permette ulteriori conclusioni sull'efficacia relativa dei vari TPO-RA.

La prima network metanalisi¹³² (non sponsorizzata) ha incluso tredici studi randomizzati (1202 pazienti) valutati per l'endpoint primario della risposta piastrinica (definita come una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ al termine del trattamento senza terapia di salvataggio). Gli autori concludevano che in base ai risultati, romiplostim sembra essere il trattamento più adatto in termini di risposta piastrinica, seguito da avatrombopag, eltrombopag, fostamatinib e rituximab. Avatrombopag ha mostrato risultati più soddisfacenti rispetto a romiplostim, eltrombopag e rituximab in termini di risposta precoce della conta piastrinica. I profili di eventi avversi gravi sono risultati simili in tutti i bracci di trattamento.

Una seconda network metanalisi¹³³ (non sponsorizzata) ha incluso 20 trials clinici comprendendo nell'analisi 5 TPO-RAs (Avatrombopag, Eltrombopag, Romiplostim, Lusutrombopag e rh-TPO). L'endpoint primario era rappresentato dalla risposta piastrinica (short term endpoint) definita come il raggiungimento di una conta $>30.000/mm^3$ o $>50.000/mm^3$ in assenza di ulteriore terapia di salvataggio. Avatrombopag ha mostrato la migliore risposta piastrinica rispetto a placebo e agli altri TPO-RA.

La terza network metanalisi¹³⁴ (sponsorizzata) ha comparato Avatrombopag verso Eltrombopag, Romiplostim e Fostamatinib analizzando 7 trials randomizzati e valutando gli endpoint di risposta piastrinica duratura, necessità di terapia di salvataggio, riduzione nell'uso di terapia concomitante, incidenza di eventi avversi WHO grado 2-4, emorragie e altri eventi avversi. Gli autori concludevano che rispetto al placebo, avatrombopag è associato a miglioramenti statisticamente significativi nella risposta piastrinica duratura, nella riduzione dell'uso di farmaci concomitanti per l'ITP e nell'incidenza di eventi emorragici. Differenze statisticamente significative rispetto al placebo sono state osservate nella risposta piastrinica duratura e nella necessità di terapia di salvataggio con eltrombopag, romiplostim e fostamatinib; nella riduzione dell'uso di farmaci concomitanti per la ITP con eltrombopag e romiplostim; nell'incidenza di evento emorragici con fostamatinib; nell'incidenza di eventi emorragici di grado 2-4 WHO con romiplostim e fostamatinib. Non sono state osservate differenze statisticamente significative in altri eventi avversi. Avatrombopag è stato associato con un'incidenza statisticamente significativa di minori eventi emorragici rispetto a eltrombopag (IRR 0.38 [95%CrI: 0.19 – 0.75]) e romiplostim (IRR 0.38 [95%CrI: 0.17 – 0.86]); non sono state osservate altre differenze tra i trattamenti.

Non è stato identificato alcun studio riguardo all'outcome qualità della vita.

BENEFICI

Nella revisione sistematica con metanalisi di Cooper,^{125,126} l'incidenza dell'outcome risposta duratura è stata valutata indirettamente tra eltrombopag e romiplostim. (OR=0.20; 95%CI 0.01-2.13). Data l'assenza di comparazione diretta non è stato possibile stimare misure di effetto relativo per altri outcome nel confronto Eltrombopag – Romiplostim né per nessun outcome tra le 3 opzioni terapeutiche. Nelle altre metanalisi e NMA riportate i risultati degli esiti confrontabili non differiscono in maniera; in particolare gli autori concludono che Eltrombopag e Romiplostin sembrano equivalenti relativamente all'efficacia e alla sicurezza nel trattamento della ITP negli adulti. La differenza negli effetti desiderabili tra i 3 farmaci è stata quindi giudicata modesta.

EFFETTI COLLATERALI E IMPATTO SUL PAZIENTE

Il panel non ha assegnato priorità a nessun effetto collaterale. Il panel ha considerato che la differenza negli effetti collaterali sia minima. La transaminite associata alla terapia con eltrombopag è stata giudicata di lieve entità e reversibile nella maggior parte dei casi e non ha influenzato quindi il giudizio del panel.

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha ritenuto che i risultati dei nuovi studi non modificano in maniera sostanziale le evidenze già incluse negli evidence profiles della LG ASH 2019 per quanto riguarda il confronto tra Eltrombopag e Romiplostim; inoltre, anche Avatrombopag non differisce sostanzialmente dagli altri 2 TPO-RA. Tale posizione è supportata anche dalla recente revisione della letteratura del periodo 2017-2022 operata dal gruppo di esperti della LG ASH che conferma la precedente raccomandazione dei TPO-RA con l'aggiunta di Avatrombopag, valorizzandone la classe farmacologica di appartenenza e non pronunciandosi su un particolare TPO-RA. La LG ASH 2026 conferma tale impostazione: ai fini dei confronti essa tratta tutti gli agenti trombopoietici (avatrombopag, eltrombopag, hetrombopag, romiplostim e trombopoietina umana ricombinante) come intercambiabili, non esprime una preferenza per un singolo agente e indica che può essere impiegato qualunque agente trombopoietico autorizzato alla dose iniziale standard, con durata del trattamento guidata dalla risposta clinica, dalla tossicità e dalla stabilità della conta piastrinica.

Stante la bassa certezza delle evidenze (assenza di confronti indiretti), non emergono significative differenze nei vari domini dell'EtD per le 3 opzioni terapeutiche valutate. Considerata pertanto l'equivalenza attesa degli effetti, il panel ha ritenuto di non esprimere una raccomandazione preferenziale a favore o a sfavore di uno o più degli interventi considerati; riconosciuta quindi la variabilità nelle preferenze, ritiene auspicabile che la scelta del farmaco sia influenzata dalle caratteristiche cliniche e dalle preferenze del paziente riguardo alla modalità di somministrazione. A questo riguardo, a differenza di Avatrombopag, la cui assunzione è raccomandata con il cibo, eltrombopag è un farmaco somministrato per via orale che richiede di essere assunto a distanza dai pasti e dall'assunzione di cationi polivalenti e calcio. Di contro il romiplostim richiede una iniezione sottocutanea settimanale, per cui tuttavia è previsto in RCP un pacchetto di formazione per l'autosomministrazione a domicilio.

PRIORITÀ PER LA RICERCA

- Necessità di studi di comparazione diretta tra i TPO mimetici

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – ISTRUZIONI DI UTILIZZO (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

DOSAGGIO TPO-RA

I TPO-RA vanno impiegati alla minima dose necessaria per raggiungere e mantenere una conta piastrinica adeguata a prevenire episodi emorragici severi. In caso di risposta insufficiente, la regola di sospensione dopo quattro settimane di trattamento alla dose massima raccomandata è riportata nel rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.^{135,136,137}

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DEL TPO-RA

Le modalità di somministrazione dei TPO-RA sono quelle riportate nel rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, di seguito richiamate a fini di implementazione.

Avatrombopag ¹³⁶	assunto una volta al giorno con il cibo, ha una buona biodisponibilità.
Eltrombopag ^{137,138}	assunto una volta al giorno a stomaco vuoto, senza alcuna assunzione di cibo nelle due ore precedenti o successive e senza latticini (con un elevato apporto di calcio o ferro) nelle quattro ore precedenti o successive.
Romiplostim ¹³⁹	somministrato come iniezione sottocutanea una volta alla settimana.

CONSIDERAZIONE CLINICA NON PRESCRITTIVA (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) (studi osservazionali e consenso di esperti)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

PASSAGGIO A TPO-RA ALTERNATIVO IN CASO DI NON RISPOSTA A TPO-RA INIZIALE

In caso di mancata risposta piastrinica a un TPO-mimetico può essere considerato l'utilizzo di un TPO-mimetico alternativo alla dose massimale, in caso di tossicità o di preferenza del paziente.^{140, 141}

I dati della letteratura suggeriscono che il passaggio da un TPO-RA ad un altro può influenzare positivamente la risposta e la tollerabilità. Cinque studi retrospettivi,^{142, 143, 144, 145, 146} uno studio osservazionale,¹⁴⁷ e un expert consensus¹⁴⁸ sono stati reperiti dalla letteratura per fornire prove dei possibili effetti benefici del passaggio a un TPO-RA alternativo. Le prove a supporto sono costituite da studi osservazionali e dal consenso di esperti: il beneficio netto dello switch non è quantificabile con le evidenze disponibili e la presente considerazione non ha carattere prescrittivo.

PROTOCOLLO CONSENSUALE NON PRESCRITTIVO (evidenze limitate; consenso del panel)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

PROGRAMMA DI SOSPENSIONE DEL TPO-RA

A pazienti selezionati può essere offerto un programma di graduale riduzione e sospensione del TPO-RA.

L'evidenza disponibile è basata su vari prospettici con Romiplostim ed Eltrombopag, sull'opinione di esperti e real-world evidence. Per quanto riguarda le modalità di esecuzione del dose tapering, il panel è stato concorde nell'adottare le raccomandazioni di consenso emerse da un panel italiano di esperti.¹⁴⁹

Il presente protocollo è fondato su evidenze limitate — studi prospettici di piccole dimensioni, opinione di esperti e real-world evidence — e sul consenso del panel. La sospensione dei TPO-RA comporta un rischio di recidiva della trombocitopenia e di eventi emorragici: il protocollo non ha carattere prescrittivo e la sua applicazione richiede una valutazione individuale e un monitoraggio adeguato.

MODALITA' DI SOSPENSIONE DEI TPO-RA

Selezione dei pazienti

Lo specialista ematologo è tenuto a valutare la motivazione del paziente e a coinvolgerlo nel tentativo di tapering e di interruzione del TPO-RA.

Il panel considera appropriato il tapering e la sospensione dei TPO-RA solo nei pazienti stabili che abbiano mantenuto in corso di trattamento una conta piastrinica $>100 \times 10^9/L$ per almeno sei mesi, che non abbiano avuto eventi emorragici gravi e che non abbiano necessità cronica di terapia anticoagulante o antiaggregante.

Strategie di tapering e monitoraggio

Prima di sospendere i TPO-RA il panel suggerisce un periodo di tapering di almeno 2-3 mesi a condizione che la risposta clinica sia mantenuta.

Il panel è concorde nel ritenere la conta piastrinica prima del tapering (e dell'interruzione) l'unico fattore predittivo del successo dell'interruzione.

Il panel suggerisce intervalli di monitoraggio durante il tapering non superiori alle 4 settimane.

Il panel suggerisce la reintroduzione del TPO-RA con dosaggio secondo giudizio clinico in caso di evento emorragico.

Un paziente può essere considerato in recidiva quando la conta piastrinica scende al di sotto di $30 \times 10^9/L$.

Definizione di risposta sostenuta dopo sospensione del TPO-RA

Il panel è concorde nel considerare un paziente in risposta sostenuta se dopo l'interruzione del TPO-RA mantiene una conta piastrinica $>50 \times 10^9/L$ per almeno 3 mesi.

Regimi di tapering

ELTROMBOPAG: Ridurre la dose di eltrombopag di 25 mg ogni 2 settimane fino a una dose minima di 25 mg. Somministrare 25 mg a giorni alterni per 2 settimane, quindi sospendere.

ROMIPLOSTIM: Diminuire la dose di romiplostim di 1 mcg/kg/settimana ogni 2 settimane fino a raggiungere una dose di 1 mcg/kg/settimana. Successivamente utilizzare una delle seguenti opzioni:

- Regime 1: somministrare una dose di 1 mcg/kg una volta ogni due settimane prima di interrompere il trattamento.
- Regime 2: somministrare una dose di 1 mcg/kg ogni due settimane per 2 o 3 somministrazioni, prima di interrompere il trattamento.
- Regime 3: ridurre il dosaggio fino a raggiungere una dose di 0,5 mcg/kg/settimana, quindi interrompere il trattamento.

AVATROMBOPAG: In mancanza di dati relativi al tapering con avatrombopag e alle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche della molecola e alla sua similitudine strutturale rispetto ad eltrombopag, il panel suggerisce un tapering analogo a quello indicato per eltrombopag. Per avatrombopag non sono disponibili dati diretti sul tapering: le indicazioni riportate hanno natura estrapolativa e vanno considerate come tali.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA (basata su una qualità non valutata delle prove)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DEL RISCHIO TROMBOTICO IN CORSO DI TPO-RA

La categoria dei farmaci TPO-RA potrebbe essere associata ad un aumentato rischio trombotico particolarmente in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, stato trombofilico (con particolare attenzione a sindrome da anticorpi o positività per anticorpi anti fosfolipidi). Il panel ritiene pertanto una buona pratica clinica effettuare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di avviare un trattamento con TPO-RA e un attento monitoraggio del paziente relativamente alle potenziali complicanze tromboemboliche.¹⁵⁰

Razionale dell'indicazione di buona pratica clinica. Beneficio netto: l'identificazione dei pazienti a rischio trombotico e il monitoraggio in corso di terapia consentono di prevenire eventi potenzialmente gravi a fronte di un onere assistenziale trascurabile. Perché una valutazione GRADE formale sarebbe inappropriata: non esistono studi randomizzati che confrontino strategie alternative di valutazione e monitoraggio del rischio trombotico in questa popolazione. Collegamento con le prove indirette: dati osservazionali e metanalitici sull'incidenza di eventi tromboembolici in corso di TPO-RA. Specificità dell'azione proposta: valutazione dei fattori di rischio trombotico prima dell'avvio del TPO-RA e monitoraggio clinico in corso di terapia.

CONSIDERAZIONE CLINICA NON PRESCRITTIVA (non costituisce indicazione di buona pratica clinica) – TERAPIA ANTITROMBOTICA E SCELTA DELL'ALTERNATIVA TERAPEUTICA

I pazienti con indicazione a profilassi antitrombotica primaria o secondaria devono proseguire il trattamento antitrombotico, con attento monitoraggio della conta piastrinica.

Nei pazienti ad alto rischio trombotico nei quali il TPO-RA risulti controindicato a giudizio del clinico, il panel suggerisce di valutare le alternative terapeutiche rappresentate dal Fostamatinib e dal Rituximab in accordo con la prescrivibilità AIFA, le caratteristiche cliniche e le preferenze del paziente.

CONSIDERAZIONE CLINICA BASATA SUL CONSENSO (non prescrittiva)

(inserita nell'aggiornamento della LG)

TRATTAMENTO DEL PAZIENTE REFRATTARIO A MULTIPLE LINEE DI TERAPIA

Nel paziente refrattario a multiple linee di terapia il panel considera appropriato continuare a valutare, caso per caso, le opzioni terapeutiche disponibili, ivi comprese opzioni non consolidate o impiegate off-label il cui beneficio netto è incerto. Tale valutazione dovrebbe avvenire presso centri con esperienza specifica nella gestione dell'ITP refrattaria, nell'ambito di un processo decisionale condiviso con il paziente che espliciti l'incertezza delle prove disponibili e, ove possibile, con proposta di inclusione in studi clinici. La presente considerazione non ha carattere prescrittivo e non costituisce un'indicazione di buona pratica clinica. La LG ASH 2026 colloca in questa fascia, per i pazienti non eleggibili agli agenti trombopoietici e al Rituximab o che scelgano di non riceverli, gli inibitori di BTK, il micofenolato mofetile e gli inibitori di SYK, con raccomandazione condizionale basata su certezza molto bassa e senza possibilità di ordinarli fra loro, e deprioritizza l'azatioprina per un rapporto fra benefici e danni sfavorevole, pur riconoscendone l'utilità in contesti selezionati. Le relative evidenze sono riportate nella tabella in appendice.

NOTA: in considerazione della prognosi severa e dell'assenza di alternative terapeutiche per la gestione del raro paziente multirefrattario, in assenza di accessibilità ad un trial clinico, vengono eccezionalmente considerati i seguenti farmaci e combinazioni di farmaci off-label.

Per i pazienti nei quali le terapie disponibili e rimborsate sono inefficaci o non ben tollerate sono possibili diverse opzioni, come discusso nel paragrafo "Altri farmaci".

In considerazione della variabilità della risposta clinica, la scelta della terapia dipende dalle preferenze del medico e del paziente. È importante notare che potrebbe essere necessario del tempo per identificare l'agente migliore per ogni paziente.

In alcuni pazienti con trombocitopenia grave e sintomatica refrattaria ai singoli agenti, la combinazione di diversi agenti potrebbe risultare efficace. La logica alla base della somministrazione di una combinazione di terapie include la necessità di accoppiare agenti a più rapida azione con farmaci ad azione più duratura, la possibilità di sfruttare la sinergia tra diversi agenti e di agire contemporaneamente su più meccanismi eziopatogenetici.

Le combinazioni testate includono:

- Varie combinazioni con TPO-RAs, in particolare con un agente che inibisce la clearance piastrinica, come fostamatinib, rituximab o un glucocorticoide.¹⁵¹
- Terapia tripla somministrata nell'arco di quattro settimane (TT4) utilizzando alte dosi di desametasone orale (40 mg al giorno dal giorno 1 al giorno 4), ciclosporina orale (da 2,5 a 3 mg/kg al giorno dal giorno 1 al giorno 28) e basse dosi di rituximab (100 mg nei giorni 7, 14, 21 e 28).¹⁵²
- Azatioprina, MMF e ciclosporina.¹⁵³
- Glucocorticoidi, IVIG, vincristina sono stati somministrati a 35 pazienti la cui malattia non rispondeva a glucocorticoidi in monoterapia, IVIG o splenectomia, con o senza azatioprina e danazolo.¹⁵⁴
- Glucocorticoidi, ciclofosfamide e vincristina, procarbazina o etoposide.¹⁵⁵
- Acido retinoico all-trans (ATRA) con rituximab a basso dosaggio.¹⁵⁶

Nella maggior parte dei casi, gli eventi avversi in questi studi sono stati considerati tollerabili, ma sono generalmente maggiori di quelli osservati nei pazienti trattati con agenti singoli.

Farmaci attualmente allo stato investigazionale

- Rilzabrutinib^{157,158,159}
- Efgartigimod (FcRn-inibitore)¹⁶⁰
- Sutimlimab (inibitore C1s)¹⁶¹
- Anti CD38¹⁶²
- Car-T^{163,164}

Metodi

Composizione del panel

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
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
Monica Carpenedo	Dirigente medico ASST Ospedale San Gerardo di Monza U.O Ematologia e Trapianto
Momcilo Jankovic	Dirigente medico Clinica Pediatrica Università Milano Bicocca - Fondazione MBBM
Barbara Lovrencic	Presidente Aipit (Associazione Italiana Porpora Immune Trombocitopenica) Onlus
Elisa Lucchini	Dirigente medico Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina di Trieste Ospedale Maggiore, P.zza dell'Ospitale, 1 UCO Ematologia
Mariasanta Napolitano	Ricercatore universitario ProMISE e UOC di Ematologia AOUP “P.Giaccone” Università degli studi di Palermo

Team metodologico (TM)

<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 TM: 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 29 maggio 2020 il TM 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 ASH 2019 sulla ITP
- sono stati discussi i quesiti derivati dalla LG ASH 2019 e proposti ulteriori quesiti dal panel

Successivamente, il panel degli esperti ha votato per confermare la lista dei quesiti proposti durante la riunione del 29/05/2020 e ha valutato e approvato la lista degli outcomes proposti per ogni quesito.

Il TM ha quindi integrato la ricerca delle evidenze aggiornata a Marzo 2020 nel formato degli EtD di ogni singolo quesito approvato. Gli EtD sono stati quindi inviati ai componenti del panel per la loro valutazione.

In data 2 ottobre 2020 il TM ha coordinato una riunione virtuale durante le quali sono state discussi gli EtD per ogni quesito e sono state formulate le raccomandazioni “adattate” o “rinnovate” relativamente ai quesiti selezionati.

Il TM ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Panel di esperti.

Aggiornamento della linea guida

Il Chairman della LG ITP SIE 2021, in accordo al Comitato Strategico Linee Guida della SIE, ha rilevato la necessità di un aggiornamento delle suddette LG in considerazione della disponibilità alla prescrivibilità di nuovi farmaci per ITP e della modifica della prescrivibilità di farmaci già disponibili.

Pertanto in data 26/01/2024 la SIE ha convocato nuovamente il panel per discutere l'opportunità di un aggiornamento delle LG SIE ITP. È stata pertanto formalizzata una richiesta di aggiornamento e incaricato il panel (con sostituzione di un membro per ritiro dal lavoro) di individuare gli ambiti da sottoporre a revisione, ovvero:

- Nuovo quesito e nuova raccomandazione 7 (in sostituzione dei precedenti quesiti e raccomandazioni 8, 9, 10): Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con TPO-RAs, Rituximab, Fostamatinib o splenectomia?
- Nuovo quesito e raccomandazione 8 (in sostituzione di quesito e raccomandazione 7): Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune candidati a TPO mimetici, è preferibile il trattamento con eltrombopag, romiplostim o avatrombopag?

Dopo aver approvato e sviluppato i nuovi quesiti, in una nuova riunione del 04/03/2025 il panel ha votato le raccomandazioni relative ai nuovi quesiti ed ha approvato le seguenti nuove indicazioni di buona pratica clinica:

- Criteri di scelta della terapia di II linea
- Indicazione preferenziale di Rituximab
- Terapia nei pazienti con diagnosi <12 mesi con controindicazione ai TPO-RAs
- Modalità di somministrazione dei TPO-mimetici
- Modalità di sospensione del TPO-mimetico
- Tempistica della splenectomia
- Refrattarietà o controindicazioni a TPO mimetici
- Rischio di complicanze trombotiche in corso di TPO mimetici
- Terapia del paziente multirefrattario

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 senza che siano stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

Interpretazione della 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 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 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”)

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 contenzioso medico-legale. 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 sono messaggi o dichiarazioni operative che il Panel della LG ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove. Queste vengono formulate, infatti, quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili ma le prove a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE per elaborare una raccomandazione formale è inappropriata.¹⁶⁵ 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.¹⁶⁶

Categorie di enunciato non sottoposte a valutazione GRADE formale

Oltre alle raccomandazioni e alle indicazioni di buona pratica clinica, il documento impiega due ulteriori categorie di enunciato, introdotte per distinguere con chiarezza la natura dei contenuti. La «nota di implementazione» riporta istruzioni di utilizzo, elementi di applicabilità o informazioni derivate dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e dalla normativa regolatoria: essa specifica le modalità di applicazione di una raccomandazione e non costituisce un enunciato autonomo. La «considerazione clinica non prescrittiva» riporta orientamenti fondati su prove osservazionali o sul consenso del panel, il cui beneficio netto non è inequivocabile: essa esplicita l'incertezza delle prove e non ha carattere prescrittivo. Nessuna delle due categorie è formattata come indicazione di buona pratica clinica.

Per ciascuna indicazione di buona pratica clinica mantenuta come tale è riportato un rationale sintetico che documenta: l'entità del beneficio netto, la ragione per cui una valutazione GRADE formale risulterebbe inappropriata, il collegamento con le prove indirette disponibili e la specificità dell'azione proposta.

Una procedura definisce la sequenza di azioni tecnico-operative eseguite dal professionista e rappresenta l'unità elementare del processo assistenziale, nel quale vengono erogate un numero variabile di procedure.

Nel corso del documento, le indicazioni di buona pratica clinica e le procedure 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, 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 rappresenta l'aggiornamento della LG SIE del 2021 che si basava sull'adozione/adattamento delle raccomandazioni prodotte nell'ambito della LG ASH 2019 sulla ITP.

Rapporto con la LG ASH 2019 e struttura del confronto multiplo

Per i quesiti aggiunti nell'aggiornamento (Quesiti 7 e 8) il panel ha adottato una formulazione a confronto multiplo, nella quale le alternative terapeutiche sono valutate congiuntamente all'interno di un unico quesito anziché in una successione di confronti a coppie. Tale scelta discende dalla natura della decisione clinica: al momento dell'aggiornamento sono disponibili nel contesto italiano opzioni non presenti al momento della pubblicazione della LG ASH 2019 (fostamatinib e avatrombopag), ciascuna con proprie condizioni di prescrivibilità e rimborsabilità, e il clinico si trova a scegliere fra alternative simultaneamente disponibili.

La comparabilità dei giudizi è preservata dalla tabella «Sintesi delle decisioni» dell'Evidence-to-Decision, che riporta i giudizi per ciascun dominio in colonne dedicate alle singole opzioni, con classificazione ordinale dell'opzione migliore, intermedia e peggiore per ciascun fattore. Tale impianto corrisponde al modulo Evidence-to-Decision per la scelta fra interventi multipli descritto da Piggott T et al..¹⁶⁷

L'ordinamento delle alternative espresso dalle raccomandazioni della presente LG è coerente con la lettura congiunta delle raccomandazioni della LG di riferimento. La LG ASH 2019, per la popolazione con ITP di durata pari o superiore a 3 mesi corticosteroide-dipendente o non responsiva, formula tre raccomandazioni condizionali basate su certezza molto bassa: splenectomia oppure un TPO-RA; rituximab piuttosto che splenectomia; un TPO-RA piuttosto che rituximab. La composizione di tali confronti restituisce l'ordinamento TPO-RA, rituximab, splenectomia, adottato nella presente LG.

Nel corso del processo di valutazione è stata pubblicata la LG ASH 2026,¹²⁰ che aggiorna in modo mirato la LG ASH 2019 per la terapia iniziale e per la terapia successiva alla prima linea nell'adulto con ITP primaria. La LG ASH 2026 adotta a sua volta il framework Evidence-to-Decision per i confronti multipli, dichiarandolo quale innovazione metodologica rispetto all'impostazione a confronti a coppie delle precedenti linee guida sull'ITP, e tratta gli agenti trombopoietici come classe intercambiabile. Il panel ha assunto, secondo l'approccio GRADE-ADOLOPMENT, le evidenze e i giudizi di certezza del quesito ASH 2026 sulla terapia successiva alla prima linea per gli interventi comuni ai due documenti, rivedendo di conseguenza la forza delle raccomandazioni del Quesito 7. Le scelte di struttura già adottate nella presente linea guida — quesito unico a confronto multiplo e assenza di ordinamento fra i singoli agenti trombopoietici — risultano allineate a quelle della LG ASH 2026. La corrispondenza puntuale fra le raccomandazioni della LG ASH 2026 e i quesiti della presente linea guida, con l'esito dell'adozione, è riportata nella tabella seguente.

Corrispondenza fra le raccomandazioni della LG ASH 2026 e i quesiti della presente linea guida

Raccomandazione della LG ASH 2026	Contenuto, forza e certezza	Corrispondenza nella presente linea guida	Esito dell'adozione
Raccomandazione 1, prima parte — terapia iniziale	Rituximab e corticosteroidi (con o senza immunoglobuline) oppure un agente trombopoietico e corticosteroidi (con o senza immunoglobuline), piuttosto che micofenolato mofetile e corticosteroidi (con o senza immunoglobuline) o corticosteroidi (con o senza immunoglobuline) da soli. Raccomandazione condizionale, certezza bassa ⊕⊕○○; espressamente limitata al Rituximab e ai suoi biosimilari.	Quesiti 1, 2, 5 e 6 — terapia iniziale (Raccomandazioni 1-6)	Non adottata. Nessuna delle combinazioni proposte è impiegabile come terapia iniziale in Italia: il Rituximab è prescrivibile e rimborsato per l'ITP ai sensi della legge 648/1996 a partire dalla seconda linea, il micofenolato mofetile è off-label con accesso parimenti limitato alla malattia autoimmune non responsiva ai trattamenti convenzionali e gli agenti trombopoietici sono rimborsati nei pazienti refrattari ad altri trattamenti. L'opzione e le

Raccomandazione della LG ASH 2026	Contenuto, forza e certezza	Corrispondenza nella presente linea guida	Esito dell'adozione
			ragioni della sua non applicabilità sono esposte nella nota dedicata al Quesito 7.
Raccomandazione 1, seconda parte	Ove il Rituximab e gli agenti trombopoietici non costituiscano opzioni disponibili, corticosteroidi (con o senza immunoglobuline) da soli piuttosto che micofenolato mofetile e corticosteroidi (con o senza immunoglobuline). Raccomandazione condizionale, certezza molto bassa ⊕○○○.	Quesito 1 (Raccomandazione 1) e Quesito 6 (Raccomandazione 6)	Coerente. Corrisponde alla condotta raccomandata nella presente linea guida, nella quale la terapia iniziale dell'adulto con ITP primaria è costituita dai soli corticosteroidi.
Raccomandazione 2a — terapia successiva alla prima linea	Un agente trombopoietico (raccomandazione forte, certezza moderata ⊕⊕⊕○) oppure il Rituximab (raccomandazione condizionale, certezza bassa ⊕⊕○○) nei pazienti che necessitano di trattamento dopo la terapia iniziale con corticosteroidi (con o senza immunoglobuline).	Quesito 7 (Raccomandazione 7)	Adottata. Evidenze e giudizi di certezza assunti nell'evidence profile riportato in appendice; la Raccomandazione 7 è stata riformulata secondo la medesima struttura: forte a favore degli agenti trombopoietici, condizionale a favore del Rituximab quale alternativa.
Raccomandazione 2b	Un inibitore di BTK, il micofenolato mofetile o un inibitore di SYK nei pazienti non eleggibili agli agenti trombopoietici o al Rituximab, ovvero che scelgano di non riceverli. Raccomandazione condizionale, certezza molto bassa ⊕○○○; le tre opzioni non sono ordinabili fra loro e l'azatioprina è deprioritizzata per un rapporto fra benefici e danni giudicato sfavorevole.	Quesito 7 (Raccomandazione 7, terza parte), considerazione clinica sul paziente multirefrattario e tabella delle altre opzioni in appendice	Adottata in parte. Fra le opzioni indicate il solo Fostamatinib, inibitore di SYK, è autorizzato e rimborsato in Italia per l'ITP cronica refrattaria ad altri trattamenti e resta compreso nella Raccomandazione 7. Gli inibitori di BTK (riltabrutinib, autorizzato nel 2025), il micofenolato mofetile e l'azatioprina non sono oggetto di raccomandazione: le relative evidenze sono riportate a fini documentali nella tabella in appendice e la loro valutazione è indicata fra le priorità per il successivo aggiornamento.
Indicazione di buona pratica clinica — tempistica della splenectomia	Ove praticabile, la splenectomia dovrebbe essere differita di almeno un anno dalla diagnosi per la possibilità di remissione.	Raccomandazione 7, terza parte, e nota di implementazione sulla tempistica della splenectomia	Coerente. Già prevista nella presente linea guida; la soglia dei 12 mesi conserva precisamente questa funzione.
Indicazione di buona pratica clinica — gestione del paziente candidato a splenectomia	Immunizzazioni almeno due settimane prima dell'intervento ove praticabile; counselling sulla profilassi antibiotica e sul rischio permanente di sepsi e di trombosi; educazione al riconoscimento e alla gestione della febbre; follow-up almeno annuale con monitoraggio della conta piastrinica e verifica dell'aderenza al calendario vaccinale.	Capitolo «La gestione del paziente con ITP candidato a splenectomia»: indicazione di buona pratica clinica per la prevenzione infettiva, considerazioni cliniche non prescrittive per gli aspetti procedurali, Tabella S1 in appendice	Coerente. Già prevista in forma più analitica, con il calendario vaccinale riportato in appendice.
Indicazione di buona pratica clinica — passaggio	Il passaggio a un diverso agente trombopoietico può essere considerato per risposta insufficiente, effetti avversi, comorbidità, scarsa aderenza o	Considerazione clinica non prescrittiva «Passaggio a TPO-RA alternativo in caso di non	Coerente. Già prevista nella presente linea guida.

Raccomandazione della LG ASH 2026	Contenuto, forza e certezza	Corrispondenza nella presente linea guida	Esito dell'adozione
a un diverso agente trombopoietico	preferenza del paziente; sono buone pratiche la decisione condivisa, la documentazione del razionale, l'assenza di interruzioni di trattamento e un monitoraggio ravvicinato nella fase di passaggio.	risposta a TPO-RA iniziale» (Quesito 7)	

La LG ASH 2026 non comprende la splenectomia fra gli interventi posti a confronto e non formula raccomandazioni sul confronto fra i singoli agenti trombopoietici, oggetto del Quesito 8 della presente linea guida, trattandoli come classe intercambiabile.

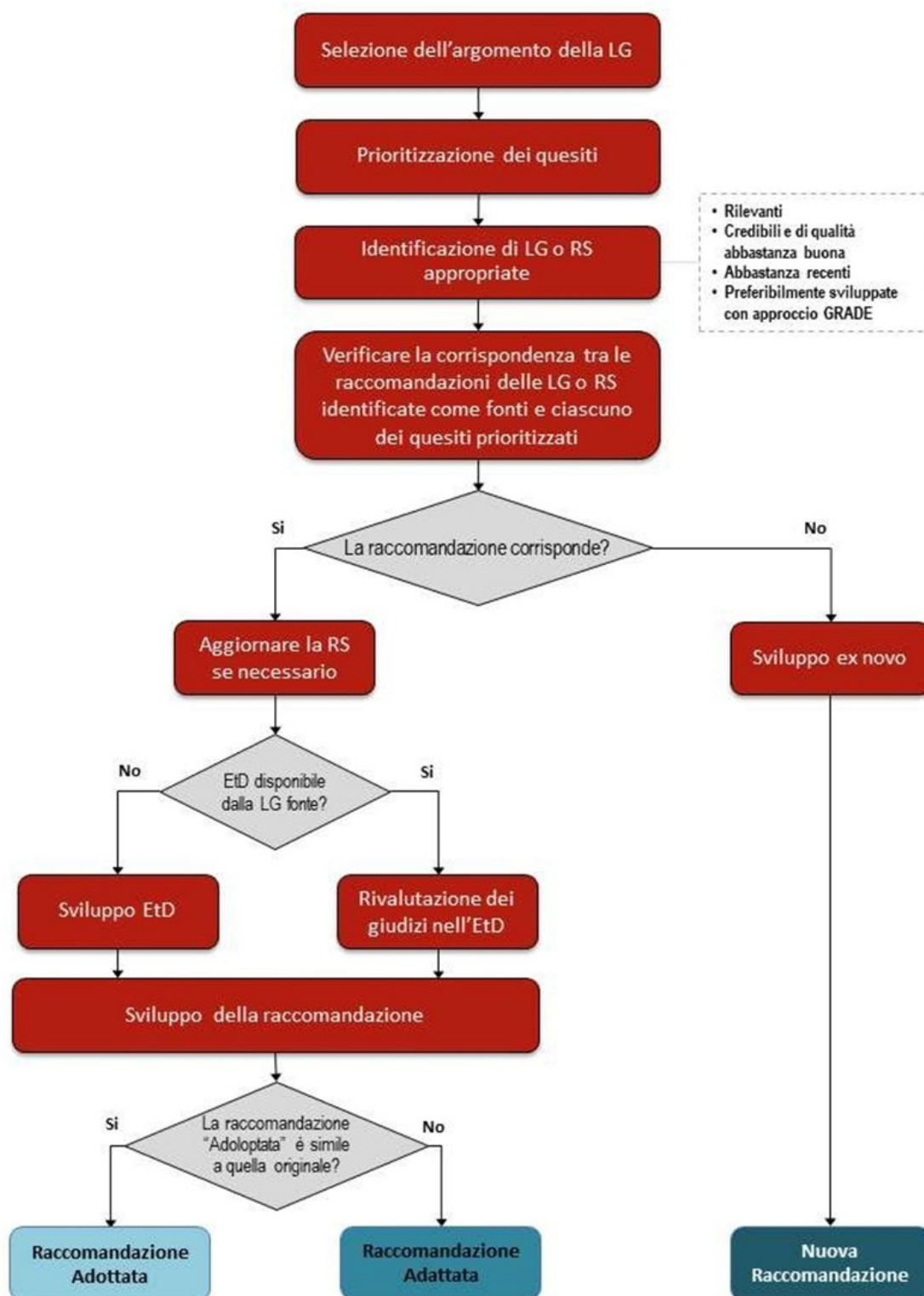


Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT

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 3. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE):

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

Tabella 3. 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 2019 dell'American Society of Hematology (ASH) 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 II della linea guida ASH”). Due valutatori indipendenti del TM hanno assegnato a ciascuno dei 23 item uno score da 1 (inadeguato) a 7 (adeguato). La LG ASH 2019 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 ASH 2019 è risultato pari a 90%. Pertanto, in seguito alla valutazione con lo strumento AGREE, la LG ASH 2019 è stata ritenuta eleggibile come backbone per la produzione delle raccomandazioni sul territorio nazionale per la gestione della ITP.

Selezione dei quesiti clinici

Il panel è stato confrontato con i quesiti della LG ASH per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione. Il panel ha giudicato rilevanti 10 quesiti clinici ad eccezione del quesito riguardante l'utilizzo del Rituximab in 1° linea perchè in conflitto con la normativa vigente in Italia sulla prescrivibilità del farmaco. Un altro aspetto di scostamento dalla LG ASH 2019 ha riguardato la non prescrivibilità sul territorio nazionale dei farmaci TPO-mimetici prima del 6° mese dalla diagnosi di trombocitopenia immune e la conseguente necessità di introdurre una raccomandazione sotto forma di Indicatore di buona pratica clinica adattata al territorio nazionale sul trattamento dei pazienti in 2° linea prima dei 6 mesi dalla diagnosi (Tabella 4. Elenco dei quesiti approvati dal panel)

	Quesiti clinici selezionati dal panel di esperti	% accordo
1	Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia e conta piastrinica <30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità, è preferibile il trattamento con corticosteroidi o l'osservazione?	100%
2	Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica >30.000/mmc, è indicato il trattamento con corticosteroidi o l'osservazione?	100%
3	Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica <20.000/mmc, è indicata la gestione in regime di ricovero o in regime ambulatoriale?	100%
4	Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi, asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità e conta piastrinica >20.000/mmc, è indicata la gestione in regime di ricovero o in regime ambulatoriale?	100%
5	Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi dovrebbero essere trattati inizialmente con un corso prolungato (>8 settimane inclusa la sospensione) o breve (<8 settimane) di terapia corticosteroidica?	80%
6	Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi il trattamento corticosteroidico iniziale dovrebbe essere fatto con prednisone (0,5-2 mg/Kg/die) o desametasone (40 mg/die per 4 giorni)?	100%
7	Nei pazienti adulti con ITP di durata >6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e candidati a TPO mimetici è preferibile il trattamento con eltrombopag o romiplostim?	100%
8	Nei pazienti adulti con ITP di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con TPO mimetici o splenectomia?	100%
9	Nei pazienti adulti con ITP di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con splenectomia o Rituximab?	100%
10	Nei pazienti adulti con ITP di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con TPO mimetici o Rituximab?	100%
11	Nei pazienti adulti con ITP di durata >2 mesi ma <6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con splenectomia o Rituximab?	100%

Tabella 4. Elenco dei quesiti approvati dal panel

Selezione degli outcomes

Il panel è stato confrontato con gli outcomes della LG ASH 2019 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 5. Definizioni).

TERMINOLOGIA	DEFINIZIONE
Corticosteroide dipendente	Necessità continua di Prednisone >5 mg/die (o cortisonico equivalente) per mantenere la conta piastrinica $\geq 30.000/\text{mmc}$ e/o per evitare emorragie
Risposta duratura	Conta piastrinica $\geq 30.000/\text{mmc}$ e almeno raddoppio della conta rispetto al basale a 6 mesi
Risposta precoce	Conta piastrinica $\geq 30.000/\text{mmc}$ e almeno raddoppio della conta rispetto al basale ad 1 settimana
Risposta iniziale	Conta piastrinica $\geq 30.000/\text{mmc}$ e almeno raddoppio della conta rispetto al basale ad 1 mese
Emorragia maggiore	Emorragie grado 3-4 secondo classificazione WHO
Emorragia minore	Tutte le emorragie non classificabili come maggiori
ITP di nuova diagnosi	Durata della ITP entro 3 mesi
ITP persistente	Durata della ITP 3-12 mesi
ITP cronica	Durata della ITP > 12 mesi
Remissione	Conta piastrinica >100.000/mmc a 12 mesi

Tabella 5. Definizioni

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

Le tabelle EtD, come previsto dalla metodologia GRADE-ADOLOPMENT, oltre agli indicatori di efficacia e agli effetti indesiderati delle alternative terapeutiche, riportano gli esiti delle revisioni sistematiche relativi a costo-efficacia, ai valori e alle preferenze dei pazienti, all'equità, accettazione e fattibilità dei singoli interventi.

Le raccomandazioni della LG ASH sono state discusse dal panel sulla base degli EtD disponibili e sulla base dell'integrazione dell'evidenza posteriore alla pubblicazione della LG.

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 inoltre considerato sistematicamente l'eventuale presenza di differenze di sesso o di genere nell'epidemiologia, nelle manifestazioni cliniche, nella risposta ai trattamenti e nella prognosi; ha prodotto, laddove necessario, raccomandazioni o indicazioni di buona pratica clinica sesso e genere specifiche in ambito di prevenzione, diagnosi e cura.

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

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 LG 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

Fonte di finanziamento: nessun finanziamento.

Ulteriori aggiornamenti della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l'aggiornamento ulteriore di questa LG, concordando per una tempistica coerente (3-5 anni) con l'autorizzazione alla prescrivibilità sul territorio nazionale di nuovi farmaci per il trattamento della trombocitopenia immune.

Adattamento locale della linea guida

L'adattamento locale di queste LG potrebbe essere necessario in particolari circostanze, considerando ad esempio situazioni organizzative locali che potrebbero favorire l'accesso ad alcune modalità di trattamento (ad es. farmaco

orale vs parenterale con obbligo di somministrazione in strutture sanitarie). L'adattamento dovrebbe essere basato sugli EtD allegati all'attuale LG.

Applicabilità delle raccomandazioni

Il panel degli autori ha espresso, nell'ambito di ciascun giudizio ponderato, specifiche considerazioni in merito all'applicabilità degli interventi oggetto delle raccomandazioni nei diversi contesti assistenziali in cui la Linea Guida è destinata a essere implementata. In particolare, sono stati analizzati i principali fattori facilitanti e i potenziali ostacoli all'applicazione nella pratica clinica e clinico-organizzativa, quali: la disponibilità di competenze specialistiche; la presenza di centri con adeguati volumi di attività ed esperienza; l'accesso alle tecnologie diagnostiche e terapeutiche appropriate; nonché le differenze organizzative e di risorse tra i diversi contesti regionali e locali.

Tra gli ostacoli potenziali sono stati considerati la variabilità nell'organizzazione dei percorsi di presa in carico, la disomogenea disponibilità di risorse strutturali e tecnologiche, la necessità di formazione specifica degli operatori sanitari e le criticità legate all'integrazione tra setting ospedalieri e territorio. Al fine di facilitare l'implementazione delle raccomandazioni, il panel ha evidenziato l'opportunità di promuovere percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) condivisi a livello locale e regionale, modelli di presa in carico multidisciplinare, attività di formazione e aggiornamento continuo per i professionisti coinvolti, nonché strumenti di supporto alle decisioni cliniche. Ulteriori suggerimenti per migliorare l'implementazione sono emersi anche dal contributo dei revisori esterni e sono stati presi in considerazione nella formulazione finale delle raccomandazioni.

È stato inoltre considerato il potenziale impatto economico derivante dall'applicazione delle raccomandazioni, in termini di utilizzo appropriato delle risorse sanitarie, possibile riduzione di interventi non necessari o non appropriati, ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e potenziale miglioramento degli esiti clinici, con conseguente riduzione dei costi legati alle complicanze e alla gestione delle fasi avanzate della malattia. L'adozione di raccomandazioni basate su evidenze e buone pratiche cliniche è pertanto ritenuta funzionale a un impiego più efficiente ed equo delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

Relativamente agli indicatori per il monitoraggio (audit) dell'applicazione delle raccomandazioni, si rimanda alla sezione "Disseminazione, implementazione e monitoraggio" che segue, in cui sono definiti i benchmark di riferimento per le raccomandazioni forti ($\geq 80\%$) e condizionali ($\geq 50\%$).

Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate 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 indicatori 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

Valutazione AGREE II della linea guida ASH

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>	☒ Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) ☒ Target (es. paziente, popolazione, società) ☒ Benefici o risultati attesi	p. 3833, 2° par.
2. QUESITI: 7 <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	☒ Popolazione target ☒ Interventi o esposizioni ☒ Confronti (se appropriati) ☒ Outcome ☒ Setting o contesto assistenziale	p. 3833, 1° par. + sezione iniziale (domanda) EtD (gradepro.org)
3. POPOLAZIONE: 7 <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	☒ Popolazione target, genere ed età ☒ Condizioni cliniche (se rilevanti) ☒ Severità/stadio della malattia (se rilevante) ☒ Comorbidità (se rilevanti) ☒ Popolazioni escluse (se rilevanti)	p. 3833, 2° par. + EtD (gradepro.org)
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>	☒ Nome e cognome ☒ Professione (es. medico, ostetrico, economista) ☒ Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) ☒ Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) ☒ Area geografica (es. Seattle, WA) ☒ Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Suppl.1 – affiliazioni autori
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>	☒ 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) ☒ Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). ☒ Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini ☒ Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	p. 3837, 2° par + domini 5 di ogni EtD (gradepro.org)

6. UTILIZZATORI TARGET: 7	☒ Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) ☒ Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	p. 3833, 3° par.
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>	☒ Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) ☒ Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) ☒ Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) ☒ Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	p. 3834, 15° par. + Suppl. 5
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE: 7 <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.</i>	☒ Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) ☒ Disegno di studio ☒ Interventi (o esposizioni) ☒ Confronti (se rilevante) ☒ Outcome ☒ Lingua di pubblicazione (se rilevante) ☒ Contesto assistenziale (se rilevante)	p. 3838 – 3856 paragrafi “Summary of evidence” + SOF (gradeupro.org)
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. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	☒ Disegno degli studi inclusi ☒ Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati ☒ Rilevanza degli outcome primari e secondari ☒ Consistenza dei risultati tra i diversi studi ☒ Direzione dei risultati tra i diversi studi ☒ Entità dei benefici rispetto ai rischi ☒ Applicabilità al contesto assistenziale reale	p. 3856, 6° par. + SOF (gradeupro.org)
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI: 7 <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>	☒ Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) ☒ Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) ☒ Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle	p. 3835, 2° par.

	raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	
11. BENEFICI E RISCHI: 7 <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto ☒ Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto ☒ Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni ☒ Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	Vedi domini 2, 3, 6 di ogni EtD (gradeopro.org)
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI: 7 <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	☒ Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni ☒ Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) ☒ Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Vedi domini 4, 8 di ogni EtD (gradeopro.org) e p. 3838 – 3856 paragrafi “Conclusions”
13. REVISIONE ESTERNA: 5 <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	☐ 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.) ☐ Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) ☒ Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) ☒ Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) ☒ 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)	p. 3837, 3° par.
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO: 4 <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	☒ Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata ☐ Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida ☐ Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	p. 3858, 7° par.
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>	☒ Raccomandazione ☒ Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) ☒ Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) ☒ Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) ☒ Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	p. 3837, tabella 3 + sezione iniziale (domanda) EtD
16. OPZIONI DI GESTIONE: 7 <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	☒ Descrizione delle varie opzioni ☒ Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Sezione conclusiva EtD "Considerazioni per sottogruppi"
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI: 7 <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	☒ Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi ☒ Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	p 3830 - 3832
Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE: 7 <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	☒ Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati ☒ 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) ☒ 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) ☒ 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	Vedi domini 10, 11, 12 di ogni EtD (gradepro.org)

19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE: 6 <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	Ad esempio link a video sul sito ASH
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE: 7 <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) ☒ 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.) ☒ Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) ☒ Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	Vedi domini 7, 9, 12 di ogni EtD (gradepro.org)
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO: 1 <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	☐ Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni ☐ Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche ☐ Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori ☐ 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>	☒ Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento ☒ Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Supplementi 2 e 3 + p. 3834, 4° e 6° par.
23. CONFLITTI DI INTERESSE: 7 <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del</i>	☒ Tipologie di conflitti di interessi considerate	Supplementi 2 e 3 + p. 3834,

gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.	☒ Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse ☒ Descrizione dei conflitti di interesse ☒ Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	4° - 10° par.
---	--	---------------

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	5	4	90%
4	CHIAREZZA ESPOSITIVA	7	7	7						100%
5	APPLICABILITÀ	7	6	7	1.5					73%
6	INDIPENDENZA EDITORIALE	7	7							100%

Score dimensione AGREE II

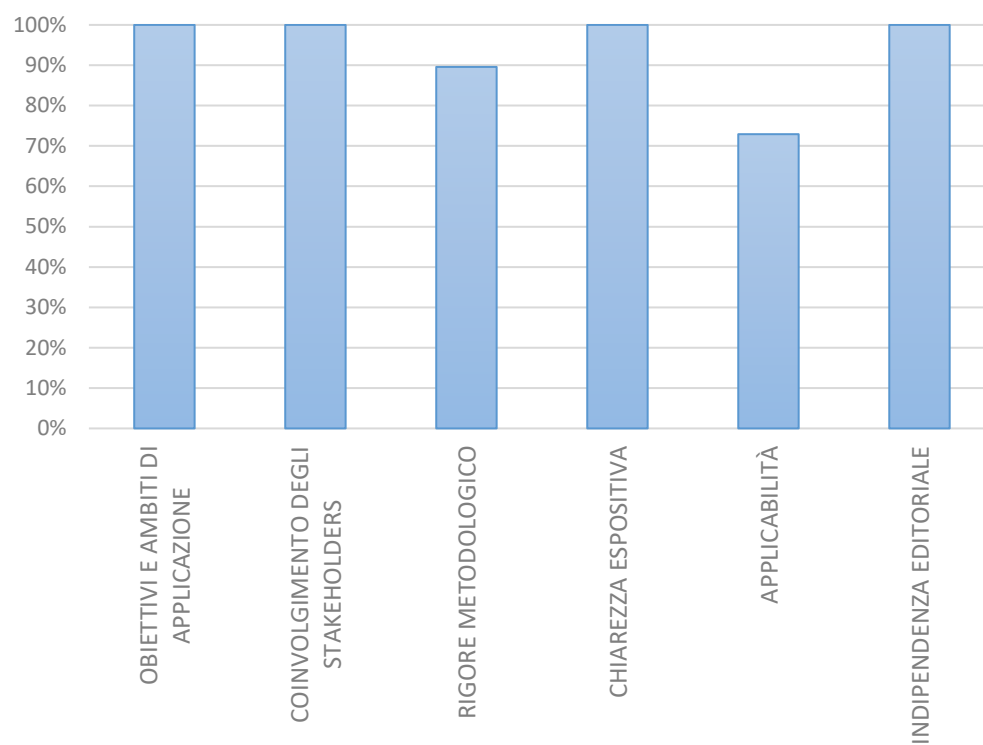


Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

QUESITO 1

Quesito: Corticosteroidi confrontati con osservazione per adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Nº di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	corticosteroidi	osservazione	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

risposta entro 7 giorni

4 ^{1,2,3,4}	Studi osservazionali ^a	Serio ^{b,c}	Serio ^b	Serio ^c	Molto serio ^d	Nessuna	43/77 (55.8%) ^e		Non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
----------------------	-----------------------------------	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	---------	----------------------------	--	---------------	--	---------------------	---------

Remissione

6 ^{1,2,4,5,6,7}	Studi osservazionali ^a	Serio ^{b,c}	Serio ^b	Serio ^c	Molto serio ^d	Nessuna	75/248 (30.2%) ^f		Non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
--------------------------	-----------------------------------	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	---------	-----------------------------	--	---------------	--	---------------------	---------

emorragia maggiore

3 ^{1,3,7}	Studi osservazionali ^a	Serio ^{b,c}	Serio ^b	Serio ^c	Molto serio ^d	Nessuna	5/150 (3.3%) ^g		Non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
--------------------	-----------------------------------	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------------------	--	---------------	--	---------------------	---------

mortalità

4 ^{1,5,6,7}	Studi osservazionali ^a	Serio ^{b,c}	Serio ^b	Serio ^c	Molto serio ^d	Nessuna	14/246 (5.7%)		Non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
----------------------	-----------------------------------	----------------------	--------------------	--------------------	--------------------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------------	---------

QOL – non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

a. Risposta entro 7 giorni: Steroidi: 3 RCTs, 1 studio prospettico; Osservazione: nessuno studio; Remissione: Steroidi: 4 RCTs, 2 studi prospettici; Osservazione: nessuno studio; Sanguinamenti maggiori: Steroidi: 1 RCTs, 2 studi prospettici; Osservazione: nessuno studio; Mortalità: Steroidi: 2 RCTs, 2 studi prospettici; Osservazione: nessuno studio

- b. In assenza di studi che abbiano valutato l'osservazione non sono disponibili stime degli effetti per questo gruppo
- c. Valutazione di studi osservazionali a singolo braccio, nessun riferimento a studi clinici che comparino direttamente osservazione e steroidi
- d. Non è disponibile la stima dell'effetto relativo tra i gruppi osservazione e steroidi (e quindi non è disponibile l'intervallo di confidenza)
- e. Risposta entro 7 giorni: Steroidi: pooled estimate 59% (95% CI 37-79%) [range degli studi da 28% a 80%]
- f. Remissione: Steroidi: pooled estimate 25% (95% CI 16-37%) [range degli studi da 7% a 44%]
- g. Sanguinamenti maggiori: Steroidi: range degli studi da 0% a 5%

Riferimenti

1. DiFino, S. M., Lachant, N. A., Kirshner, J. J., Gottlieb, A. J.. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med*; 1980.
2. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. *Acta Haematol*; 2015.
3. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost*; 2009.
4. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Daru*; 2012.
5. Jacobs, P., Wood, L., Novitzky, N.. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med*; 1994.
6. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*; 2016.
7. Houwerzijl, E. J., Louwes, H., Sluiter, W. J., Smit, J. W., Vellenga, E., de Wolf, J. T.. Platelet production rate predicts the response to prednisone therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*; 2008.

DOMANDA

E'preferibile la terapia con corticosteroidi o l'osservazione negli adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'?	
POPOLAZIONE:	adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'
INTERVENTO:	corticosteroidi
CONFRONTO:	osservazione
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta entro 7 giorni; remissione; emorragia maggiore; mortalita'; QOL;
SETTING:	Inclusione: RCT
PROSPETTIVA:	SSN
CONTESTO:	Una trombocitopenia significativa è un elemento comune nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP. Non vi è un chiaro limite di riferimento della conta piastrinica per stabilire se un paziente abbia un aumentato rischio di sanguinamento, tuttavia una conta piastrinica < 30 x10 ⁹ /L è generalmente considerata clinicamente significativa. Il razionale di trattamento per un paziente con sanguinamento di lieve entità e una conta piastrinica < 30 x10 ⁹ /L è basato su un presunto aumentato rischio di sanguinamenti successivi. Inoltre, una precoce terapia con corticosteroidi potrebbe ridurre il rischio di cronicizzazione della malattia. In questa popolazione non è noto il reale impatto della terapia steroidea comparata alla sola osservazione.
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Variabile ○ Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Minimi ○ Modesti ● Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non noto	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)						Sono stati compresi nel quesito i sanguinamenti mucocutanei asintomatici o di lieve entità (sanguinamenti della cute); risposta moderata agli steroidi in 7 giorni - non dati QOL - non dati di remissione - non sanguinamenti maggiori - riteniamo un probabile miglioramento dei sintomi relativi ai sanguinamenti minori.
	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		
					Rischio con osservazione	Differenza tra rischi con corticosteroidi	
	risposta entro 7 giorni	77 (4 studi osservazionali) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio		
					0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)	
	remissione	248 (6 studi osservazionali) ^{1,2,4,5,6,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio		
					0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)	
	emorragia maggiore	150 (3 studi osservazionali) ^{1,3,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio		
					0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)	
	mortalita'	246 (4 studi osservazionali) ^{1,5,6,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio		
0 per 1.000					0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)		

QOL	0 (studi)	-	non stimabile	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ● Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabile ○ Non noto	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)					
	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
					Rischio con osservazione	Differenza tra rischi con corticosteroidi
	risposta entro 7 giorni	77 (4 studi osservazionali) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio	
					0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
	remissione	248 (6 studi osservazionali) ^{1,2,4,5,6,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio	
					0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
	emorragia maggiore	150 (3 studi osservazionali) ^{1,3,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio	
					0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
	mortalita'	246 (4 studi osservazionali) ^{1,5,6,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	non stimabile	Popolazione in studio	
					0 per 1.000	0 meno per 1.000

					(0 meno a 0 meno)
QOL	0 (studi)	-	non stimabile	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
1. DiFino, S. M., Lachant, N. A., Kirshner, J. J., Gottlieb, A. J.. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. Am J Med; 1980. 2. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. Acta Haematol; 2015. 3. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J Thromb Haemost; 2009. 4. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. Daru; 2012. 5. Jacobs, P., Wood, L., Novitzky, N.. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. Am J Med; 1994. 6. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood; 2016. 7. Houwerzijl, E. J., Louwes, H., Sluiter, W. J., Smit, J. W., Vellenga, E., de Wolf, J. T.. Platelet production rate predicts the response to prednisone therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol; 2008. a. Risposta entro 7 giorni: Steroidi: 3 RCTs, 1 studio prospettico; Osservazione: nessuno studio; Remissione: Steroidi: 4 RCTs, 2 studi prospettici; Osservazione: nessuno studio; Sanguinamenti maggiori: Steroidi: 1 RCTs, 2 studi prospettici; Osservazione: nessuno studio; Mortalità: Steroidi: 2 RCTs, 2 studi prospettici; Osservazione: nessuno studio b. In assenza di studi che abbiano valutato l'osservazione non sono disponibili stime degli effetti per questo gruppo c. Valutazione di studi osservazionali a singolo braccio, nessun riferimento a studi clinici che comparino direttamente osservazione e steroidi d. Non è disponibile la stima dell'effetto relativo tra i gruppi osservazione e steroidi (e quindi non è disponibile l'intervallo di confidenza) e. Risposta entro 7 giorni: Steroidi: pooled estimate 59% (95% CI 37-79%) [range degli studi da 28% a 80%] f. Remissione: Steroidi: pooled estimate 25% (95% CI 16-37%) [range degli studi da 7% a 44%]					

	g. Sanguinamenti maggiori: Steroidi: range degli studi da 0% a 5%	
Certeza delle evidenze Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessun studio incluso		Basato sull'esperienza clinica e sui dati di letteratura. Moderato (forse alto per la risposta a 7 giorni), moderato per gli effetti collaterali (nessuna certezza per la remissione)
Valori Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità		Variabilità per il valore di QOL (effetti collaterali degli steroidi)
Bilancio degli effetti		

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		Probabilmente a favore dell'uso degli steroidi
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto	Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)	
Certezza dell'evidenza delle risorse richieste Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ● Nessun studio incluso		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non noto		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		

Fattibilità		
L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderato	Modesto	Minimo		Variabile	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Moderata	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	Probabilmente favorisce il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non noto

	GIUDIZIO						
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non noto
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Probabilmente favorisce il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto

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

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità il panel suggerisce il trattamento con corticosteroidi piuttosto che l'osservazione (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

Nel decidere se avviare la terapia corticosteroidea nel singolo paziente il medico è tenuto a considerare la severità della trombocitopenia, eventuali comorbidità, l'uso di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la prospettiva di procedure invasive, la gravidanza, lo stile di vita e l'età del paziente.

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

1. Houwerzijl, E. J., Louwes, H., Sluiter, W. J., Smit, J. W., Vellenga, E., de Wolf, J. T.. Platelet production rate predicts the response to prednisone therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*; 2008.
2. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*; 2016.
3. Jacobs, P., Wood, L., Novitzky, N.. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med*; 1994.
4. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Daru*; 2012.
5. DiFino, S. M., Lachant, N. A., Kirshner, J. J., Gottlieb, A. J.. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med*; 1980.
6. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. *Acta Haematol*; 2015.
7. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost*; 2009.

QUESITO 2

Quesito: Corticosteroidi confrontati con osservazione per pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica >30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità^a

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	corticosteroidi	osservazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

risposta entro 7 giorni

2 ^{1,2}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Serio ^b	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	48/76 (63.2%)	0/0	Non stimabile ^e		⊕○○○ MOLTO BASSA	
------------------	-----------------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	-----	----------------------------	--	---------------------	--

remissione

4 ^{2,3,4,5}	Studi osservazionali ^a	Serio ^{fa}	Serio ^h	Serio ^{ci}	Serio ^d	Nessuna	26/109 (23.9%)	109/152 (71.7%)	Non stimabile ⁱ		⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------------	-----------------------------------	---------------------	--------------------	---------------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	----------------------------	--	---------------------	--

emorragia maggiore

4 ^{2,3,4,5}	Studi osservazionali ^a	Serio ^f	Serio ^k	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	1/111 (0.9%)	0/152 (0.0%)	Non stimabile ^l		⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------------	-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	--------------	--------------	----------------------------	--	---------------------	--

mortalità^a

3 ³	Studi osservazionali ^a	Serio ^f	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	0/0	0.0%	Non stimabile ^m		⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----	------	----------------------------	--	---------------------	--

QOL

0							0/0	0/0	Non stimabile		-	
---	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	--

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

- a. Risposta entro 7 giorni: Steroidi: 1 RCTs, 1 studio prospettico; Osservazione: nessuno studio; Remissione: Steroidi: 2 studi prospettici; Osservazione: 2 studi retrospettivi; Sanguinamenti maggiori: Steroidi: 1 RCTs, 1 studio prospettico; Osservazione: 2 studi retrospettivi; Mortalità: Steroidi: nessuno studio; Osservazione: 1 studio retrospettivo.
- b. In assenza di studi che abbiano valutato l'Osservazione non sono disponibili stime degli effetti per questo gruppo
- c. Valutazione di studi osservazionali a singolo braccio, nessun riferimento a studi clinici che comparino direttamente osservazione con steroidi
- d. Assenza del calcolo di effetto relativo tra i gruppi osservazione e steroidi (e quindi indisponibilità dell'intervallo di confidenza)
- e. Risposta entro 7 giorni: Steroidi: pooled estimate 61% (95% CI 44-76%) [gli studi variano da 43% a 65%]
- f. Gli studi che valutano "l'Osservazione" sono principalmente lavori retrospettivi con limiti riguardanti la selection bias e la determinazione degli outcomes
- g. Valutazione di studi osservazionali a singolo braccio, nessun riferimento a studi clinici che comparino direttamente osservazione con steroidi
- h. Gli intervalli di confidenza nell'ambito di un singolo braccio non si sovrappongono
- i. La definizione di Remissione non è quella prevista dal Panel
- j. Remissione: Steroidi: pooled estimate 26% (95% CI 14-43%) [gli studi variano da 23% a 43%] Osservazione: pooled estimate 72% (95% CI 29-94%) [gli studi variano da 50% a 87%]
- k. Stime puntuali per una variabile in un singolo braccio
- l. Sanguinamento maggiore: Steroidi: gli studi variano da 0% a 11%
- m. Mortalità: Osservazione: 0% per 1 studio

Riferimenti

1. Mazzucconi, M. G., Francesconi, M., Fidani, P.. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. Haematologica; 1985.
2. Matschke, J., Muller-Beissenhirtz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naive adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016.
3. Zimmer, J., Andres, E., Noel, E., Koumariou, A., Blicke, J. F., Maloisel, F.. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center.. Clin Lab Haematol; 2004.
4. Bizzoni, L., Mazzucconi, M. G., Gentile, M.. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. Eur J Haematol; 2006.
5. Centurioni, R., Braianzoni, F., Olivieri, A.. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura.. Acta Haematol Pol; 1990.

DOMANDA

E' preferibile la terapia con corticosteroidi o l' osservazione nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica >30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'?

POPOLAZIONE:	pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica >30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'
INTERVENTO:	corticosteroidi
CONFRONTO:	osservazione
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta entro 7 giorni; remissione; emorragia maggiore; mortalita'; QOL;
PROSPETTIVA:	SSN
CONTESTO:	Alcuni pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP potrebbero presentarsi con una trombocitopenia di grado lieve. Inoltre, la maggioranza di questi pazienti o non svilupperà alcun sanguinamento o presenterà solo lievi sanguinamenti mucocutanei. Per pazienti con una conta piastrinica $> 30 \times 10^9/L$ il rischio di sanguinamenti successivi in assenza di trattamento è considerato basso, in assenza di altre comorbidità associate. Considerati i noti effetti collaterali della terapia steroidea, non è chiaro il possibile beneficio di un trattamento con corticosteroidi in questa popolazione di pazienti.
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Minimi
- Modesti
- Moderati
- Grandi
- Variabili
- Non noto

(1)(2)(3)(4)(5)

Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con osservazione	Differenza tra rischi con corticosteroidi
risposta entro 7 giorni	76 (2 studi osservazionali) ^{1,2,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	non stimabile ^e	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
remissione	261 (4 studi osservazionali) ^{2,3,4,5,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,f,g,h,i}	non stimabile ^j	Popolazione in studio	
				717 per 1.000	717 meno per 1.000 (717 meno a 717 meno)
emorragia maggiore	263 (4 studi osservazionali) ^{2,3,4,5,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,h,k}	non stimabile ^l	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
mortalita'	62 (3 studi osservazionali) ^{3,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,h}	non stimabile ^m	Bassa	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)

Assenti dati di pazienti con una conta piastrinica ≥30 x10^9/L

QOL	0 (0 studi)	-	non stimabile	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
1. Mazzucconi, M. G., Francesconi, M., Fidani, P.. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. Haematologica; 1985. 2. Matschke, J., Muller-Beissenhirtz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naive adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016. 3. Zimmer, J., Andres, E., Noel, E., Koumarianou, A., Blicke, J. F., Maloisel, F.. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center.. Clin Lab Haematol; 2004. 4. Bizzoni, L., Mazzucconi, M. G., Gentile, M.. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. Eur J Haematol; 2006. 5. Centurioni, R., Braianzoni, F., Olivieri, A.. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura.. Acta Haematol Pol; 1990. a. Risposta a 7 giorni: Steroidi: 1 RCT, 1 studio prospettico; Osservazione: nessuno studio; Remissione: Steroidi: 2 studi prospettici; Osservazione: 2 studi retrospettivi; Emorragie maggiori: Steroidi: 1 RCT, 1 studio prospettico; Osservazione: 2 studi retrospettivi; Mortalità: Steroidi: nessuno studio; Osservazione: 1 studio retrospettivo. b. Sono valutati solo studi osservazionali a singolo braccio, per cui non sono riportati studi clinici che confrontino direttamente osservazione e steroidi c. Non sono disponibili studi che valutano l'osservazione e pertanto non è disponibile la stima dell'effetto per l'osservazione d. Non è possibile calcolare l'effetto relativo tra osservazione e steroidi (e pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza) e. Risposta a 7 giorni: Steroidi: stima combinata 61% (95% CI 44-76%) [range degli studi tra 43% e 65% f. La definizione di remissione non coincide con quella data dal panel g. Gli intervalli di confidenza all'interno di un braccio non si sovrappongono h. Gli studi relativi all'osservazione sono in larga parte analisi retrospettive delle cartelle cliniche con rischio di bias di selezione e incertezza sulla misurazione degli outcomes i. Si valutano studi a singolo braccio e pertanto non sono riportati studi clinici che confrontino direttamente osservazione e steroidi j. Remissione: Steroidi: stima combinata 26% (95% CI 14-43%) [range degli studi tra 23% e 43%]; Osservazione: stima combinata è 72% (95% CI 29-94%) [range degli studi tra 50% e 87%] k. Le stime puntuali per un singolo braccio sono variabili l. Emorragie maggiori: Steroidi: range degli studi tra 0% e 11%					

	m. Mortalità: Osservazione: 1 studio con range 0%									
Effetti indesiderati										
Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE								
○ Grandi ● Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabile ○ Non noto	(1)(2)(3)(4)(5)	Gli effetti collaterali degli steroidi sono considerati moderati quando paragonati con la sola osservazione; il Panel ha discusso se considerare tali effetti collaterali come moderati o maggiori ma, dal momento che questi non risultano mortali, sono stati considerati moderati.								
	<table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi) Follow up</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th></tr><tr><th>Rischio con osservazione</th><th>Differenza tra rischi con corticosteroidi</th></tr></table>		Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Rischio con osservazione	Differenza tra rischi con corticosteroidi
	Esiti						Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)
			Rischio con osservazione	Differenza tra rischi con corticosteroidi						
	risposta entro 7 giorni		76 (2 studi osservazionali) ^{1,2,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	non stimabile ^e	Popolazione in studio				
						0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)			
	remissione		261 (4 studi osservazionali) ^{2,3,4,5,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,f,g,h,i}	non stimabile ^j	Popolazione in studio				
						717 per 1.000	717 meno per 1.000 (717 meno a 717 meno)			
	emorragia maggiore		263 (4 studi osservazionali) ^{2,3,4,5,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,h,k}	non stimabile ^l	Popolazione in studio				
						0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)			

mortalita'	62 (3 studi osservazionali) ^{3,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,h}	non stimabile ^m	Bassa	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
QOL	0 (0 studi)	-	non stimabile	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)

1. Mazzucconi, M. G., Francesconi, M., Fidani, P.. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. Haematologica; 1985.

2. Matschke, J., Muller-Beissenhirtz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016.

3. Zimmer, J., Andres, E., Noel, E., Koumariannou, A., Blicke, J. F., Maloisel, F.. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center.. Clin Lab Haematol; 2004.

4. Bizzoni, L., Mazzucconi, M. G., Gentile, M.. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. Eur J Haematol; 2006.

5. Centurioni, R., Braianzoni, F., Olivieri, A.. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura.. Acta Haematol Pol; 1990.

a. Risposta a 7 giorni: Steroidi: 1 RCT, 1 studio prospettico; Osservazione: nessuno studio; Remissione: Steroidi: 2 studi prospettici; Osservazione: 2 studi retrospettivi; Emorragie maggiori: Steroidi: 1 RCT, 1 studio prospettico; Osservazione: 2 studi retrospettivi; Mortalità: Steroidi: nessuno studio; Osservazione: 1 studio retrospettivo.

b. Sono valutati solo studi osservazionali a singolo braccio, per cui non sono riportati studi clinici che confrontino direttamente osservazione e steroidi

c. Non sono disponibili studi che valutano l'osservazione e pertanto non è disponibile la stima dell'effetto per l'osservazione

d. Non è possibile calcolare l'effetto relativo tra osservazione e steroidi (e pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)

e. Risposta a 7 giorni: Steroidi: stima combinata 61% (95% CI 44-76%) [range degli studi tra 43% e 65%

f. La definizione di remissione non coincide con quella data dal panel

g. Gli intervalli di confidenza all'interno di un braccio non si sovrappongono

h. Gli studi relativi all'osservazione sono in larga parte analisi retrospettive delle cartelle cliniche con rischio di bias di selezione e incertezza sulla misurazione degli outcomes

	i. Si valutano studi a singolo braccio e pertanto non sono riportati studi clinici che confrontino direttamente osservazione e steroidi j. Remissione: Steroidi: stima combinata 26% (95% CI 14-43%) [range degli studi tra 23% e 43%]; Osservazione: stima combinata è 72% (95% CI 29-94%) [range degli studi tra 50% e 87%] k. Le stime puntuali per un singolo braccio sono variabili l. Emorragie maggiori: Steroidi: range degli studi tra 0% e 11% m. Mortalità: Osservazione: 1 studio con range 0%	
Certeza delle evidenze Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessun studio incluso		
Valori Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità		Se non necessari, gli steroidi non sono richiesti
Bilancio degli effetti		

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● 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		A favore dell'osservazione
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto	Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)	I costi non influenzano la decisione terapeutica; gli steroidi non sono considerati costosi
Certeza dell'evidenza delle risorse richieste Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

☐ Molto basso ☐ Basso ☐ Moderato ☒ Alto ☐ Nessun studio incluso		
Rapporto costo/efficacia Il rapport costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ 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		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Ridotto ☐ Probabilmente ridotto ☒ Probabilmente nessun impatto ☐ Probabilmente aumentato ☐ Aumentato ☐ Variabile ☐ Non noto		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		Se la conta piastrinica è prossima a $30 \times 10^9/L$, il trattamento risulta più accettabile. Nel caso di pazienti con nuova diagnosi, la paura di sanguinamenti potrebbe influenzare l'accettabilità di tali pazienti verso una terapia steroidea.

Fattibilità		
L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderato	Modesto	Minimo		Variabile	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Moderata	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	Variabile	Non noto

	GIUDIZIO						
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Variabile	Non noto
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto

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

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica >30.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità il panel raccomanda l'osservazione piuttosto che il trattamento con corticosteroidi (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Nonostante l'evidenza di beneficio o danno della terapia con corticosteroidi nella popolazione di pazienti affetti da trombocitopenia immune asintomatici o con lieve sanguinamento muco-cutaneo e conta piastrinica >30.000/mmc sia di qualità molto bassa, il panel ha formulato una raccomandazione forte in considerazione dell'evidenza di alta qualità dell'evidenza a sostegno dei potenziali effetti collaterali della terapia cortisonica in altre popolazioni di pazienti.

Considerazioni per sottogruppi

Nel decidere se avviare la terapia corticosteroidea nel singolo paziente il medico è tenuto a considerare la severità della trombocitopenia, eventuali comorbidità, l'uso di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, la prospettiva di procedure invasive, la gravidanza, lo stile di vita e l'età del paziente.

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

1. Centurioni, R., Braianzoni, F., Olivieri, A.. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura.. Acta Haematol Pol; 1990.
2. Mazzucconi, M. G., Francesconi, M., Fidani, P.. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. Haematologica; 1985.
3. Matschke, J., Muller-Beissenhertz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016.
4. Zimmer, J., Andres, E., Noel, E., Koumarianou, A., Blicke, J. F., Maloisel, F.. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center.. Clin Lab Haematol; 2004.
5. Bizzoni, L., Mazzucconi, M. G., Gentile, M.. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. Eur J Haematol; 2006.

QUESITO 3

DOMANDA

E' preferibile il trattamento ambulatoriale o in regime di ricovero nei pazienti adulti affetti da ITP con conta piastrinica <20.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'?

POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP con conta piastrinica <20.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'
INTERVENTO:	trattamento ambulatoriale
CONFRONTO:	trattamento in regime di ricovero
OUTCOMES PRINCIPALI:	Sanguinamento maggiore, Mortalità, QOL, Sanguinamento minore
SETTING:	SSN
CONTESTO:	Pazienti adulti con ITP possono presentare una significativa piastrinopenia (< 20 x10 ⁹ /L) in assenza di sanguinamenti rilevanti. Tali pazienti possono essere primariamente valutati o da un medico di Medicina Generale o da un clinico del Pronto Soccorso, senza pronta consulenza di un Ematologo. Alla prima presentazione di ITP, il peso di una possibile ospedalizzazione non è ancora stato chiarito.
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Si ○ Variabile ○ Non so		Nuova diagnosi/mai diagnosticata
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Minimi ○ Modesti ● Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non so	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di confrontare pazienti con ITP ospedalizzati e non ospedalizzati. Tuttavia non sono emersi studi che abbiano soddisfatto il quesito d'interesse. Sono state proposte delle Surveys agli Ematologi membri del Panel, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias, difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro, il rischio di consultare l'ematologo dopo aver preso già la decisione di ospedalizzare il paziente da parte di terze figure. I risultati della Survey sono i seguenti: in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica < 20.000/mmc, sono stati ospedalizzati nell'ultimo anno 23/42 pazienti (55%). Di questi 1/23 (4%) presentava episodi di sanguinamento maggiore (0% tra i pazienti non ricoverati). Considerando la stessa popolazione di pazienti, sono stati ospedalizzati negli ultimi cinque anni 70/149 pazienti (47%), dei quali l'1% è deceduto per ITP e l'1% per tutte le cause (non decessi per pazienti non ricoverati). (1)	Pazienti con prima presentazione di ITP. I membri del Panel hanno precisato che spesso la decisione di ospedalizzare un paziente non viene riservata primariamente a loro, dal momento che solitamente vengono consultati il giorno successivo al ricovero, già precedentemente stabilito da altri clinici. Le raccomandazioni proposte devono essere quindi valutate con i limiti appena esposti.
--	---	---

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Modesti ○ Minimi ○ Variabili ○ Non so	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di confrontare pazienti con ITP ospedalizzati e non ospedalizzati. Tuttavia non sono emersi studi che abbiano soddisfatto il quesito d'interesse. Sono state proposte delle Surveys agli Ematologi membri del Panel, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias, difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro, il rischio di consultare l'ematologo dopo aver preso già la decisione di ospedalizzare il paziente da parte di terze figure. I risultati della Survey sono i seguenti: in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica < 20.000/mmc, sono stati ospedalizzati nell'ultimo anno 23/42 pazienti (55%). Di questi 1/23 (4%) presentava episodi di sanguinamento maggiore (0% tra i pazienti non ricoverati). Considerando la stessa popolazione di pazienti, sono stati ospedalizzati negli ultimi cinque anni 70/149 pazienti	

	(47%), dei quali l'1% è deceduto per ITP e l'1% per tutte le cause (non decessi per pazienti non ricoverati). (1) Si riportano inoltre i risultati di un nuovo studio pubblicato dopo maggio 2017 [Tsuda et al. Ann Hematol 2017]: è stata analizzata retrospettivamente una popolazione di 169 pazienti ospedalizzati tra il 1992 e il 2015 con nuova diagnosi di ITP (132 adulti). 8 di questi (8/169, 1/23 (4.7%) ha presentato episodi di sanguinamento maggiore. Si trattava in tutti i casi di pazienti con più di 60 anni d'età e con Plt <20.000/mmc; la maggiore incidenza riguardava paziente con più di 80 anni e Plt < 5.000/mmc. Due pazienti (1.2%) sono deceduti per conseguenze del sanguinamento. • Tsuda H, Tsuji T, Tsuji M, Yamasaki H. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients. Ann Hematol. 2017 Nov;96(11):1915-1920.	
--	--	--

Certezza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso		Dati derivati da Surveys

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

☐ Importanti incertezze o variabilità ☒ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ☐ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ☐ Nessuna importante incertezza o variabilità		Alcuni pazienti sono meno favorevoli ad accettare l'ospedalizzazione rispetto ad altri
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ 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		L'intervento è l'ospedalizzazione mentre il comparatore consiste nella gestione ambulatoriale; probabilmente è favorita l'ospedalizzazione
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☒ Costi elevati ☐ Costi moderati ☐ Costi e risparmi trascurabili ☐ Moderato risparmio ☐ Elevato risparmio ☐ Variabile ☐ Non so		L'ospedalizzazione prevede costi considerevoli
Certeza dell'evidenza delle risorse richieste Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ● Alto ○ Nessuno studio incluso		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ● Non studi inclusi		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non so		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non so		

Fattibilità		
L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non so		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderato	Modesto	Minimo		Variabile	Non so
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Moderata	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	Variabile	Non so

	GIUDIZIO						
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			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Variabile	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	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

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica <20.000/mm³ asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità, il panel suggerisce il ricovero ospedaliero piuttosto che la gestione ambulatoriale (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa)

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

Il panel ha considerato che la decisione di ricoverare il paziente dipende dalla durata e dalla entità della trombocitopenia; inoltre dall'età del paziente e dalle comorbidità. Pazienti giovani senza fattori di rischio per sanguinamento possono essere trattati in regime ambulatoriale.

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

1. Neunert, Cindy, Terrell, Deirdra R, Arnold, Donald M, Buchanan, George, Cines, Douglas B, Cooper, Nichola, Cuker, Adam, Despotovic, Jenny M, George, James N, Grace, Rachael F. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood advances; 2019.

QUESITO 4

DOMANDA

E' preferibile il trattamento ambulatoriale o il trattamento in regime di ricovero nei pazienti adulti affetti da ITP con conta piastrinica >20.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'?	
POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP con conta piastrinica >20.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entita'
INTERVENTO:	trattamento ambulatoriale
CONFRONTO:	trattamento in regime di ricovero
OUTCOMES PRINCIPALI:	Sanguinamento maggiore; Mortalità; QOL; Sanguinamento minore
SETTING:	SSN
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente si ☒ Si ☐ Variabile ☐ Non so		Considerati sia pazienti con nuova diagnosi sia pazienti con malattia nota (sia presentazioni iniziali sia successive)
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☒ Minimi ☐ Modesti ☐ Moderati ☐ Grandi	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di confrontare pazienti con ITP ospedalizzati e non ospedalizzati. Tuttavia non sono emersi studi che abbiano soddisfatto il quesito d'interesse. Sono state	I vantaggi dell'ospedalizzazione non sono significativi; l'effetto indesiderato è limitato per l'ospedalizzazione

o Variabili o Non so	proposte delle Surveys agli Ematologi membri del Panel, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias, difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro, il rischio di consultare l'ematologo dopo aver preso già la decisione di ospedalizzare il paziente da parte di terze figure. I risultati della Survey sono i seguenti: in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica superiore o uguale a 20.000/mmc, sono stati ospedalizzati nell'ultimo anno 0/123 pazienti (0%). Tra quelli non ospedalizzati, 0/123 (0%) hanno presentato episodi di sanguinamento maggiore. Considerando la stessa popolazione di pazienti, sono stati ospedalizzati negli ultimi cinque anni 6/352 pazienti (2%), dei quali lo 0% è deceduto per ITP e il 17% per tutte le cause (rispetto a 0% e 1% rispettivamente per i pazienti gestiti in ambulatorio). (1) È stata analizzata retrospettivamente una popolazione di 169 pazienti ospedalizzati tra il 1992 e il 2015 con nuova diagnosi di ITP (132 adulti). 8 di questi (8/169, 1/23 (4.7%) ha presentato episodi di sanguinamento maggiore. Si trattava in tutti i casi di pazienti con più di 60 anni d'età e con Plt <20.000/mmc; la maggiore incidenza riguardava paziente con più di 80 anni e Plt < 5.000/mmc. Due pazienti (1.2%) sono deceduti per conseguenze del sanguinamento. Tsuda H, Tsuji T, Tsuji M, Yamasaki H. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients. <i>Ann Hematol.</i> 2017;96(11):1915-1920. doi:10.1007/s00277-017-3095-6	
-------------------------	--	--

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
o Grandi ● Moderati o Modesti o Minimi o Variabili o Non so	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di confrontare pazienti con ITP ospedalizzati e non ospedalizzati. Tuttavia non sono emersi studi che abbiano soddisfatto il quesito d'interesse. Sono state proposte delle Surveys agli Ematologi membri del Panel, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias, difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro, il rischio di consultare l'ematologo dopo aver preso già la decisione di ospedalizzare il paziente da parte di terze figure. I risultati della Survey sono i seguenti: in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica superiore o uguale a 20.000/mmc, sono stati ospedalizzati	

	nell'ultimo anno 0/123 pazienti (0%). Tra quelli non ospedalizzati, 0/123 (0%) hanno presentato episodi di sanguinamento maggiore. Considerando la stessa popolazione di pazienti, sono stati ospedalizzati negli ultimi cinque anni 6/352 pazienti (2%), dei quali lo 0% è deceduto per ITP e il 17% per tutte le cause (rispetto a 0% e 1% rispettivamente per i pazienti gestiti in ambulatorio). (1) È stata analizzata retrospettivamente una popolazione di 169 pazienti ospedalizzati tra il 1992 e il 2015 con nuova diagnosi di ITP (132 adulti). 8 di questi (8/169, 1/23 (4.7%) ha presentato episodi di sanguinamento maggiore. Si trattava in tutti i casi di pazienti con più di 60 anni d'età e con Plt <20.000/mm³; la maggiore incidenza riguardava paziente con più di 80 anni e Plt < 5.000/mm³. Due pazienti (1.2%) sono deceduti per conseguenze del sanguinamento. Tsuda H, Tsuji T, Tsuji M, Yamasaki H. Life-threatening bleeding episodes in primary immune thrombocytopenia: a single-center retrospective study of 169 inpatients. <i>Ann Hematol.</i> 2017;96(11):1915-1920. doi:10.1007/s00277-017-3095-6	
Certeza delle evidenze Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Non studi inclusi		
Valori Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità		Il rappresentante dei pazienti del panel ha sottolineato come, pur in assenza di dati di letteratura relativi alla qualità di vita del trattamento ambulatoriale, è verosimile che vi sia una forte preferenza del paziente al trattamento in regime ambulatoriale

		nel caso in cui il rischio emorragico sia giudicato di entità trascurabile.
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● 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		A favore della gestione ambulatoriale
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non so		L'ospedalizzazione prevede costi considerevoli
Certezza dell'evidenza delle risorse richieste Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ● Alto ○ Nessun studio incluso		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non noto		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☒ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		

Fattibilità		
L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderato	Modesto	Minimo		Variabile	Non noto
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	Variabile	Non noto

	GIUDIZIO						
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non noto
CERTEZZA DELLE EVIDENZE DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto

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

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e conta piastrinica >20.000/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità il panel suggerisce la gestione ambulatoriale piuttosto che il ricovero ospedaliero (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

1. Neunert, Cindy, Terrell, Deirdra R, Arnold, Donald M, Buchanan, George, Cines, Douglas B, Cooper, Nichola, Cuker, Adam, Despotovic, Jenny M, George, James N, Grace, Rachael F. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood advances; 2019.

QUESITO 5

DOMANDA

E' preferibile una durata della terapia cortisonica di I linea (incluso il tapering) <6 settimane o >6 settimane per la terapia di I linea in pazienti adulti affetti da ITP di nuova diagnosi?	
POPOLAZIONE:	I linea di terapia in pazienti adulti affetti da ITP di nuova diagnosi
INTERVENTO:	durata terapia cortisonica di I linea <6 settimane (incluso scalaggio)
CONFRONTO:	durata terapia cortisonica di I linea >6 settimane (incluso scalaggio)
OUTCOMES PRINCIPALI:	Sanguinamento maggiore; QOL; Remissione; Infezioni; Diabete; Mortalità; Risposta duratura
SETTING:	Inclusione: RCTs
PROSPETTIVA:	
CONTESTO:	La terapia con corticosteroidi è lo standard of care per i pazienti con nuova diagnosi di ITP in prima linea con indicazioni di trattamento. Nonostante l'ampia esperienza d'uso nell'ambito della ITP, non è ancora chiara la durata più vantaggiosa del trattamento steroideo. Il potenziale beneficio di cure con corticosteroidi prolungate deve essere soppesato con l'aumentata insorgenza di effetti collaterali. Non è attualmente noto l'impatto della durata della terapia steroidea nei confronti di outcomes importanti, quali gli episodi di sanguinamento, la remissione e gli effetti collaterali.
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Variabile ○ Non noto		
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Minimi ○ Modesti ○ Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non noto	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di confrontare pazienti con ITP trattati o con un ciclo di Prednisone breve (inferiore o uguale a sei settimane) o più prolungato. Non sono emersi studi che abbiano presentato dei risultati in merito a trattamenti brevi con Prednisone; pertanto nessun dato di letteratura riguardo a pazienti con ITP è stato usato per approfondire questo quesito. Sono state proposte delle Surveys agli Ematologi membri del Panel ASH, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias e difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro. I risultati della Survey sono i seguenti: Nell'ultimo anno il numero di pazienti con nuova diagnosi di ITP trattati con una terapia steroidea inferiore o uguale a sei settimane è pari al 62% rispetto ad una terapia prolungata (15%). Gli outcomes sono risultati rispettivamente i seguenti: risposta a lungo termine 13% vs 40%; remissione 11% vs 27%; infezioni 0% vs 0%; episodi di sanguinamento maggiore 0% vs 0%. Negli ultimi 5 anni il numero di pazienti con nuova diagnosi di ITP trattati con una terapia steroidea inferiore o uguale a sei settimane è pari al 63% rispetto ad una terapia prolungata (36%). Le morti secondarie a ITP sono risultate pari allo 0% e 2% rispettivamente; le morti avvenute per tutte le cause sono risultate pari al 2% in entrambi i casi. (1)	

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Grandi ○ Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabili ○ Non noto	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di confrontare pazienti con ITP trattati o con un ciclo di Prednisone breve (inferiore o uguale a sei settimane) o più prolungato. Non sono emersi studi che abbiano presentato dei risultati in merito a trattamenti brevi con Prednisone; pertanto nessun dato di letteratura riguardo a pazienti con ITP è stato usato per approfondire questo quesito. Sono state proposte delle Surveys agli Ematologi membri del Panel ASH, i cui limiti tuttavia sono i seguenti: recall bias e difficoltà nel determinare l'indipendenza della pratica clinica del singolo quando influenzabile dalle linee guida interne del centro. I risultati della Survey sono i seguenti: Nell'ultimo anno il numero di pazienti con nuova diagnosi di ITP trattati con una terapia steroidea inferiore o uguale a sei settimane è pari al 62% rispetto ad	Il panel ha ritenuto di indicare gli effetti indesiderati (riassunti qui¹) a carico di una durata prolungata della terapia steroidea come di grande entità, basandosi sull'esperienza clinica e su dati di letteratura acquisiti storicamente in altre condizioni patologiche (ad es. asma, artrite reumatoide) o setting (pazienti pediatrici) per le quali è stata proposta in passato una terapia cronica o di mantenimento con prednisone. In particolare: uno studio in pazienti con artrite reumatoide ha riscontrato una relazione dose-risposta lineare tra la dose di prednisone e vari effetti collaterali (fenotipo cushingoide, ecchimosi, edemi declivi, micosi, strie rubre, dispnea, disturbi del sonno), tra i pazienti trattati con prednisone da più di 6 mesi e pazienti non trattati negli ultimi 12 mesi.² Una revisione sistematica della letteratura con metanalisi³ relativa agli effetti avversi di una prolungata

	una terapia prolungata (15%). Gli outcomes sono risultati rispettivamente i seguenti: risposta a lungo termine 13% vs 40%; remissione 11% vs 27%; infezioni 0% vs 0%; episodi di sanguinamento maggiore 0% vs 0%. Negli ultimi 5 anni il numero di pazienti con nuova diagnosi di ITP trattati con una terapia steroidea inferiore o uguale a sei settimane è pari al 63% rispetto ad una terapia prolungata (36%). Le morti secondarie a ITP sono risultate pari allo 0% e 2% rispettivamente; le morti avvenute per tutte le cause sono risultate pari al 2% in entrambi i casi. (1)	terapia steroidea nei pazienti pediatrici ha mostrato un significativo incremento delle infezioni con aumento della mortalità in questo gruppo di pazienti; risultavano inoltre maggiori l'aumento di peso, e il fenotipo cushingoide. Varie revisioni sistematiche in pazienti adulti, alcune recentemente aggiornate,^{4,5} hanno sottolineato gli effetti deleteri di una prolungata terapia steroidea con aumento del burden sanitario ed economico associato a tali eventi avversi. 1. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. 2021 Mar 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. 2. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1119-24. 3. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. PLoS One. 2017 Jan 26;12(1):e0170259. 4. Rice JB, White AG, Scarpato LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. Clin Ther. 2017 Nov;39(11):2216-2229. 5. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. Eur Respir J. 2018 Oct 25;52(4):1800703.
--	--	---

Certezza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessun studio incluso		Il panel ha considerato l'evidenza dei dati derivati dalla Survey ASH come di qualità molto bassa. Al contrario, è stata attribuita un'alta qualità relativamente agli potenziali effetti collaterali della prolungata terapia cortisonica (>8 settimane) in altre popolazioni di pazienti. Tuttavia, poiché l'evidenza relativa agli outcomes critici relativi all'ITP (remissione, risposta duratura, sanguinamenti maggiori) è di livello molto basso, anche il livello globale della certezza dell'evidenza è stato ritenuto molto basso.

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità		Un ciclo più corto presenta ridotta tossicità rispetto ad un ciclo prolungato
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		A favore di un trattamento breve rispetto ad uno prolungato
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto	Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory) prednisone	
Certeza dell'evidenza delle risorse richieste Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto basso ○ Basso ○ Moderato ● Alto ○ Nessuno studio incluso		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non noto		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		Oltre 6-8 settimane gli steroidi risultano inaccettabili (2 mesi), sebbene la modulazione del dosaggio potrebbe variare l'accettabilità
Fattibilità		
L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		Potrebbero verificarsi problemi con l'aderenza al trattamento se uso prll panel di queste LG ha giudicato poco praticabile una durata totale della terapia steroidea fino alla sospensione definitiva inferiore a 6 settimane, mentre ha ritenuto maggiormente fattibile una durata totale inferiore a 8 settimane. Infatti è generalmente raccomandato il mantenimento della dose di induzione per 3-4 settimane; inoltre nelle ultime settimane di tapering la dose di steroide è bassa e sono pertanto inferiori gli effetti non desideratiolungato

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderato	Modesto	Minimo		Variabile	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA	Molto bassa	Bassa	Moderata	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			

	GIUDIZIO						
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	Variabile	Non noto
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Variabile	Non noto
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto

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

In pazienti adulti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi il panel raccomanda un breve corso (<8 settimane incluso il tapering) di terapia corticosteroidea piuttosto che un corso prolungato (>8 settimane incluso il tapering) (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

Giustificazione

Il panel di queste LG ha giudicato poco praticabile una durata totale della terapia steroidea fino alla sospensione definitiva inferiore a 6 settimane, mentre ha ritenuto maggiormente fattibile una durata totale inferiore a 8 settimane. Infatti è generalmente raccomandato il mantenimento della dose di induzione per 3-4 settimane; inoltre nelle ultime settimane di tapering la dose di steroide è bassa e sono pertanto inferiori gli effetti non desiderati. Il panel ha considerato che le evidenze e il framework EtD relativo al quesito con durata della terapia steroidea minore o maggiore di 6 settimane non differiscono significativamente (ad eccezione della suddetta fattibilità) da quelle dello stesso quesito con un tempo soglia di 8 settimane; pertanto ha deciso di adottare l'evidenze profile e le tabelle EtD modificando unicamente il testo del quesito e la raccomandazione corrispondente.

In assenza di un chiaro beneficio derivante dal prolungamento della terapia corticosteroidea e a fronte di una certezza sui maggiori rischi di una terapia corticosteroidea prolungata, il panel ha ritenuto che il bilancio di effetti positivi e negativi favorisca un corso breve di terapia corticosteroidea (<8 settimane). Il manuale GRADE prevede alcune situazioni paradigmatiche in cui può essere formulata una raccomandazione forte nel contesto di una bassa qualità dell'evidenza, ad esempio quando delle evidenze di bassa qualità suggeriscono l'equivalenza di 2 trattamenti mentre delle evidenze di alta qualità suggeriscono minori effetti collaterali per una delle 2 alternative. Pertanto, il panel ha formulato una raccomandazione forte basandosi sull'evidenza indiretta di maggiori rischi connessi ad una esposizione prolungata ai corticosteroidi.

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

1. Neunert, Cindy, Terrell, Deirdra R, Arnold, Donald M, Buchanan, George, Cines, Douglas B, Cooper, Nichola, Cuker, Adam, Despotovic, Jenny M, George, James N, Grace, Rachael F. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood advances; 2019.

QUESITO 6

Quesito: Desametasone (40 mg/kg per 4 giorni) confrontato con prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die) per la I linea di terapia in pazienti adulti affetti da ITP di nuova diagnosi

Valutazione della certezza							Nº di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Nº di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	desametasone (40 mg/kg per 4 giorni)	prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

risposta entro 7 giorni

3 ^{1,2,3}	Trial randomizzati	Non serio ^a	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuna	72/109 (66.1%)	43/77 (55.8%)	RR 1.31 (1.11 a 1.54)	173 in più per 1.000 (da 61 in più a 302 in più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
--------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	---------	----------------	---------------	--------------------------	---	--------------	---------

risposta entro 1 mese

3 ^{2,4,5}	Trial randomizzati	Non serio ^a	Non serio	Non serio	Serio ^b	Nessuna	100/140 (71.4%)	82/107 (76.6%)	RR 0.96 (0.82 a 1.13)	31 in meno per 1.000 (da 138 in meno a 100 in più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
--------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	--------------------	---------	-----------------	----------------	--------------------------	---	------------------	---------

risposta duratura

5 ^{1,2,4,5,6}	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Non serio	Serio ^c	Nessuna	122/256 (47.7%)	91/225 (40.4%)	RR 1.26 (0.85 a 1.86)	105 in più per 1.000 (da 61 in meno a 348 in più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	---------	-----------------	----------------	--------------------------	--	------------------	---------

remissione (conta piastrinica >100K a 12 mesi)

4 ^{1,2,4,6}	Trial randomizzati	Non serio ^a	Non serio	Serio ^d	Non serio	Nessuna	91/199 (45.7%)	40/165 (24.2%)	RR 2.96 (1.03 a 8.45)	475 in più per 1.000 (da 7 in più a 1.000 in più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------------	--------------------	------------------------	-----------	--------------------	-----------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	------------------	---------

emorragia maggiore

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	desametasone (40 mg/kg per 4 giorni)	prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 ^{3,4,6}	Trial randomizzati	Non serio ^a	Non serio	Non serio	Serio ^c	Nessuna	15/126 (11.9%)	26/124 (21.0%)	RR 0.56 (0.31 a 1.02)	92 in meno per 1.000 (da 145 in meno a 4 in più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

QOL-non riportata

0							0/0	0/0	Non stimabile		-	CRITICO
---	--	--	--	--	--	--	-----	-----	---------------	--	---	---------

CI: Intervallo di Confidenza; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Non chiare violazioni della randomizzazione o occultamenti di allocazione; singolo cieco in un solo studio - sebbene gli outcomes relativi alla conta piastrinica potrebbero aver influenzato gli outcomes a più lungo termine nel caso di altra terapia somministrata; molti studi presentavano un completo follow-up; usato ITT con l'eccezione di Matschke 2016

b. Gli intervalli di confidenza non escludono dei limiti per un possibile beneficio o per un effetto indesiderato

c. Ampi intervalli di confidenza che non escludono dei limiti per un possibile beneficio o per un effetto indesiderato

d. Solo uno studio definisce la remissione usando una soglia della conta piastrinica di 100.000/mm³; due altri studi si basano su un limite di 30.000/mm³

Riferimenti

1. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. Daru; 2012.
2. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. Acta Haematol; 2015.
3. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J Thromb Haemost; 2009.
4. Matschke, J., Muller-Beissenhirtz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naive adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016.
5. Bae, S. H., Ryoo, H. M., Lee, W. S.. High dose dexamethasone vs. conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. Blood; 2010.
6. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood; 2016.

DOMANDA

E' preferibile il trattamento con desametasone (40 mg/kg per 4 giorni) o con prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die) per la terapia di I linea in pazienti adulti affetti da ITP di nuova diagnosi?	
POPOLAZIONE:	I linea di terapia in pazienti adulti affetti da ITP di nuova diagnosi
INTERVENTO:	desametasone (40 mg/kg per 4 giorni)
CONFRONTO:	prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die)
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta entro 7 giorni; risposta entro 1 mese; risposta duratura; remissione (conta piastrinica >100K a 12 mesi); emorragia maggiore; QOL-non riportata;
SETTING:	Inclusione: RCT
PROSPETTIVA:	
CONTESTO:	Le linee guida ASH 2011 raccomandavano una terapia steroidea a lungo termine piuttosto che cicli di terapia con corticosteroidi più brevi. In quel contesto solo uno studio aveva confrontato gli effetti delle terapie a breve termine rispetto alle terapie a più lungo termine, evidenziando un maggior intervallo di tempo alla recidiva per i pazienti trattati per periodi più lunghi. Da allora l'interesse verso l'uso di brevi trattamenti con Desametasone è venuta meno, a favore di terapie più prolungate con Prednisone.
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente si ☒ Si ☐ Variabile ☐ Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Minimi
- Modesti
- Moderati
- Variabili
- Non noto

Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die)	Differenza tra rischi con desametasone (40 mg/kg per 4 giorni)
risposta entro 7 giorni	186 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	RR 1.31 (1.11 a 1.54)	Popolazione in studio	
				558 per 1.000	173 più per 1.000 (61 più a 302 più)
risposta entro 1 mese	247 (3 RCT) ^{2,4,5}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	RR 0.96 (0.82 a 1.13)	Popolazione in studio	
				766 per 1.000	31 meno per 1.000 (138 meno a 100 più)
risposta duratura	481 (5 RCT) ^{1,2,4,5,6}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	RR 1.26 (0.85 a 1.86)	Popolazione in studio	
				404 per 1.000	105 più per 1.000 (61 meno a 348 più)
remissione (conta piastrinica >100K a 12 mesi)	364 (4 RCT) ^{1,2,4,6}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,d}	RR 2.96 (1.03 a 8.45)	Popolazione in studio	
				242 per 1.000	475 più per 1.000 (7 più a 1.806 più)

La mancanza di sanguinamenti è compresa tra gli effetti desiderabili

emorragia maggiore	250 (3 RCT) ^{3,4,6}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,c}	RR 0.56 (0.31 a 1.02)	Popolazione in studio	
				210 per 1.000	92 meno per 1.000 (145 meno a 4 più)
QOL-non riportata	0 (0 studi)	-	non stimabile	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)

1. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. Daru; 2012.
 2. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. Acta Haematol; 2015.
 3. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J Thromb Haemost; 2009.
 4. Matschke, J., Muller-Beissenhirtz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016.
 5. Bae, S. H., Ryoo, H. M., Lee, W. S.. High dose dexamethasone vs. conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. Blood; 2010.
 6. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood; 2016.
- a. Non chiare violazioni della randomizzazione o occultamenti di allocazione; singolo cieco in un solo studio - sebbene gli outcomes relativi alla conta piastrinica potrebbero aver influenzato gli outcomes a più lungo termine nel caso di altra terapia somministrata; molti studi presentavano un completo follow-up; usato ITT con l'eccezione di Matschke 2016
 - b. Gli intervalli di confidenza non escludono dei limiti per un possibile beneficio o per un effetto indesiderato
 - c. Ampi intervalli di confidenza che non escludono dei limiti per un possibile beneficio o per un effetto indesiderato
 - d. Solo uno studio definisce la remissione usando una soglia della conta piastrinica di 100.000/mm³; due altri studi si basano su un limite di 30.000/mm³

	(1)(2)(3)(4)(5)(6) Una nuova metanalisi ha analizzato l'uso di Desametasone (DEX) o Prednisone (PDN) come terapia iniziale della ITP: 8 RCT sono stati inclusi, per un totale di 704 pazienti con ITP acuta. Questa metanalisi comprendeva tutti i 6 studi inclusi nell'Evidence Profile e altri 2 studi (Cui 2011; Li 2013) in lingua cinese che annoveravano 152 pazienti. Tali studi avevano importanti limitazioni relativamente alla valutazione del risk of bias eseguita dagli autori: entrambi non riportavano dettagli relativi alla sequenza di randomizzazione o ad "allocation concealment"; entrambi non erano in cieco relativamente alla somministrazione dell'intervento o alla valutazione degli outcomes; inoltre per lo studio di Lee veniva segnalata la mancanza di dati di outcome e non si poteva accertare il rischio di "selective reporting". Per quanto riguarda i risultati principali, nessuna differenza significativa veniva riscontrata tra DEX o PDN per la risposta sostenuta ($Plt > 30 \times 10^9/L$ a 6 mesi): la stima combinata del rischio relativo (modello ad effetti fissi) da 7 studi era 1.13 (95%CI: 0.94 – 1.36); tuttavia quando si restringeva l'analisi del braccio DEX agli studi che avevano utilizzato una terapia prolungata (più di 1 ciclo DEX o corticosteroidi a scalare), la stima combinata del rischio relativo (modello ad effetti fissi) da 4 studi era 1.82 (95%CI: 1.38 – 2.41). La risposta a 28 giorni ($Plt > 30 \times 10^9/L$) era maggiore con DEX (stima combinata del rischio relativo usando modello ad effetti fissi da 8 studi: 1.11, 95%CI: 1.01 – 1.22). Per quanto riguarda gli eventi avversi, non vi erano dati specifici per il grado per cui non si poteva procedere a una stima combinata dell'effetto. • Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>TH Open</i>. 2017;1(2):e73-e81. Published 2017 Jul 14. doi:10.1055/s-0037-1604168 • Cui ZG, Wei Y, Hou M, Zhao HG, Wang HY. [The efficacy and safety of 2 cycles' high-dose dexamethasone treatment adult primary immune thrombocytopenia]. <i>Zhonghua Nei Ke Za Zhi</i> 2011; 50(05):401–403 • Li ZY, Li DP, Yan ZL, et al. [Effect of different therapeutic regimens on regulatory T cells in patients of primary immune thrombocytopenia]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 2013;34(06):478–481 Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio [Mazzucconi et al], con i seguenti risultati: - Tipo di studio: multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto - Popolazione: pazienti adulti con ITP primaria di nuova diagnosi - Intervento: Desametasone 40 mg/d P.O. per 4 giorni consecutivi, ogni 14 giorni per 3 cicli consecutivi (54 pazienti) - Comparatore: Prednisone 1 mg/Kg/d P.O. per 4 settimane consecutive, poi scalaggio entro 14 giorni (59 pazienti) - Risposta entro 7 giorni: non riportata - Risposta entro 1 mese ($\geq 20 \times 10^9/L$: a 46 giorni per Desametasone, 42 giorni per Prednisone): Desametasone 93.9% (46/49), Prednisone 78.6% (44/56); RR 3.5 (95%CI: 1.05 – 11.7, $p=0.028$) - Risposta duratura ($\geq 20 \times 10^9/L$ a 222-226 giorni): Desametasone 59.0% (23/39), Prednisone 60.5% (26/43). RR 0.88 (95%CI: 0.54 – 1.45, $p=0.62$) - Remissione, emorragia maggiore, qualità di vita: non riportati Poiché, essendo lo studio riportato in un abstract, non è possibile valutare adeguatamente il livello di evidenza per gli outcomes estratti, non è possibile aggiornare la stima combinata relativa ai singoli outcomes. • Mazzucconi MG, Paoloni F, Santoro C, Sau A, Vianelli N, Vincelli ID, et al. Randomized study for the treatment of primary immune thrombocytopenic purpura (PITP) in newly diagnosed untreated adult patients. Comparison of standard dose prednisone versus high-dose dexamethasone. Preliminary results. <i>Gimema protocol ITP0207</i>. <i>Haematologica</i>. 2019;104:5-6.	
--	--	--

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Modesti ○ Minimi ● Variabile ○ Non noto	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Sulla base del parere del Panel, gli effetti indesiderabili dipendono dal dosaggio, dalla durata, dalle caratteristiche della popolazione, il tempo necessario alla risposta e l'intensità degli effetti collaterali.
					Rischio con prednisone (0.5-2.0 mg/kg/die)	
	risposta entro 7 giorni	186 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	RR 1.31 (1.11 a 1.54)	Popolazione in studio	
					558 per 1.000	
	risposta entro 1 mese	247 (3 RCT) ^{2,4,5}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	RR 0.96 (0.82 a 1.13)	Popolazione in studio	
					766 per 1.000	
	risposta duratura	481 (5 RCT) ^{1,2,4,5,6}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	RR 1.26 (0.85 a 1.86)	Popolazione in studio	
					404 per 1.000	
				Popolazione in studio		

remissione (conta piastrinica >100K a 12 mesi)	364 (4 RCT) ^{1,2,4,6}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,d}	RR 2.96 (1.03 a 8.45)	242 per 1.000	475 più per 1.000 (7 più a 1.806 più)
emorragia maggiore	250 (3 RCT) ^{3,4,6}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,c}	RR 0.56 (0.31 a 1.02)	Popolazione in studio	
				210 per 1.000	92 meno per 1.000 (145 meno a 4 più)
QOL-non riportata	0 (0 studi)	-	non stimabile	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
1. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. Daru; 2012. 2. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. Acta Haematol; 2015. 3. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. J Thromb Haemost; 2009. 4. Matschke, J., Muller-Beissenhirtz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. Acta Haematol; 2016. 5. Bae, S. H., Ryoo, H. M., Lee, W. S.. High dose dexamethasone vs. conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. Blood; 2010. 6. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood; 2016. a. Non chiare violazioni della randomizzazione o occultamenti di allocazione; singolo cieco in un solo studio - sebbene gli outcomes relativi alla conta piastrinica potrebbero aver influenzato gli outcomes a più lungo termine nel caso di altra terapia somministrata; molti studi presentavano un completo follow-up; usato ITT con l'eccezione di Matschke 2016					

	b. Gli intervalli di confidenza non escludono dei limiti per un possibile beneficio o per un effetto indesiderato c. Ampi intervalli di confidenza che non escludono dei limiti per un possibile beneficio o per un effetto indesiderato d. Solo uno studio definisce la remissione usando una soglia della conta piastrinica di 100.000/mm³; due altri studi si basano su un limite di 30.000/mm³ (1)(2)(3)(4)(5)(6) Una nuova metanalisi ha analizzato l'uso di Desametasone (DEX) o Prednisone (PDN) come terapia iniziale della ITP: 8 RCT sono stati inclusi, per un totale di 704 pazienti con ITP acuta. Questa metanalisi comprendeva tutti i 6 studi inclusi nell'Evidence Profile e altri 2 studi (Cui 2011; Li 2013) in lingua cinese che annoveravano 152 pazienti. Tali studi avevano importanti limitazioni relativamente alla valutazione del risk of bias eseguita dagli autori: entrambi non riportavano dettagli relativi alla sequenza di randomizzazione o ad "allocation concealment"; entrambi non erano in cieco relativamente alla somministrazione dell'intervento o alla valutazione degli outcomes; inoltre per lo studio di Lee veniva segnalata la mancanza di dati di outcome e non si poteva accertare il rischio di "selective reporting". Per quanto riguarda i risultati principali, nessuna differenza significativa veniva riscontrata tra DEX o PDN per la risposta sostenuta (Plt > 30 x 10⁹/L a 6 mesi): la stima combinata del rischio relativo (modello ad effetti fissi) da 7 studi era 1.13 (95%CI: 0.94 – 1.36); tuttavia quando si restringeva l'analisi del braccio DEX agli studi che avevano utilizzato una terapia prolungata (più di 1 ciclo DEX o corticosteroidi a scalare), la stima combinata del rischio relativo (modello ad effetti fissi) da 4 studi era 1.82 (95%CI: 1.38 – 2.41). La risposta a 28 giorni (Plt > 30 x 10⁹/L) era maggiore con DEX (stima combinata del rischio relativo usando modello ad effetti fissi da 8 studi: 1.11, 95%CI: 1.01 – 1.22). Per quanto riguarda gli eventi avversi, non vi erano dati specifici per il grado per cui non si poteva procedere a una stima combinata dell'effetto. • Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>TH Open</i>. 2017;1(2):e73–e81. Published 2017 Jul 14. doi:10.1055/s-0037-1604168 • Cui ZG, Wei Y, Hou M, Zhao HG, Wang HY. [The efficacy and safety of 2 cycles' high-dose dexamethasone treatment adult primary immune thrombocytopenia]. <i>Zhonghua Nei Ke Za Zhi</i> 2011; 50(05):401–403 • Li ZY, Li DP, Yan ZL, et al. [Effect of different therapeutic regimens on regulatory T cells in patients of primary immune thrombocytopenia]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 2013;34(06):478–481 Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio [Mazzucconi et al], riportato come abstract, con i seguenti risultati: - Tipo di studio: multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto - Popolazione: pazienti adulti con ITP primaria di nuova diagnosi - Intervento: Desametasone 40 mg/d P.O. per 4 giorni consecutivi, ogni 14 giorni per 3 cicli consecutivi (54 pazienti) - Comparatore: Prednisone 1 mg/Kg/d P.O. per 4 settimane consecutive, poi scalaggio entro 14 giorni (59 pazienti) - Risposta entro 7 giorni: non riportata - Risposta entro 1 mese (≥20 x 10⁹/L: a 46 giorni per Desametasone, 42 giorni per Prednisone): Desametasone 93.9% (46/49), Prednisone 78.6% (44/56); RR 3.5 (95%CI: 1.05 – 11.7, p=0.028)	
--	---	--

	- Risposta duratura ($\geq 20 \times 10^9/L$ a 222-226 giorni): Desametasone 59.0% (23/39), Prednisone 60.5% (26/43). RR 0.88 (95%CI: 0.54 – 1.45, p=0.62) - Remissione, emorragia maggiore, qualità di vita: non riportati Poiché, essendo lo studio riportato in un abstract, non è possibile valutare adeguatamente il livello di evidenza per gli outcomes estratti, non è possibile aggiornare la stima combinata relativa ai singoli outcomes. • Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Avvisati G, De Stefano V, Gugliotta L, Ruggeri M, Vianelli N, Fazi P, Paoloni F, Sargentini V, Baldacci E, Ferretti A, Martino B, Vincelli ID, Carli G, Fortuna S, Di Ianni M, Ranalli P, Palandri F, Polverelli N, Lugli E, Rivolti E, Patriarca A, Rago A, D'Adda M, Gentile M, Siragusa S, Sibilla S, Carella AM, Rossi E, Battistini R, Zaja F, Bocchia M, Di Renzo N, Musto P, Crugnola M, Giuffrida AC, Krampera M, Tafuri A, Santoro C. Prednisone vs high-dose dexamethasone in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: a randomized trial. Blood Adv. 2024 Mar 26;8(6):1529-1540.	
--	--	--

Certeza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto basso ○ Basso ● Moderato ○ Alto ○ Nessun studio incluso		Diverse definizioni di remissione, diversi schemi di dosaggio, non dati riguardanti la QOL

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità		Nel caso di pazienti con nuova diagnosi non abbiamo notato importanti variabilità ma ci potrebbero essere importanti variabilità per pazienti con malattia cronica

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

○ 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		Minimi effetti con un grado di evidenza molto basso per via della variabilità degli effetti indesiderati; il Panel ha concluso che non vi è uno squilibrio a favore del Desametasone o del Prednisone
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto	Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro Dexamethasone 40 mg/d per 4 giorni per 1-2 cicli: 37.3 - 74.6 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)	Sulla base dei dati ottenuti, il Panel ritiene che la differenza dei costi tra l'uso del Desametasone o del Prednisone sia trascurabile.
Certezza dell'evidenza delle risorse richieste Qual è la certezza dell'evidenza dei requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

☐ Molto basso ☐ Basso ☐ Moderato ☒ Alto ☐ Nessun studio incluso		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ 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		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Ridotto ☐ Probabilmente ridotto ☒ Probabilmente nessun impatto ☐ Probabilmente aumentato ☐ Aumentato ☐ Variabile ☐ Non noto		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		Potrebbe esservi una preferenza da parte del clinico dovuta alla disponibilità del paziente nella fase di follow-up

Fattibilità		
L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non noto
EFFETTI INDESIDERATI	Grande	Moderato	Modesto	Minimo		Variabile	Non noto
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	Variabile	Non noto
RISORSE RICHIESTE	Grandi costi	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Moderati risparmi	Elevati risparmi	Variabile	Non noto

	GIUDIZIO						
CERTEZZA DI EVIDENZA DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Bassa	Media	Alta			Non studi inclusi
COSTO/EFFICACIA	Favorisce il comparatore	Favorisce probabilmente il comparatore	Non favorisce né l'intervento né il comparatore	Favorisce probabilmente l'intervento	Favorisce l'intervento	Variabile	Non studi inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Variabile	Non noto

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

In pazienti adulti con trombocitopenia immune di nuova diagnosi, relativamente al tipo di cortisonico da utilizzare, il panel suggerisce l'utilizzo di prednisone (0,5-2 mg/Kg/die) o desametasone (40 mg/die per 4 giorni) (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

Nel caso sia necessaria una rapida risalita della conta piastrinica, il desametasone potrebbe essere preferito al prednisone per la superiorità nella risposta a 7 giorni. Il panel ha espresso preoccupazione riguardo ai possibili effetti collaterali del desametasone sul tono dell'umore e sul sonno.

Considerazioni per implementazione

Il dosaggio ottimale non è stato determinato. Per quanto riguarda il prednisone, la scelta del dosaggio all'interno del range 0.5 – 2 mg/kg dipende dalla valutazione clinica del paziente e dall'esperienza del medico relativa a un certo dosaggio. Relativamente al desametasone, il panel ha suggerito di proporre la schedula utilizzata in un recente RCT:⁷ Desametasone 40 mg/d P.O. per 4 giorni consecutivi, ogni 14 giorni per 3 cicli consecutivi.

Monitoraggio e valutazione

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 delle seguenti complicanze: ipertensione, iperglicemia, disturbi del sonno e dell'umore, alterazioni dello stato mentale, epigastralgie, glaucoma, miopatia, osteoporosi.

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

1. Mashhadi, M. A., Kaykhaei, M. A., Sepehri, Z., Miri-Moghaddam, E.. Single course of high dose dexamethasone is more effective than conventional prednisolone therapy in the treatment of primary newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Daru*; 2012.
2. Din, B., Wang, X., Shi, Y., Li, Y.. Long-term effect of high-dose dexamethasone with or without low-dose dexamethasone maintenance in untreated immune thrombocytopenia.. *Acta Haematol*; 2015.
3. Praituan, W., Rojnuckarin, P.. Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost*; 2009.
4. Matschke, J., Muller-Beissenhertz, H., Novotny, J.. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 Study.. *Acta Haematol*; 2016.
5. Bae, S. H., Ryoo, H. M., Lee, W. S.. High dose dexamethasone vs. conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. *Blood*; 2010.
6. Wei, Y., Ji, X. B., Wang, Y. W.. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*; 2016.
7. Mazzucconi MG, Rodeghiero F, Avvisati G, De Stefano V, Gugliotta L, Ruggeri M, Vianelli N, Fazi P, Paoloni F, Sargentini V, Baldacci E, Ferretti A, Martino B, Vincelli ID, Carli G, Fortuna S, Di Ianni M, Ranalli P, Palandri F, Polverelli N, Lugli E, Rivolti E, Patriarca A, Rago A, D'Adda M, Gentile M, Siragusa S, Sibilla S, Carella AM, Rossi E, Battistini R, Zaja F, Bocchia M, Di Renzo N, Musto P, Crugnola M, Giuffrida AC, Krampera M, Tafuri A, Santoro C. Prednisone vs high-dose dexamethasone in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: a randomized trial. *Blood Adv*. 2024 Mar 26;8(6):1529-1540.

QUESITO 7

Evidence profile — confronto di ciascun intervento con lo standard of care (corticosteroidi ± IVIG)

Evidenze adottate dalla LG ASH 2026 secondo l'approccio GRADE-ADOLOPMENT. La popolazione è quella dei pazienti adulti con ITP primaria che necessitano di trattamento dopo la terapia iniziale con corticosteroidi (± IVIG); sono stati esclusi gli studi con una quota pari o superiore al 20% di pazienti splenectomizzati. La LG ASH 2026 attribuisce una certezza complessiva per ciascun intervento, determinata sugli esiti critici, e non una certezza per singolo esito: la colonna «Certezza» riporta pertanto il giudizio complessivo dell'intervento, come indicato nella riga di intestazione di ciascuna sezione. Il confronto fra gli interventi è effettuato nella tabella Evidence-to-Decision secondo il framework GRADE per i confronti multipli. Fonte: Cuker A, Terrell DR, Sowdagar H, et al. American Society of Hematology 2026 Guidelines for Immune Thrombocytopenia (ITP): Initial and Second-Line Therapy in Adults with Primary ITP. Blood Adv 2026; doi:10.1182/bloodadvances.2026021269.

Esito	Studi (disegno; direzione)	Intervento n/N (%)	Standard of care n/N (%)	Effetto relativo OR (IC 95%)	Certezza	Importanza
AGENTI TROMBOPOIETICI (eltrombopag, romiplostim, avatrombopag) — 14 studi: 3 RCT, 1 coorte retrospettiva, 3 RCT valutati come studi a braccio singolo per crossover a 6-10 settimane, 6 studi prospettici a braccio singolo, 1 studio retrospettivo a braccio singolo — CERTEZZA COMPLESSIVA ⊕⊕⊕○ MODERATA, determinata sui tre esiti critici risposta duratura a 6 mesi, risposta duratura a 12 mesi e necessità di terapia di salvataggio						
risposta duratura a 6 mesi	1 RCT; evidenza diretta (Jaime-Perez 2020)	10/11 (91%)	34/41 (83%)	OR 2.06 (0.23 a 18.78)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
risposta duratura a 6 mesi	1 RCT; evidenza indiretta (Kuter 2008)	27/41 (66%)	3/21 (14%)	OR 11.57 (2.90 a 46.10)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
risposta duratura a 12 mesi	1 RCT; evidenza indiretta (Kuter 2010)	139/157 (89%)	54/77 (70%)	OR 3.29 (1.65 a 6.57)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
necessità di terapia di salvataggio	evidenza indiretta	10/89 (11%)	17/45 (38%)	OR 0.18 (0.07 a 0.47)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
risposta sostenuta libera da terapia (SRoT) a 6 mesi	4 studi a braccio singolo (Newland 2016; Lucchini 2021; Oka 2021; Schifferli 2023)	59/195 (30%)	non disponibile	non stimabile	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
SRoT a 12 mesi	3 studi a braccio singolo (Schifferli 2023; Nelson 2025; Cooper 2024)	43/158 (27%)	non disponibile	non stimabile	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
emorragia minore	evidenza indiretta	97/202 (48%)	48/99 (49%)	OR 0.94 (0.47 a 1.89)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
infezioni	evidenza indiretta	23/202 (11%)	5/101 (5%)	OR 2.43 (0.49 a 12.05)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
trombosi	evidenza indiretta	6/202 (3%)	2/101 (2%)	OR 1.48 (0.29 a 7.51)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
sintomi gastrointestinali	evidenza indiretta	18/202 (9%)	8/101 (8%)	OR 0.86 (0.11 a 6.57)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
nausea	evidenza indiretta	3/48 (6%)	1/26 (4%)	OR 1.67 (0.16 a 16.88)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
qualità di vita	2 studi; evidenza indiretta (Kuter 2008/George 2009; Kuter 2010/Kuter 2012)	differenza media 3.67 punti a favore dell'intervento (IC 95% -5.06 a 12.39)	—	—	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Esito	Studi (disegno; direzione)	Intervento n/N (%)	Standard of care n/N (%)	Effetto relativo OR (IC 95%)	Certezza	Importanza
tempo alla risposta	evidenza diretta	mediana 1.5 giorni più lunga rispetto allo standard of care	—	—	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
ANTI-CD20 (RITUXIMAB) — 5 studi: 3 RCT, 1 coorte retrospettiva, 1 studio prospettico a braccio singolo — CERTEZZA COMPLESSIVA ⊕⊕○○ BASSA, per incoerenza seria, imprecisione seria e indirettezza seria; il giudizio ha inoltre risentito delle differenze di dosaggio fra gli studi						
SRoT a 6 mesi	1 RCT; evidenza indiretta (Li 2011)	24/31 (77%)	12/31 (39%)	OR 5.43 (1.79 a 16.47)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
SRoT a 12 mesi	1 RCT; evidenza indiretta (Li 2011)	21/31 (68%)	6/31 (19%)	OR 8.75 (2.72 a 28.10)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
SRoT a 12 mesi	1 studio a braccio singolo; evidenza diretta (Godeau 2008)	26/60 (43%)	non disponibile	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
risposta duratura a 6 mesi	1 RCT; evidenza diretta (Ghanima 2015)	48/55 (87%)	19/54 (35%)	OR 2.40 (0.88 a 6.52)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
risposta duratura a 6 mesi	1 RCT; evidenza diretta (Jaime-Perez 2020)	31/35 (89%)	34/41 (83%)	OR 1.60 (0.43 a 5.98)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
risposta duratura a 6 mesi	1 studio; evidenza indiretta (Arnold 2012)	20/32 (63%)	19/26 (73%)	OR 0.86 (0.60 a 1.22)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
risposta duratura a 12 mesi	1 RCT; evidenza diretta (Ghanima 2015)	35/55 (64%)	28/54 (52%)	OR 1.63 (0.76 a 3.60)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
necessità di terapia di salvataggio	evidenza indiretta	14/32 (44%)	17/26 (65%)	OR 0.41 (0.14 a 1.20)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
emorragia maggiore	evidenza indiretta	9/63 (14%)	6/57 (11%)	OR 1.25 (0.34 a 24.52)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
emorragia minore	evidenza diretta	21/55 (38%)	27/54 (59%)	OR 0.62 (0.29 a 1.32)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
infezioni	evidenza diretta	22/55 (40%)	13/54 (24%)	OR 2.10 (0.92 a 4.80)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
infezioni	evidenza indiretta	7/63 (11%)	7/57 (12%)	OR 1.26 (0.38 a 4.23)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
trombosi	evidenza diretta	2/55 (4%)	0/54 (0%)	OR 5.09 (0.24 a 108.60)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
sintomi gastrointestinali	evidenza diretta	0/32 (0%)	4/26 (15%)	OR 0.08 (0.00 a 1.50)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
astenia	evidenza indiretta (Arnold 2012)	7/32 (22%)	2/26 (8%)	OR 3.36 (0.63 a 17.82)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
tempo alla risposta	evidenza diretta	mediana 1.5 giorni più lunga rispetto allo standard of care	—	—	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
INIBITORE DI SYK (FOSTAMATINIB) — 4 studi, tutti a braccio singolo: 1 analisi post-hoc di 2 RCT, 3 studi retrospettivi a braccio singolo — CERTEZZA COMPLESSIVA ⊕○○○ MOLTO BASSA, per rischio di bias da molto serio a serio, incoerenza seria, indirettezza seria e disegno a braccio singolo						

Esito	Studi (disegno; direzione)	Intervento n/N (%)	Standard of care n/N (%)	Effetto relativo OR (IC 95%)	Certezza	Importanza
SROt a 6 mesi	studi a braccio singolo	4/122 (3%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
risposta duratura a 6 mesi	studi a braccio singolo	125/238 (53%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
risposta duratura a 12 mesi	studi a braccio singolo	24/63 (38%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
necessità di terapia di salvataggio	studi a braccio singolo	28/63 (44%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
emorragia minore	studi a braccio singolo	20/138 (15%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
trombosi	studi a braccio singolo	2/138 (1%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
diarrea	studi a braccio singolo	38/209 (18%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
nausea	studi a braccio singolo	1/138 (1%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE

SPLENECTOMIA — non inclusa fra gli interventi posti a confronto nella LG ASH 2026, che la tratta esclusivamente mediante indicazioni di buona pratica clinica. Le stime disponibili restano quelle prodotte dalla revisione sistematica del panel e sono riportate nella tabella seguente (dati per braccio, in assenza di confronto diretto).

Dati per braccio degli studi identificati dalla revisione sistematica del panel

La tabella che segue riporta i dati per braccio raccolti dalla revisione sistematica condotta dal panel. Poiché non sono stati identificati studi randomizzati con confronto diretto fra le quattro opzioni, le proporzioni non sono comparabili fra loro e non consentono la stima di un effetto relativo: esse documentano l'esperienza disponibile per ciascuna opzione e, per la splenectomia, costituiscono l'unica fonte di dati, non essendo tale intervento compreso fra quelli valutati dalla LG ASH 2026.

Quesito: Confronto tra TPO mimetici, splenectomia, Rituximab e Fostamatinib per pazienti adulti affetti da ITP corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari

Valutazione della certezza							Nº di pazienti				Effetto	Certeza	Importanza
Nº di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPO mimetici	splenectomia	Rituximab	Fostamatinib			

risposta entro 1 mese

9 + 11 + 5 + 1 ^a	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	448/682 (65.7%)	3342/3855 (86.7%)	314/506 (62.1%)	43/101 (42.6%)	Non stimabile ^e	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------------------	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	-------------------	-----------------	----------------	----------------------------	------------------	---------

risposta duratura

3 + 1 + 3 + 1 ^a	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	225/356 (63.2%)	79/149 (53.0%)	80/203 (39.4%)	18/101 (17.8%)	Non stimabile ^e	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------	------------------	---------

Valutazione della certezza							Nº di pazienti				Effetto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPO mimetici	splenectomia	Rituximab	Fostamatinib			

remissione

0 + 6 + 5 + 0 ^a	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Serio ^e	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	0/0	1017/1479 (68.8%)	134/571 (23.5%)	0/0	Non stimabile ^f	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-------------------	-----------------	-----	----------------------------	---------------------	---------

emorragia maggiore

7 + 8 + 4 + 1 ^a	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	20/575 (3.5%)	72/1566 (4.6%)	10/449 (2.2%)	9/101 (8.9%)	Non stimabile ^f	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------	----------------	---------------	--------------	----------------------------	---------------------	---------

riduzione o sospensione del cortisone-non riportato

0							0/0	0/0	0/0	0/0	-	-	CRITICO
---	--	--	--	--	--	--	-----	-----	-----	-----	---	---	---------

infezioni

3 + 8 + 6 + 0 ^a	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	17/247 (6.9%)	167/1677 (10.0%)	21/566 (3.7%)	30/101 (29.7%)	Non stimabile ^f	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------	------------------	---------------	----------------	----------------------------	---------------------	---------

QOL

3 + 0 + 0 + 0 ^a	Studi osservazionali ^a	Non serio	Serio ^a	Non serio ^c	Serio ^d	Nessuna	Tre studi con TPO-RA. 1: Non differenze significative tra i 2 gruppi (TPO-RA e placebo/standard of care). 2: Il gruppo con Romiplostin ha avuto significativi miglioramenti nei punteggi relativi a sintomi, fastidio, attività, psicologico, preoccupazioni, qualità di vita sociale e qualità di vita globale confrontati al gruppo standard of care. 3: I punteggi di 5 su 8 domini del SF-36v2, entrambi i punteggi globali del SF 36v2 e del FACTTh6 alla settimana 26 erano significativamente migliorati rispetto al basale.				Non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	-----------	--------------------	------------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	---------------	---------------------	---------

complicanze perioperatorie della splenectomia

0 + 9 + 0 + 0 ^a	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Serio ^a	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	na	630/4922 (12.8%)	na	na	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	----	------------------	----	----	---	---------------------	---------

trombosi

Valutazione della certezza							N° di pazienti				Effetto	Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPO mimetici	splenectomia	Rituximab	Fostamatinib			
8 + 8 + 2 + 1	Studi osservazionali ^a	Non serio	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	15/606 (2.5%)	36/1526 (2.4%)	2/93 (2.2%)	0/101 (0%)	Non stimabile ^f	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

a. Risposta a 1 mese: Rituximab: 5 studi prospettici; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 studi retrospettivi; TPO-RA: 8 RCT, 1 open-label; Fostamatinib: 1 RCT; Risposta duratura: Rituximab: 3 studi prospettici; Splenectomia: 1 studio retrospettivo; TPO-RA: 2 RCT, 1 open-label; Fostamatinib: 1 RCT; Remissione: Rituximab: 5 studi prospettici; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi; TPO-RA: nessuno studio; Fostamatinib: nessuno studio; Emorragia maggiore: Rituximab: 4 studi prospettici; Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 6 RCT, 1 open-label; Fostamatinib: 1 RCT; Infezioni: Rituximab: 6 studi prospettici; Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 3 RCT; Fostamatinib: 1 RCT; Trombosi: Rituximab: 2 studi prospettici; Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 7 RCT, 1 open-label; Fostamatinib: 1 RCT; Complicanze operatorie: Rituximab: non applicabile; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 8 studi retrospettivi; TPO-RA: Non applicabile; Fostamatinib: non applicabile; QOL: Rituximab: Nessuno studio; Splenectomia: Nessuno studio; TPO-RA: 3 RCT; Fostamatinib: nessuno studio.

b. Gli studi relativi alla splenectomia sono in larga parte analisi retrospettive delle cartelle cliniche con rischio di bias di selezione e incertezza sulla misurazione degli outcomes

c. Non sono disponibili clinical trials che confrontino direttamente gli interventi considerati

d. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra i vari interventi (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)

e. Non disponibile la stima degli effetti per più di un intervento

f. Le percentuali riportate nelle colonne a sinistra relative alla frequenza dell'outcome per i vari interventi derivano da studi eterogenei, con popolazioni, severità della malattia, follow-up e definizioni degli esiti non comparabili

Altre opzioni di linea successiva valutate dalla LG ASH 2026 e non oggetto di raccomandazione nella presente linea guida

La tabella riporta, a fini documentali, le evidenze relative agli interventi valutati dalla LG ASH 2026 per la terapia successiva alla prima linea che non rientrano fra le opzioni oggetto del Quesito 7. Gli inibitori di BTK (rilzabrutinib) hanno ottenuto l'autorizzazione per l'ITP nel 2025 e non erano disponibili al momento della formulazione dei quesiti; il micofenolato mofetile e l'azatioprina sono impiegati off-label. La LG ASH 2026 formula per queste opzioni una raccomandazione condizionale, basata su certezza molto bassa, riservata ai pazienti non eleggibili agli agenti trombopoietici e al Rituximab o che scelgano di non riceverli. Il panel non formula raccomandazioni su tali interventi e ne segnala la valutazione fra le priorità per il successivo aggiornamento.

Esito	Studi (disegno; direzione)	Intervento n/N (%)	Standard of care n/N (%)	Effetto relativo OR (IC 95%)	Certezza
MICOFENOLATO MOFETILE — 1 studio prospettico a braccio singolo; evidenza indiretta (15% dei pazienti splenectomizzati) — CERTEZZA COMPLESSIVA ⊕○○○ MOLTO BASSA , per incoerenza e imprecisione serie e indirettezza seria					
SRoT a 6 mesi	studio a braccio singolo	9/20 (45%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
risposta duratura a 6 mesi	studio a braccio singolo	13/20 (65%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
sintomi gastrointestinali complessivi	studio a braccio singolo	7/20 (35%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
INIBITORI DI BTK (rilzabrutinib, orelabrutinib, zanubrutinib) — 4 studi: 1 RCT con braccio di standard of care, 1 RCT di confronto fra dosi senza braccio di controllo, 1 studio di fase 1/2 di ricerca della dose, 1 studio prospettico a braccio singolo — CERTEZZA COMPLESSIVA ⊕○○○ MOLTO BASSA , per rischio di bias da molto serio a serio, incoerenza seria, indirettezza seria e disegno a braccio singolo					
risposta duratura a 6 mesi	1 RCT con braccio di controllo	26/96 (27%)	0/50 (0%)	OR 37.96 (2.26 a 637.61)	⊕○○○ MOLTO BASSA
SRoT a 6 mesi	studi a braccio singolo	7/20 (35%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
qualità di vita (SF-36 a 24 settimane)	studi a braccio singolo	incremento medio di 21.2 punti nel benessere fisico e di 10.3 punti nel benessere emotivo	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
necessità di terapia di salvataggio	studi a braccio singolo	23/69 (33%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
infezioni	studi a braccio singolo	14/69 (20%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA

Esito	Studi (disegno; direttezza)	Intervento n/N (%)	Standard of care n/N (%)	Effetto relativo OR (IC 95%)	Certezza
emorragia maggiore	studi a braccio singolo	2/20 (10%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
emorragia minore	studi a braccio singolo	9/69 (13%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
diarrea	studi a braccio singolo	6/36 (17%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
nausea	studi a braccio singolo	2/20 (10%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
vomito	studi a braccio singolo	1/20 (5%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
trombosi	studi a braccio singolo	1/49 (2%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
tempo alla risposta	studi a braccio singolo	mediana 14 giorni	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA

AZATIOPRINA — CERTEZZA COMPLESSIVA ⊕○○○ MOLTO BASSA, per rischio di bias serio, incoerenza seria e indirettezza seria. La LG ASH 2026 deprioritizza l'azatioprina rispetto alle altre opzioni per un rapporto fra benefici e danni giudicato sfavorevole, pur riconoscendone l'utilità in contesti selezionati per basso costo, disponibilità globale e profilo di sicurezza in gravidanza

SRoT a 6 mesi	evidenza diretta	13/72 (18%)	23/79 (29%)	OR 0.54 (0.25 a 1.16)	⊕○○○ MOLTO BASSA
risposta duratura a 6 mesi	evidenza diretta	10/15 (67%)	9/18 (50%)	OR 2.00 (0.49 a 8.24)	⊕○○○ MOLTO BASSA
necessità di terapia di salvataggio	evidenza diretta	19/110 (17%)	15/105 (14%)	OR 1.25 (0.16 a 2.62)	⊕○○○ MOLTO BASSA
emorragia maggiore	evidenza diretta	1/63 (2%)	non disponibile	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA
emorragia minore	evidenza diretta	86/110 (78%)	62/105 (59%)	OR 2.49 (1.37 a 4.51)	⊕○○○ MOLTO BASSA
infezioni	evidenza diretta	15/125 (12%)	18/123 (15%)	OR 0.78 (0.37 a 1.64)	⊕○○○ MOLTO BASSA
trombosi	evidenza diretta	0/110 (0%)	0/105 (0%)	non stimabile	⊕○○○ MOLTO BASSA

Esito	Studi (disegno; direzione)	Intervento n/N (%)	Standard of care n/N (%)	Effetto relativo OR (IC 95%)	Certezza
nausea	evidenza diretta	1/15 (7%)	1/18 (6%)	OR 1.21 (0.07 a 21.22)	⊕○○○ MOLTO BASSA
ansia	evidenza diretta	86/110 (78%)	94/105 (90%)	OR 0.42 (0.19 a 0.91)	⊕○○○ MOLTO BASSA
depressione	evidenza diretta	93/110 (85%)	99/105 (95%)	OR 0.33 (0.19 a 0.88)	⊕○○○ MOLTO BASSA
astenia	evidenza diretta	74/110 (67%)	81/105 (77%)	OR 0.61 (0.33 a 1.12)	⊕○○○ MOLTO BASSA

Riferimenti dell'evidence profile adottato dalla LG ASH 2026

Studi inclusi nella revisione sistematica della LG ASH 2026 per il quesito sulla terapia successiva alla prima linea (Supplemento 8, Tabella 8a), dai quali derivano le stime riportate nell'evidence profile e nella tabella delle altre opzioni. Fonte: Cuker A, Terrell DR, Sowdagar H, et al. *Blood Adv* 2026; doi:10.1182/bloodadvances.2026021269.

Agenti trombopoietici (14 studi)

- Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403.
- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1889-1899.
- Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol*. 2016;172(2):262-273.
- Jaime-Perez JC, Aguilar-Calderon P, Jimenez-Castillo RA, Ramos-Davila EM, Salazar-Cavazos L, Gomez-Almaguer D. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2513-2520.
- Lucchini E, Palandri F, Volpetti S, et al. Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study. *Br J Haematol*. 2021;193(2):386-396.
- Mei H, Liu X, Li Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of eltrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):37.
- Oka S, Ono K, Nohgawa M. The association of lymphocyte phenotypes and outcomes after discontinuing eltrombopag in immune thrombocytopenia. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e14057.
- Liu Q, Shen Y, Li Y, et al. Efficiency and safety of eltrombopag for multi-line failed Chinese patients with immune thrombocytopenia: cases with decreased megakaryocyte response well from single-center experience. *Immunol Res*. 2022;70(1):67-74.
- Reiser M, Josten KM, Dietzfelbinger H, et al. Romiplostim for primary immune thrombocytopenia in routine clinical practice: results from a multicentre observational study in Germany. *Acta Haematol*. 2022;145(4):394-403.
- Mei H, Zhou H, Hou M, et al. Avatrombopag for adult chronic primary immune thrombocytopenia: a randomized phase 3 trial in China. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(6). doi:10.1016/j.rpth.2023.102158
- Schifferli A, Rufer A, Roivo A, et al. Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: the iROM study. *Br J Haematol*. 2023;203(1):119-130.
- Zhou H, Wu D, Ma L, et al. Romiplostim in primary immune thrombocytopenia that is persistent or chronic: phase III multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial in China. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(5). doi:10.1016/j.rpth.2023.100192
- Cooper N, Ghanima W, Vianelli N, et al. Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: primary, final, and ad-hoc analyses of the phase II TAPER trial. *Am J Hematol*. 2024;99(1):57-67.
- Nelson VS, Amini SN, Netelenbos T, et al. The «Stop TPO-RA in ITP Patients» study: clinical and immune modulatory effects of romiplostim tapering. *Br J Haematol*. 2025;206(6):1743-1753.

Anti-CD20 — Rituximab (5 studi)

- Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008;112(4):999-1004.
- Li Z, Mou W, Lu G, et al. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2011;93(1):91-98.
- Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(6):1356-1362.
- Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1653-1661.
- Jaime-Perez JC, Aguilar-Calderon P, Jimenez-Castillo RA, Ramos-Davila EM, Salazar-Cavazos L, Gomez-Almaguer D. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2513-2520.

Inibitore di SYK — Fostamatinib (4 studi)

1. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;190(6):933-938.
2. Gonzalez-Lopez TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood*. 2024;144(6):646-656.
3. Jimenez-Barcenar R, Garcia-Donas-Gabaldon G, Campos-Alvarez RM, et al. Treatment with fostamatinib in patients with immune thrombocytopenia: experience from the Andalusian region in Spain — the Fostasur study. *Br J Haematol*. 2024;204(5):1977-1985.
4. Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, Pineda-Roman M. Real-world clinical outcomes with fostamatinib for the treatment of refractory chronic immune thrombocytopenia: a single-center experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2024;35(6):316-320.

Micofenolato mofetile (1 studio)

1. Zhang WG, Ji L, Cao XM, et al. Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26(5):598-602.

Inibitori di BTK (4 studi)

1. Kuter DJ, Mayer J, Efraim M, et al. Long-term treatment with rilzabrutinib in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2024;8(7):1715-1724.
2. Yan S, Zhou H, Huang R, et al. A phase 2 trial of orelabrutinib showing promising efficacy and safety in patients with persistent or chronic primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2024;99(7):1392-1395.
3. Huang QS, Fu HX, Wang CC, et al. Efficacy and safety of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2025. doi:10.1002/ajh.27718
4. Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N, et al. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Blood*. 2025;145(24):2914-2926.

Azatioprina (5 studi)

1. Chang H, Tang TC, Hung YS, et al. Immune thrombocytopenia: effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. *Eur J Haematol*. 2018;101(4):549-555.
2. Abdallah GEM, Elbiih EAS, Sayed D, Moeen SM, Gafer S, Thabet AF. Revisiting the management of chronic ITP: a randomized controlled clinical trial. *Platelets*. 2021;32(2):243-249.
3. Mishra K, Pramanik S, Sandal R, et al. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. *Am J Blood Res*. 2021;11(3):217-226.
4. Hamed EM, Ibrahim ARN, Meabed MH, et al. The outcomes and adverse drug patterns of immunomodulators and thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia Egyptian patients with hemorrhage comorbidity. *Pharmaceuticals*. 2023;16(6). doi:10.3390/ph16060868
5. Su J, Xu M, Dong Z, et al. Efficacy and safety of azathioprine plus prednisone versus prednisone alone as first-line treatment for antinuclear antibody-positive immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Hematology*. 2023;28(1):2196864.

Riferimenti della tabella dei dati per braccio (revisione sistematica del panel)

Studi identificati dalla revisione sistematica condotta dal panel, dai quali derivano i dati per braccio delle quattro opzioni del Quesito 7 e, per la splenectomia, l'intera base di evidenze.

Riferimenti per TPO-mimetici

6. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N., Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 2007.
7. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N., AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*; 2006.
8. Bussel, J. B., Provan, D., Shamsi, T.. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*; 2009.
9. Cheng, G., Saleh, M. N., Marcher, C.. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. *Lancet*; 2011.
10. Kuter, D. J., Bussel, J. B., Lyons, R. M.. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*; 2008.
11. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*; 2010.
12. Shirasugi, Y., Ando, K., Miyazaki, K.. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized phase III clinical trial. *Int J Hematol*; 2011.
13. Tomiyama, Y., Miyakawa, Y., Okamoto, S.. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*; 2012.
14. Yang, R., Li, J., Jin, J.. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*; 2017.
15. Zhou, H., Xu, M., Qin, P.. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*; 2015.

Riferimenti per splenectomia

1. Ahmed, R., Devasia, A. J., Viswabandya, A.. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. *Ann Hematol*; 2016.
2. Balague, C., Vela, S., Targarona, E. M.. Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: study of clinical and laboratory data. *Surg Endosc*; 2006.
3. Chater, C., Terriou, L., Duhamel, A.. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment?. *Ann Surg*; 2016.
4. Gonzalez-Porras, J. R., Escalante, F., Pardal, E., . Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2013.
5. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2017.
6. Kojouri, K., Vesely, S. K., Terrell, D. R., George, J. N.. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*; 2004.
7. Li, H. Q., Zhang, L., Zhao, H., Ji, L. X., Yang, R. C.. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. *Chin Med J (Engl)*; 2005.
8. Montalvo, J., Velazquez, D., Pantoja, J. P., Sierra, M., Lopez-Karpovitch, X., Herrera, M. F.. Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: clinical outcome and prognostic factors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*; 2014.
9. Moulis, G., Sailer, L., Sommet, A., Lapeyre-Mestre, M., Derumeaux, H., Adoue, D.. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol*; 2014.
10. Park, Y. H., Yi, H. G., Kim, C. S.. The Korean Society of Hematology. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study.. *Acta Haematol*; 2016.
11. Sampath, S., Meneghetti, A. T., MacFarlane, J. K., Nguyen, N. H., Benny, W. B., Panton, O. N.. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg*; 2007.
12. Vianelli, N., Galli, M., de Vivo, A.. Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*; 2005.
13. Wang, T., Xu, M., Ji, L., Han, Z. C., Yang, R.. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Eur J Haematol*; 2005.
14. Zheng, C. X., Zheng, D., Chen, L. H., Yu, J. F., Wu, Z. M.. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura at a teaching institution. *Chin Med J (Engl)*; 2011.

Riferimenti per Rituximab

1. Chater, C., Terriou, L., Duhamel, A.. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment?. *Ann Surg*; 2016.
2. Cooper, N., Stasi, R., Cunningham-Rundles, S.. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*; 2004.
3. Ghanima, W., Khelif, A., Waage, A.. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*; 2015.
4. Godeau, B., Porcher, R., Fain, O.. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study.. *Blood*; 2008.
5. Khellaf, M., Charles-Nelson, A., Fain, O.. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*; 2014.
6. Moulis, G., Sailer, L., Sommet, A., Lapeyre-Mestre, M., Derumeaux, H., Adoue, D.. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol*; 2014.
7. Tran, H., Brighton, T., Grigg, A.. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol*; 2014.
8. Zhou, H., Xu, M., Qin, P.. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*; 2015.
9. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1314–1324

Riferimenti per Fostamatinib

1. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(7):921-930..

DOMANDA

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi è preferibile il trattamento con TPO-RAs, Rituximab, Fostamatinib o splenectomia?	
POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari
CONFRONTO MULTIPLO INTERVENTI:	TPO mimetici, splenectomia, Rituximab, Fostamatinib
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta entro 1 mese; risposta duratura; remissione; emorragia maggiore; riduzione o sospensione del cortisone-non riportato; infezioni; QOL; complicanze perioperatorie della splenectomia; trombosi;
SETTING:	Studi inclusi: tutti gli RCT; tutti gli studi prospettici con almeno 50 pazienti (adulti). Per la splenectomia è stata utilizzata la revisione sistematica del 2004 di Kojouri et al. e sono stati inclusi tutti gli studi retrospettivi con almeno 100 pazienti pubblicati dopo il 2004.
PROSPETTIVA:	
CONTESTO:	Storicamente, la splenectomia ha rappresentato il trattamento di scelta per chi falliva il trattamento con corticosteroidi o per chi gli chiedeva un trattamento prolungato con corticosteroidi per mantenere un'adeguata conta piastrinica. I rischi noti associati alla splenectomia includono: un aumento del rischio di alcuni tipi di infezioni per tutta la vita, complicanze operatorie e vascolari. questi rischi devono essere bilanciati con l'alta percentuale di remissione indotta dalla splenectomia. Altre opzioni non chirurgiche per ITP dipendente o non responsiva ai corticosteroidi includono: Eltrombopag e Romiplostim (indicati e rimborsati per il trattamento di pazienti adulti con ITP refrattari ad altri trattamenti); Avatrombopag (indicato e rimborsato per il trattamento di pazienti adulti con ITP cronica refrattari ad altri trattamenti); Rituximab (prescrivibile e rimborsato nell'ambito della legge 648/96. Fostamatinib (indicato e rimborsato per il trattamento di pazienti adulti con ITP cronica refrattari ad altri trattamenti).
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente si ☒ Si ☐ Variabile ☐ Non noto	Si tratta di una priorità data l'eterogeneità delle alternative terapeutiche per ITP dipendente o non responsiva ai corticosteroidi	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- o Minimi - o Modesti ● Moderati - o Grandi - o Variabili - o Non noto	Non essendo stati identificati studi che abbiano comparato direttamente i 4 interventi in questa popolazione di pazienti, non è possibile stimare un effetto relativo; pertanto le stime degli effetti riportate relative alla frequenza dell'outcome per i vari interventi, derivano da studi eterogenei, con popolazioni, severità della malattia, follow-up e definizioni degli esiti non comparabili (per dettagli vedi SOF). I tassi di risposta a 1 mese per splenectomia, TPO-mimetici, Rituximab e Fostamatinib sono risultati rispettivamente pari a 86.7%, 65.7%, 62.1% e 42.6%. In comparazione con i TPO-mimetici e la splenectomia, i tassi di risposta duratura con Rituximab e Fostamatinib appaiono inferiori (rispettivamente 63.2% e 53.0% vs 39.4% e 17.8%). In comparazione con Rituximab la splenectomia sembra associata a maggior tasso di remissione (68,8% vs 23,5%). Non si evidenziano chiare differenze relativamente all'emorragia maggiore nei pazienti trattati con splenectomia, TPO mimetici, Rituximab e Fostamatinib (rispettivamente 4.6%, 3.5%, 2.2%, 8.9%). In conseguenza dell'assenza di confronti diretti, le misure dell'effetto di tali outcome e le relative comparazioni devono essere interpretate con cautela dato che i bracci di terapia corrispondente rappresentano differenti popolazioni di pazienti. Per la splenectomia, oltre agli studi riportati nella tabella delle evidenze, è stato inoltre considerato uno studio retrospettivo il cui obiettivo principale era determinare se la splenectomia fosse efficace in particolare per i pazienti che non rispondono ai TPO-RA o Rituximab. Sono stati inclusi 185 pazienti, 100 (54,1%) e 135 (73,0%) dei quali avevano ricevuto TPO-RA e/o rituximab prima della splenectomia. Il follow-up mediano dopo la splenectomia è stato di 39,2 mesi [16,5-63,0]. Complessivamente, 144 pazienti (77,8%) hanno avuto una risposta iniziale e 23 (12,4%) hanno avuto una ricaduta durante il follow-up, per una risposta sostenuta complessiva del 65,4%, simile a quella osservata nell'era pre-TPO-RA. Tra i pazienti che hanno ricevuto almeno un TPO-RA o rituximab prima della splenectomia, 92/151 (60,9%) hanno avuto una risposta sostenuta. Sei pazienti su 13 (46%) con precedente mancata risposta sia ai TPO-RA che al rituximab hanno avuto una risposta sostenuta alla splenectomia. Tra i pazienti con recidiva dopo splenectomia, 13/21 (61,2%) hanno risposto a un TPO-RA che non aveva funzionato prima della splenectomia. I risultati di 3 nuove revisioni sistematiche disponibili possono essere riassunti come di seguito: • Risposta globale: secondo una RS con NMA, Eltrombopag e Romiplostim sono significativamente superiori a placebo, mentre Rituximab non è significativamente superiore a placebo. Secondo 2 RS con NMA, Eltrombopag e Romiplostim sono superiori a Rituximab, mentre secondo una RS con NMA Eltrombopag è significativamente superiore a Rituximab mentre Romiplostim non è significativamente superiore a Rituximab. • Emorragie: in 1 RS con NMA non sono state riscontrate differenze significative tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab; in 1 RS con NMA il confronto tramite SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) ha mostrato che Rituximab aveva il rischio inferiore, seguito da eltrombopag e romiplostin. • Eventi avversi: nelle 3 RS con NMA considerate non è stata riscontrata una differenza significativa tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab. Il panel ha ritenuto che i risultati dei nuovi studi non modificano in maniera sostanziale le evidenze già incluse negli evidence profiles della LG ASH 2019 e pertanto le stime già riportate non sono state sostituite; alle righe dell'evidence profile alimentate da revisioni sistematiche con network meta-analysis sono stati	
--	---	--

	applicati i criteri GRADE per la valutazione della certezza dei confronti indiretti, con esplicitazione in nota dei motivi di declassamento. Basandosi sulla maggior durata di risposta ottenuta dopo terapia con splenectomia e TPO mimetici il panel ha giudicato che queste due modalità terapeutiche generino moderati maggiori effetti desiderabili rispetto a Rituximab. Per i dettagli vedi SOF.	
Effetti indesiderati Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Minimi ○ Modesti ○ Moderati ○ Grandi ● Variabili ○ Non noto	Non essendo stati identificati studi che abbiano comparato direttamente i 4 interventi in questa popolazione di pazienti, non è possibile stimare un effetto relativo; pertanto le stime degli effetti riportate relative alla frequenza dell'outcome per i vari interventi, derivano da studi eterogenei, con popolazioni, severità della malattia, follow-up e definizioni degli esiti non comparabili (per dettagli vedi SOF). Le infezioni sono risultate pari al 10%, 6.9% e 3.7% dei pazienti trattati rispettivamente con splenectomia, TPO mimetici e Rituximab (non disponibili dati relativamente a Fostamatinib). Gli eventi tromboembolici sono stati osservati in percentuale simile nei pazienti trattati con splenectomia, TPO mimetici e Rituximab (rispettivamente 2.4%, 2.5% e 2.2% con Rituximab), mentre nessun caso è stato riportato con Fostamatinib. Il panel ha considerato che queste complicanze sono state identificate a fronte di una diversa durata di follow-up dei vari studi. Complicanze chirurgiche sono state identificate nel 12.8% dei pazienti trattati con splenectomia. Il panel ha giudicato che la splenectomia ha maggiori moderati effetti indesiderabili in più rispetto alle altre opzioni terapeutiche, essenzialmente per il rischio chirurgico associato alla splenectomia. Il panel ha considerato che i pazienti abbiano un rischio significativamente diverso di avere effetti indesiderabili paragonando il trattamento con TPO mimetici e Fostamatinib (che richiedono una terapia cronica), la splenectomia (che conferisce un rischio di complicanze a lungo termine che potrebbe declinare nel tempo) e Rituximab (che ha una durata limitata di esposizione agli effetti indesiderabili). Basandosi su queste considerazioni il panel non ha espresso un giudizio univoco sugli effetti indesiderabili dei 4 approcci terapeutici in quanto possono variare significativamente in base ai valori del paziente. Per i dettagli vedi SOF.	
Certezza delle evidenze Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Molto basso ○ Basso ● Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	Evidenze adottate dalla LG ASH 2026: la certezza è moderata per gli agenti trombopoietici, determinata sugli esiti critici risposta duratura a 6 e a 12 mesi e necessità di terapia di salvataggio; bassa per il Rituximab, per incoerenza, imprecisione e indirettezza serie e per le differenze di dosaggio fra gli studi; molto bassa per il Fostamatinib, disponendo per esso di soli studi a braccio singolo. Per la splenectomia, non compresa fra gli interventi valutati dalla LG ASH 2026, restano disponibili unicamente dati per braccio non comparativi, di certezza molto bassa. Il giudizio riportato nella presente riga si riferisce all'intervento oggetto della raccomandazione forte.	Il panel ha ritenuto che la concordanza fra le stime adottate e l'esperienza clinica renda improbabile una modifica sostanziale del giudizio sugli effetti desiderabili degli agenti trombopoietici a seguito di nuove evidenze.
--	---	---

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Gli esiti giudicati critici dal panel sono: risposta duratura, remissione, emorragia maggiore, infezioni e qualità di vita. Sulla base dell'evidence-to-decision framework della LG ASH 2019 e del contributo del rappresentante dei pazienti in seno al panel (Presidente AIPIT – Associazione Italiana Porpora Immune Trombocitopenica Onlus), il panel ha considerato che i pazienti attribuiscono priorità elevata e sostanzialmente concorde all'ottenimento di una risposta piastrinica duratura e alla prevenzione degli eventi emorragici maggiori. Permangono invece importanti incertezze e variabilità nell'importanza relativa attribuita alla remissione libera da terapia rispetto al controllo stabile in corso di terapia continuativa, e nell'importanza attribuita agli effetti indesiderati a lungo termine, la cui natura differisce sostanzialmente fra l'opzione chirurgica e le opzioni farmacologiche. Non sono disponibili studi formali sui valori e sulle preferenze dei pazienti con ITP condotti nel contesto italiano. Fonte delle informazioni: evidence-to-decision framework della LG ASH 2019; contributo del rappresentante dei pazienti, acquisito nella discussione del panel e nelle votazioni dei domini.	

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

○ 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	Agenti trombopoietici: favorisce l'intervento. Rituximab: probabilmente favorisce l'intervento. Fostamatinib e splenectomia: variabile. Per i pazienti con durata della malattia > 12 mesi: variabile	
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Costi elevati (TPO-RA e Fostamatinib) ● Costi moderati (Rituximab e splenectomia) ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto	Dose di Eltrombopag variabile tra 25 e 75 mg per 30 giorni. Costo variabile da 1288 a 3864 euro. Dose di Romiplostim variabile tra 1 e 10 mcg/kg/settimana per 28 giorni per un adulto di 70 kg. Dose arrotondata alla confezione più piccola disponibile. Costo variabile da 2175 a 6525 euro. Dose di Avatrombopag variabile tra 20 e 40 mg per 30 giorni. Costo variabile da 2466 a 4932 euro. Dose di Fostamatinib variabile tra 100 mg bid e 150 mg bid per 30 giorni. Costo variabile da 3339 a 5009 euro. Rituximab 375 mg/m² settimanale x 4 dosi assumendo sup. corporea di 1.8 mq: 5611 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory) Splenectomia: costo medio ospedaliero: 12526 euro (cambio euro/dollaro 0.87, da Hamlet, Annals of Surgery 2012)	I TPO-RA e il Fostamatinib sono più costosi dal momento che si tratta di una spesa continuativa.
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato	Tutti gli interventi sono rimborsati in ambito SSN.	

☐ Variabile ☐ Non noto		
Accettabilità L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☒ Variabile ☐ Non noto	Il trattamento con TPO-RA o Fostamatinib presuppone l'accettazione di una terapia a lungo termine, mentre la splenectomia quella di un trattamento chirurgico. I pazienti che preferiscono evitare l'intervento chirurgico potrebbero optare per i TPO-mimetici, il Fostamatinib o il Rituximab, mentre quelli che preferiscono evitare a priori il rischio di un'assunzione cronica di farmaci potrebbero optare per la splenectomia o il Rituximab. L'accettabilità è pertanto variabile e dipende dalla modalità e dalla durata del trattamento proposto.	
Fattibilità L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto	Il Rituximab è una terapia endovenosa, mentre la splenectomia richiede una valutazione preoperatoria, un breve ricovero e la disponibilità di una sala operatoria	

SINTESI DELLE DECISIONI

	TPO mimetici	splenectomia	Rituximab	Fostamatinib
PRIORITA'	sì			
EFFETTI DESIDERATI	★★★	★★★	★★	★★
EFFETTI INDESIDERATI	★★★	★★	★★	★★
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★★	★	★★	★
COSTI	Elevati	Moderati	Moderati	Elevati
EQUITÀ	Probabilmente nessun impatto			
ACCETTABILITÀ	★★	★	★★★	★★
FATTIBILITÀ	★★★	★	★★	★★★

- ★★★Classificata come migliore opzione nel fattore considerato per formulare la raccomandazione
- ★★Classificata come opzione intermedia nel fattore considerato per formulare la raccomandazione
- ★Classificata come opzione peggiore nel fattore considerato per formulare la raccomandazione

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Terapia successiva alla prima linea — agenti trombopoietici:	Terapia successiva alla prima linea — Rituximab:
Raccomandazione forte a favore ●	Raccomandazione condizionale a favore ●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune che necessitano di trattamento dopo la terapia iniziale con corticosteroidi, in quanto corticosteroide-dipendenti o non responsivi, il panel raccomanda il trattamento con un agente trombopoietico (raccomandazione forte, basata su certezza delle evidenze moderata).

Nei medesimi pazienti, il panel suggerisce il Rituximab quale alternativa nei casi in cui si intenda evitare un trattamento a lungo termine, ovvero in presenza di controindicazioni, intolleranza o impossibilità di accesso agli agenti trombopoietici (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze bassa).

Nei pazienti con trombocitopenia immune di durata superiore a 12 mesi, refrattari o con controindicazioni sia agli agenti trombopoietici sia al Rituximab, il panel suggerisce di considerare il Fostamatinib o la splenectomia in base alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA DI IMPLEMENTAZIONE. Il Rituximab può risultare preferibile nei pazienti che attribuiscono valore all'evitare una terapia cronica, in quelli con controindicazioni o intolleranza agli agenti trombopoietici e in quelli che non possono accedervi; si richiama inoltre la considerazione clinica relativa alle donne di età inferiore ai 40 anni con intervallo diagnosi-terapia inferiore a 24 mesi, riportata di seguito. Fra gli agenti trombopoietici autorizzati il panel non esprime una preferenza: si veda il Quesito 8. Nell'applicazione delle raccomandazioni il clinico considera le caratteristiche cliniche e le preferenze del paziente riguardo al tipo e alla durata della terapia. La presente nota non modifica la direzione né la forza delle raccomandazioni.

Giustificazione

Il panel ha concluso che nella pratica clinica non esiste una singola seconda linea ottimale per tutti i pazienti affetti da trombocitopenia immune. Il trattamento dovrebbe essere individualizzato in base alla durata della malattia, alla frequenza delle emorragie che necessitano di ospedalizzazione o di terapia anti-emorragica, alle comorbidità, all'età del paziente, all'aderenza alla terapia, ai costi di supporto medici e sociali, ai valori e alle preferenze dei pazienti, ai costi e alla disponibilità delle opzioni terapeutiche.

Considerazioni per sottogruppi

Il panel ha considerato che sarebbe in generale auspicabile dilazionare la splenectomia dopo il primo anno dalla diagnosi di trombocitopenia immune per la possibilità teorica di ottenere una remissione spontanea entro questo lasso di tempo. Pertanto, valutata tale considerazione e la maggior durata della risposta ottenibile con i TPO-mimetici rispetto alle altre opzioni non chirurgiche, per i pazienti con durata della malattia < 12 mesi il panel ha formulato una raccomandazione forte che favorisce i TPO-mimetici rispetto al Rituximab. Peraltro il Rituximab potrebbe essere preferito nei pazienti che preferiscono evitare un trattamento a lungo termine o nelle donne con meno di 40 anni di età e con durata della malattia inferiore a 24 mesi.

Per i pazienti con durata della malattia > 12 mesi il panel ha considerato che la splenectomia, i TPO mimetici il Rituximab e il Fostamatinib costituiscono tutte delle valide opzioni terapeutiche.

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

La splenectomia dovrebbe essere posticipata ad almeno 1 anno dalla diagnosi. Il medico deve assicurare che il paziente candidato alla splenectomia sia sottoposto alle vaccinazioni raccomandate (anti-pneumococcica, anti-haemophilus influenzae, anti-meningococcica e anti-influenzale stagionale) e che riceva un counselling adeguato per il periodo post-splenectomia, inclusa l'eventuale indicazione ad antibiotico profilassi.

QUESITO 8

Quesito: Confronto tra Eltrombopag, Romiplostim, Avatrombopag per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari con indicazione a TPO-mimetici

Valutazione della certezza							N° di pazienti				Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	eltrombopag	romiplostim	avatrombopag	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

risposta duratura – Avatrombopag vs Eltrombopag vs Romiplostim (confronto indiretto, NMA: sono riportati i valori di OR di Avatrombopag rispetto alle altre opzioni, con intervallo di credibilità al 95%)

1 ⁵	Trial randomizzati	Serio g	Non serio i	Serio h	Serio c	Studio supportato da company produttrice di Avatrombopag	7.06 (0.21 – NE)	2.16 (0.03 – NE)	1	102.80 (3.87 – NE)	Risultati di NMA: nelle colonne a sinistra sono riportati i valori di OR di Avatrombopag rispetto alle altre opzioni, con intervallo di credibilità al 95%	-	-	CRITICO
----------------	--------------------	---------	-------------	---------	---------	--	------------------	------------------	---	--------------------	--	---	---	---------

risposta duratura – Eltrombopag vs Romiplostim (confronto indiretto)

2 ^{1,2,a}	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio b	Serio c	Nessuna	63/135 (46.7%)	41/83 (49.4%)	-	-	Per il confronto Eltrombopag vs Romiplostim OR 0.20 (0.01 a 2.13)	331 in meno per 1.000 (da 484 in meno a 181 in più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
--------------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	----------------	---------------	---	---	--	---	---------------	---------

risposta duratura – Avatrombopag vs placebo

1 ⁴	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio d	Serio e	Nessuna	-	-	11/32 (34.4%)	0/17 (0%)	Per il confronto Avatrombopag vs placebo RD +34.4%^f (+17.9% a 50.8%)	344 in più per 1.000 (da 179 a 508 in più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	---	---	---------------	-----------	--	--	---------------------	---------

emorragia WHO grado 2-4 – Avatrombopag vs Eltrombopag vs Romiplostim (confronto indiretto, NMA: sono riportati i valori di IRR di Avatrombopag rispetto alle altre opzioni, con intervallo di credibilità al 95%)

Valutazione della certezza							N° di pazienti				Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	eltrombopag	romiplostim	avatrombopag	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ⁵	Trial randomizzati	Serio g	Non serio i	Serio h	Serio °	Studio supportato da company produttrice di Avatrombopag	0.74 (0.20 – 2.83)	1.13 (0.23 – 5.63)	1	0.50 (0.12 – 2.02)	Risultati di NMA: nelle colonne a sinistra sono riportati i valori di IRR di Avatrombopag rispetto alle altre opzioni, con intervallo di credibilità al 95%. Nota terminologica: in coerenza con la sezione metodologica, la denominazione «emorragia maggiore» è riservata agli eventi WHO grado 3-4; la presente riga riporta gli eventi WHO grado 2-4, categoria entro la quale la NMA di origine assimila eventi WHO grado 2-4, grado 2-5 e sanguinamenti moderati o severi riportati nei singoli trial. Tale assimilazione è stata considerata nel giudizio di indirettezza. La misura di effetto riportata dalla NMA di origine per gli esiti emorragici è l'incidence rate ratio, stimato sui tassi di incidenza in ragione delle interruzioni precoci di trattamento.	-	-	CRITICO

emorragia maggiore - Romiplostim vs placebo

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio °	Serio °	Nessuna	-	17/302 (5.6%)	-	12/147 (8.2%)	Per il confronto Romiplostim vs placebo RR 0.64[†] (0.31 a 1.35)	20 in meno per 1.000 (da 39 in meno a 20 in più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	---	---------------	---	---------------	--	--	---------------------	---------

emorragia maggiore - Eltrombopag vs placebo

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio °	Serio °	Nessuna	3/180 (1.7%)	-	-	6/83 (7.2%)	Per il confronto Eltrombopag vs placebo RR 0.27[†] (0.07 a 1.00)	0 in meno per 1.000 (da 1 in meno a 0 in meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	--------------	---	---	-------------	--	--	---------------------	---------

emorragia maggiore - Avatrombopag vs placebo

1 ⁴	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio °	Serio °	Nessuna	1/32 (3.1%)	-	-	0/17 (0%)	Per il confronto Avatrombopag vs placebo RD +3.1%[†] (-9.1% a +2.9%)	31 in più per 1.000 (da 29 in meno a 91 in più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	-------------	---	---	-----------	--	---	---------------------	---------

Valutazione della certezza							Nº di pazienti				Effetto		Certezza	Importanza
Nº di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	eltrombopag	romiplostim	avatrombopag	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

riduzione o sospensione delle terapie concomitanti per ITP – Avatrombopag vs Eltrombopag vs Romiplostim (confronto indiretto, NMA: sono riportati i valori di OR di Avatrombopag rispetto alle altre opzioni, con intervallo di credibilità al 95%)

1 ⁵	Trial randomizzati	Serio g	Non serio i	Serio h	Serio c	Studio supportato da company produttrice di Avatrombopag	16.08 (0.37 – NE)	3.71 (0.06 – NE)	1	48.75 (1.34 – NE)	Risultati di NMA: nelle colonne a sinistra sono riportati i valori di OR di Avatrombopag rispetto alle altre opzioni, con intervallo di credibilità al 95%	-	-	CRITICO
----------------	--------------------	---------	-------------	---------	---------	--	-------------------	------------------	---	-------------------	--	---	---	---------

riduzione o sospensione delle terapie concomitanti per ITP - Romiplostim vs placebo

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio d	Serio e	Nessuna	-	20/23 (87.0%)	-	6/16 (37.5%)	Per il confronto Romiplostim vs placebo RR 2.32^f (1.21 a 4.45)	1.000 in meno per 1.000 (da 183 in più a 1.000 in più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	---	---------------	---	--------------	--	--	---------------------	---------

riduzione o sospensione delle terapie concomitanti per ITP - Eltrombopag vs placebo

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio d	Serio e	Nessuna	37/63 (58.7%)	-	-	10/31 (32.2%)	Per il confronto Eltrombopag vs placebo RR 1.82^f (1.05 a 3.16)	2 in meno per 1.000 (da 3 in meno a 1 in meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	---------------	---	---	---------------	--	--	---------------------	---------

riduzione o sospensione delle terapie concomitanti per ITP – Avatrombopag vs placebo

1 ⁴	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio d	Serio e	Nessuna	-	-	5/15 (33.3%)	0/7 (0%)	Per il confronto Avatrombopag vs placebo RD -33.3%^f (-57.1% a -9.5%)	333 in meno per 1.000 (da 571 in meno a 95 in meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	---------	---------	---------	---	---	--------------	----------	--	---	---------------------	---------

mortalità'-non riportata

											Non stimabile		-	CRITICO
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---------

remissione-non riportata

											Non stimabile		-	CRITICO
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---------

Valutazione della certezza							N° di pazienti				Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	eltrombopag	romiplostim	avatrombopag	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

QOL-non riportata

											Non stimabile		-	CRITICO
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---------

CI: Intervallo di Confidenza; **OR:** Odds ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

- La citazione 1 è la pubblicazione originale che valuta 3 studi; la citazione 2 è una "letter" con dati aggiornati per 1 studio per cui è riportata una odds ratio aggiornata. Quest'ultima è la odds ratio qui riportata.
- Per entrambi gli agenti in corso di trattamento. Per Eltrombopag piastrine tra 50 e 400.000/mmc per almeno 6 delle 8 settimane di trattamento, escludendo le interruzioni premature e i pazienti che hanno usato terapie di salvataggio in qualsiasi momento del trattamento. Per romiplostin la percentuale di pazienti con una conta piastrinica $\geq 50.000/\text{mmc}$ per almeno 6 delle 8 settimane di trattamento, senza terapie di salvataggio in qualsiasi momento dello studio. Confronto indiretto: l'articolo usa una metodologia bayesiana per confrontare romiplostin con eltrombopag, utilizzando 2 studi con romiplostin vs placebo e 1 studio con eltrombopag vs placebo
- Ampi intervalli di confidenza che non escludono i limiti accettabili di beneficio o danno
- Confronto indiretto: assenza di confronto matematico diretto
- Non calcolato l'effetto relativo tra eltrombopag, romiplostin e avatrombopag (pertanto non sono disponibili gli intervalli di confidenza)
- Misura di effetto relativo rispetto a placebo
- Rischio di bias giudicato serio: i trial inclusi nella network meta-analysis presentano tassi di interruzione precoce elevati e sbilanciati fra i bracci, numerosità campionarie contenute ed esiti non sempre prespecificati.
- Indirettezza giudicata seria: gran parte della rete è costituita da confronti indiretti ancorati al placebo; le popolazioni arruolate sono clinicamente eterogenee e le definizioni degli esiti non sono uniformi fra i trial.
- Incoerenza giudicata non seria con riserva: la coerenza fra evidenza diretta ed evidenza indiretta è stata verificata soltanto nei circuiti chiusi disponibili e per alcuni esiti; tale verifica non è estensibile all'intera rete.

Riferimenti

- Cooper, K. L., Fitzgerald, P., Dillingham, K., Helme, K., Akehurst, R. Romiplostin and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. Int J Technol Assess Health Care; 2012.
- Cooper, K., Matcham, J., Helme, K., Akehurst, R. Update on romiplostin and eltrombopag indirect comparison. Int J Technol Assess Health Care; 2014.
- Wang, L., Gao, Z., Chen, X. P.. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis.. Sci Rep; 2016.
- Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):479-490.
- Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J et al (2021) Efficacy and safety of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: a systematic literature review and network meta-analysis. Adv Ther 38:3113–3128

DOMANDA

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune candidati a TPO mimetici, è preferibile il trattamento con eltrombopag, romiplostim o avatrombopag?	
POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP con indicazione a TPO-mimetici
CONFRONTO MULTIPLO INTERVENTI:	eltrombopag, avatrombopag, romiplostim
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta duratura; emorragia maggiore; riduzione o sospensione del cortisonico o altre terapie concomitanti per ITP; mortalità; remissione; QOL.
SETTING:	Studi inclusi: RCT; Revisioni sistematiche
PROSPETTIVA:	SSN
CONTESTO:	Gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA) inducono la produzione di piastrine interagendo con il recettore della trombopoietina sulla superficie del megacariocita. Attualmente ci sono 3 TPO-RA approvati da AIFA per il trattamento della ITP cronica negli adulti. Eltrombopag e Avatrombopag sono farmaci orali, mentre romiplostim è somministrato con iniezione sottocutanea una volta alla settimana. Non ci sono trials randomizzati che hanno confrontato questi agenti e pertanto non è chiaro se ci sia un beneficio di un farmaco rispetto all'altro relativamente a importanti patient-related outcomes.
CONFLITTO DI INTERESSI:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Variabile ☐ Non noto	Si tratta di una priorità data la disponibilità di varie alternative terapeutiche per pazienti con ITP candidati a TPO mimetici	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Minimi ● Modesti ○ Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non noto	Non essendo stati identificati studi che abbiano comparato direttamente i 3 farmaci in questa popolazione di pazienti, le stime degli effetti ricavate dagli studi inclusi con eltrombopag, avatrombopag e romiplostim sono relative a differenti popolazioni di pazienti (per dettagli vedi SOF). Delle 3 NMA che hanno confrontato i 3 TPO-RA, i risultati possono essere così riassunti: - Yang 2019: 1202 pazienti da 13 RCT; Romiplostim è superiore a avatrombopag ed eltrombopag per risposta piastrinica (definita come una conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ al termine del trattamento senza terapia di salvataggio). - Deng 2021: 2207 pazienti da 20 studi; Avatrombopag ha mostrato la migliore risposta piastrinica (short term endpoint) definita come il raggiungimento di una conta $>30.000/mm^3$ o $>50.000/mm^3$ in assenza di ulteriore terapia di salvataggio - Wojciechowski 2021: 481 pazienti da 7 RCT; Avatrombopag è stato associato con un'incidenza statisticamente significativa di minori eventi emorragici rispetto a eltrombopag e romiplostim.	
--	---	--

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Modesti ● Minimi ○ Variabili ○ Non noto	Non essendo stati identificati studi che abbiano comparato direttamente i 3 farmaci in questa popolazione di pazienti, le stime degli effetti ricavate dagli studi inclusi con eltrombopag, avatrombopag e romiplostim sono relative a differenti popolazioni di pazienti (per dettagli vedi SOF). Dalle 3 NMA che hanno confrontato i 3 TPO-RA non sono emerse altre differenze significative tra i 3 trattamenti per quanto riguarda gli effetti indesiderati.	

Certezza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

○ Molto basso ● Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso	Non sono disponibili confronti diretti e le NMA disponibili sono incoerenti: le stime degli effetti disponibili, ricavate dagli studi inclusi con eltrombopag, avatrombopag e romiplostim sono relative a differenti popolazioni di pazienti. Inoltre i RCT sono di piccole dimensioni. Tuttavia, considerando anche l'insieme dei dati derivanti dagli studi non randomizzati e l'esperienza clinica nell'uso di tali farmaci, il panel ritiene poco probabile che ulteriori evidenze vadano ad alterare in maniera significativa il bilancio espresso tra effetti desiderabili e non desiderabili per le 3 opzioni terapeutiche considerate e pertanto ha deciso di assegnare un livello di evidenza basso.	
Valori Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ 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	Stante la bassa certezza delle evidenze (assenza di confronti indiretti), non emergono significative differenze nel bilancio tra effetti desiderabili e non desiderabili per le 3 opzioni terapeutiche considerate.	
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto	Dose di Eltrombopag variabile tra 25 e 75 mg per 30 giorni. Costo variabile da 1288 a 3864 euro. Dose di Romiplostim variabile tra 1 e 10 mcg/kg/settimana per 28 giorni per un adulto di 70 kg. Dose arrotondata alla confezione più piccola disponibile. Costo variabile da 2175 a 6525 euro. Dose di Avatrombopag variabile tra 20 e 40 mg per 30 giorni. Costo variabile da 2466 a 4932 euro. Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)	
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non noto	Tutte le opzioni terapeutiche sono rimborsate in ambito SSN.	
Accettabilità L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ● Variabile ○ Non noto	Il trattamento con TPO-RA richiede l'accettazione di una terapia continuativa a lungo termine. La restrizione dietetica indicata in corso di terapia con eltrombopag (cationi polivalenti, calcio) potrebbero influenzare l'aderenza al trattamento in alcuni pazienti	
Fattibilità L'intervento è fattibile?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì	Eltrombopag e Avatrombopag sono terapie orali, mentre Romiplostim è un farmaco con somministrazione sottocutanea per il quale tuttavia è previsto in RCP un pacchetto di formazione per l'autosomministrazione a domicilio.	

o Variabile o Non noto	Avatrombopag è rimborsato per pazienti con ITP di durata >12 mesi.	
---------------------------	--	--

SINTESI DELLE DECISIONI

	Eltrombopag	Romiplostim	Avatrombopag
PRIORITA'	SI		
EFFETTI DESIDERATI	★★★	★★★	★★★
EFFETTI INDESIDERATI	★★★	★★★	★★★
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★★	★★★	★★★
COSTI	Elevati	Elevati	Elevati
EQUITÀ	★★★	★★★	★★★
ACCETTABILITÀ	★★	★★	★★
FATTIBILITÀ	★★★	★★★	★★★

★★★Classificata come migliore opzione nel fattore considerato per formulare la raccomandazione

★★Classificata come opzione intermedia nel fattore considerato per formulare la raccomandazione

★Classificata come opzione peggiore nel fattore considerato per formulare la raccomandazione

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione condizionale per
tutti gli interventi



CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune candidati a TPO mimetici, il panel suggerisce la scelta del TPO-mimetico (eltrombopag, romiplostim, avatrombopag*) in base alle caratteristiche cliniche e alle preferenze del paziente (*raccomandazione condizionale per tutti gli interventi, basata su certezza delle evidenze molto bassa*).

Giustificazione

Stante la bassa certezza delle evidenze (assenza di confronti indiretti), non emergono significative differenze nei vari domini dell'EtD per le 3 opzioni terapeutiche valutate. Considerata pertanto l'equivalenza attesa degli effetti, il panel ha ritenuto di non esprimere una raccomandazione preferenziale a favore o a sfavore di uno o più degli interventi considerati; riconosciuta quindi la variabilità nelle preferenze, ritiene auspicabile che la scelta del farmaco sia influenzata dalle caratteristiche cliniche e dalle preferenze del paziente riguardo alla modalità di somministrazione.

Considerazioni per sottogruppi

Avatrombopag è rimborsato per pazienti con ITP di durata >12 mesi

Considerazioni per implementazione

Il paziente potrebbe avere delle preferenze per una modalità di somministrazione piuttosto che l'altra.

Priorità per la ricerca

Necessità di studi di comparazione diretta tra i TPO mimetici

Summary of Third-Line Response

Drug	No. of studies	Response within 7 days		Response within 1 month		Durable Response		Remission	
		Unweighted	Weighted (95% CI)	Unweighted	Weighted (95% CI)	Unweighted	Weighted (95% CI)	Unweighted	Weighted (95% CI)
Azathioprine	3	_____	_____	27% 21/77 N=2	30% (1-95%) N=2	59% 55/94 N=2	58% (45-70%) N=2	40% 21/53 N=1	NA
Cyclophosphamide	4	_____	_____	34% 17/50 N=2	34% (3-91%) N=2	58% 46/80 N=2	57% (46-68%) N=2	48% 19/40 N=2	45% (25-67%) N=2
Cyclosporine A	5	21% 7/34 N=2	21% (10-39%) N=2	48% 52/109 N=4	48% (38-58%) N=4	32% 22/69 N=3	32% (21-47%) N=3	27% 21/79 N=3	27% (18-37%) N=3
Danazol	9	_____	_____	33% 191/582 N=7	38% (26-52%) N=7	59% 137/231 N=5	57% (38-74%) N=5	5% 1/21 N=1	NA
Dapsone	5	_____	_____	50% 133/265 N=5	50% (39-60%) N=5	22% 33/147 N=3	21% (7-47%) N=3	13% 12/89 N=2	13% (6-27%) N=2
Mycophenolate mofetil	4	14% 7/50 N=2	15% (7-28%) N=2	48% 48/100 N=4	48% (37-60%) N=4	61% 43/71 N=3	61% (49-71%) N=3	23% 16/71 N=3	22% (8-48%) N=3
Vinca alkaloids	14	71% 67/95 N=3	71% (52-85%) N=3	66% 268/407 N=13	65% (57-72%) N=13	33% 60/182 N=6	28% (13-50%) N=6	25% 52/206 N=5	26% (20-33%) N=5

Summary of Third-Line Side Effects

Side effects	Azathioprine	Cyclophosphamide	Cyclosporine A	Danazol	Dapsone	Mycophenolate mofetil	Vinca alkaloids
Hepatotoxicity	No data		0/14 (0%) n=1	41/351 (12%) n=2			
Infections	9/144 (6%)* n=2	9/91 (10%) n=1				0/20 (0%) n=1	
Myelosuppression	No data	No data					
Nausea/vomiting	No data				7/66 (11%) n=1		
Infertility		No data					
Nephrotoxicity			2/44 (5%) n=2				
Hypertension			11/120 (9%) n=4				
Gingival hyperplasia			6/89 (7%) n=4				
Neurotoxicity			No data				
Virilization				3/96 (3%) n=1			
Amenorrhea				29/265 (11%) n=3			
Weight gain				29/447 (6%) n=3			
Acne/oily skin				12/390 (3%) n=2			
Hemolysis					14/265 (5%) n=5		
Methemoglobinuria					No data		
Headache						No data	
Diarrhea (GI adverse effects)						14/117 (12%) n=4	
Red cell aplasia						No data	
Peripheral neuropathy							80/294 (27%) n=8
Vesication at infusion site							8/109 (7%) n=3
Constipation							10/95 (11%) n=3

*One article and includes combined complications from azathioprine and cyclophosphamide

Azathioprine- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# of Secondary ITP	# Splnx	Age Range (years)	Response within 1 mo	Durable Response	Remission	Mortality	Infection
Pizzuto, 1984	1-2 mg/kg/day	41	0	41	16-87		21/41 (51%) ¹			9/91 (10%) ¹
Quiquandon, 1990	150 mg/day	53	0	40	17-89	3/53 (6%)	34/53 (64%) ²	21/53 (40%)	5/53 (9%) ¹	0/53 (0%) ²
Poudyal, 2016	2 mg/kg/day	24	0	Not described	14-86	18/24 (75%) ¹				

References

- Pizzuto, J., & Ambriz, R. (1984). Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*, 64(6), 1179-1183.
- Poudyal, B. S., Sapkota, B., Shrestha, G. S., Thapalia, S., Gyawali, B., & Tuladhar, S. (2016). Safety and Efficacy of Azathioprine as a Second Line Therapy for Primary Immune Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Nepal Medical Association*, 55(1), 16-21.
- Quiquandon, I., Fenaux, P., Caulier, M. T., Pagniez, D., Huart, J. J., & Bauters, F. (1990). Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *British Journal of Haematology*, 74(2), 223-228.
- Verlin M, Laros RK, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1976;1(1):97-104. doi:10.1002/ajh.2830010111
- Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, Kumar R, Mishra P, Saxena R. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(10):e61-e62. doi:10.3324/haematol.13481
- Kappers-Klunne MC, Van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*. 2001;114(1):121-125. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x
- Kim SW, Rice L, McCarthy JJ. Efficacy of Danazol with Autoimmune Thrombocytopenia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 1997;3(4):251-255. doi:10.1177/107602969700300406
- Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004;116(9):590-594. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.024
- Patel AP, Patil AS. Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets*. 2015;26(2):164-167. doi:10.3109/09537104.2014.886677
- Godeau B, Durand J, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol*. 1997;97(2):336-339. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.412687.x
- Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am J Hematol*. 2012;87(3):321-323. doi:10.1002/ajh.22266
- Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015;171(4):625-630. doi:10.1111/bjh.13622

Hou M, Peng J, Shi Y, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):353-357. doi:10.1034/j.1600-0609.2003.00076.x

Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(10):885-895. doi:10.1056/NEJMoa2100596

Manoharan A. Targeted-immunosuppression with vincristine infusion in the treatment of immune thrombocytopenia. *Aust N Z J Med*. 1991;21(4):405-407. doi:10.1111/j.1445-5994.1991.tb01339.x

Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH. Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study. *Int J Hematol*. 2016;103(2):180-188. doi:10.1007/s12185-015-1903-0

SIKORSKA A, SLOMKOWSKI M, MASLANKA K, KONOPKA L, GORSKI T. The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*. 2004;26(6):407-411. doi:10.1111/j.1365-2257.2004.00643.x

Notes

Response within 1 month

¹States patients were treated for 1 month and 5 months; states 75% patients showed overall response

Durable response

¹8/41 Normal platelet count and all treatment discontinued at 6 months; 4/41 normal platelet count for at least 3 months; 9/41 platelet count >30K but less than normal for at least 3 months

²Range 4-182+ months

Mortality

¹All died of hemorrhage; all still on azathioprine at time of death and had platelets <10K

Infection

¹Includes combined complications from azathioprine and cyclophosphamide

²No opportunistic infections were seen during the period of treatment

Outcomes not included/applicable to this table:

Response within 7 days, major bleeding, overall health-related quality of life, reduction or discontinuation of corticosteroids, thrombosis, operative complications, hemolysis, mood or mental changes

No excluded articles

Cyclophosphamide- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# of Secondary ITP	# Splnx	Age Range (years)	Response within 1 mo.	Durable Response	Remission	Mortality	Infection
Adults										
Verlin, 1976	50-200 mg/day	30	0	22	15-80	3/30 (10%)	17/30 (57%) ¹	16/30 (53%) ¹	1/30 (3%) ¹	
Pizzuto, 1984	1-2 mg/kg/day	50	0	50	16-87		29/50 (58%) ²			9/91 (10%) ¹
Li, 2005	100-200 mg/day	20	0	unknown	19-71	14/20 (70%) ¹				
Pediatrics										
Joseph, 1982	1.5-3 mg/kg	10	0	1	4-15			3/10 (30%)		

References

- Joseph, A., & Evans, D. I. (1982). Immunosuppressive treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 71(3), 467-469.
- Li, H.-q., Zhang, L., Zhao, H., Ji, L.-x., & Yang, R.-c. (2005). Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. *Chinese Medical Journal*, 118(1), 34-37.
- Pizzuto, J., & Ambriz, R. (1984). Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*, 64(6), 1179-1183.
- Verlin, M., Laros, R. K., Jr., & Penner, J. A. (1976). Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamine. *American Journal of Hematology*, 1(1), 97-104.

Notes

Response within 1 month

¹No time frame given for complete response or partial response

Durable response

¹12/22 splenectomy; 5/8 non-splenectomy; patients had excellent response defined as remission all therapy discontinued

²11/50 Normal platelet count and all treatment discontinued at 6 months; 6/50 normal platelet count for at least 3 months; 12/50 platelet count >30K but less than normal for at least 3 months

Remission

¹12/22 splenectomy; 4/8 non-splenectomy

Mortality

¹Death due to Intracranial hemorrhage after 10 years of ITP, platelet count 3K prior to death

Infection

¹Includes combined complications from azathioprine and cyclophosphamide

Outcomes not included/applicable to this table:

Response within 7 days, major bleeding, overall health-related quality of life, reduction or discontinuation of corticosteroids, thrombosis, operative complications, hemolysis, mood or mental changes

No excluded articles

Cyclosporine A- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# Splnx	Age Range (years)	Response within 7 days	Response within 1 month	Durable Response	Remission	Mortality	Gingival Hyperplasia	Secondary Hypertension	Nephrotoxicity	Hepatotoxicity
Adults													
Kappers-Klunne, 2001	Group 1: 6 mg/kg/d orally in two doses and continued for at least 4 weeks Group 2: 5 mg/kg/d in two doses combined with prednisone 0.4 mg/kg/d	20	10	18-84	3/20 (15%)	11/20 (55%) ¹		6/20 (30%)		2/20 (10%)	7/20 (35%)		
Li, 2013	3 mg/kg orally twice per d with prednisone 10-20 mg/day	45	0	14-58		17/45 (38%) ²		11/45 (24%) ¹			2/45 (4%)		
Combination of Adults and Pediatrics													
Choudhary 2008	Cyclosporine 5 mg/kg/d in two divided doses for 1 week and then reduced to 3 mg/kg/d to maintain serum level between 200-400 ug/L	25	2/25 (8%)	4-73			11/25 (44%) ¹		1/25 (4%) ¹	2/25 (8%)	0/25 (0%)		
Pediatrics													
Perrotta, 2003	Started orally at a dose of 5 mg/kg/d in two divided doses, increased to 7.5 mg after 2 weeks and further increased to 10 mg after 2 more weeks if no complete response and no toxicity was observed	14	4/14 (29%)	5-17	4/14 (29%)	7/14 (50%)	4/14 (29%)	4/14 (29%) ²		1/14 (7%) ¹		0/14 (0%)	0/14 (0%)

Cyclosporine A- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# Splnx	Age Range (years)	Response within 7 days	Response within 1 month	Durable Response	Remission	Mortality	Gingival Hyperplasia	Secondary Hypertension	Nephrotoxicity	Hepatotoxicity
Liu, 2016	Started at a dose 3-6 mg/kg/d and titrated to target serum level of 100-200 ug/L	30	Not described	0.5-16.2		17/30 (57%)	7/30 (23%) ²			1/30 (3%)	2/30 (7%)	2/30 (7%)	

References

- Choudhary, D. R., Naithani, R., Mahapatra, M., Kumar, R., Mishra, P., & Saxena, R. (2008). Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 93(10), e61-62; discussion e63. doi:<https://dx.doi.org/10.3324/haematol.13481>
- Kappers-Klunne, M. C., & van't Veer, M. B. (2001). Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *British Journal of Haematology*, 114(1), 121-125.
- Li, J., Wang, Z., Dai, L., Cao, L., Su, J., Zhu, M., . . . Ruan, C. (2013). Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 548085. doi:<https://dx.doi.org/10.1155/2013/548085>
- Liu, A. P. Y., Cheuk, D. K. L., Lee, A. H. Y., Lee, P. P. W., Chiang, A. K. S., Ha, S. Y., . . . Chan, G. C. F. (2016). Cyclosporin A for persistent or chronic immune thrombocytopenia in children. *Annals of Hematology*, 95(11), 1881-1886. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2791-y>
- Perrotta, S., Amendola, G., Locatelli, F., Conte, M. L., Rossi, F., d'Urzo, G., & Nobili, B. (2003). Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 121(1), 143-147.

Notes

Response within 1 month

¹No time frame given

²Range 2-4 months

Durable Response

¹Mean follow-up 7.3 ±2.1 months

²After cessation of drug

Remission

¹Sustained response was platelet count >50K

²Observation range 38-62 months; 1 of the 4 patients had had a splenectomy

Major Bleeding

¹Unclear if before or after treatment, 20 skin bleeds, 16 microsal bleeds, 4 GI bleeds, 3 hematuria, 1 intracranial hemorrhage

²1 intracranial hemorrhage, 1 GI bleed "life threatening"

Mortality

¹Fatal intracranial hemorrhage after relapse

Gingival Hyperplasia

¹Oral mycosis

Excluded outcomes

Infection, reduction or discontinuation of corticosteroids, thrombosis, operative complications, hemolysis, mood or mental changes

No articles were excluded

Danazol- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# of Secondary ITP	# Splnx	Age Range (years)	Response within 1 mo.	Durable Response	Remission	Mortality	Hepatotoxicity	Virilization	Amenorrhea	Weight gain	Acne/oily skin
Adults														
Ambriz, 1986	600 mg/day for 4 months	25		25/25 (100%)	16-41		24/25 (96%) ¹					21/25 (84%)		
Ahn, 1989	400-800 or 50 mg/day	96		45/96 (47%)	17-87	41/96 (43%) ¹	32/51 (63%) nonsplnx; 27/45 (60%) splnx ²				3/96 (3%)		16/96 (17%)	6/96 (6%)
Kim, 1997	400-600 mg/day	42	10	4/10 (40%) secondary, 19/32 (59%) ITP	Mean age 50		19/32 (59%) ITP ³							
Maloisel, 2004	600 mg/day	57 ¹		27/57 (47%)	21-91	33/57 (58%) ²	33/57 (58%)		2/57 (4%) ¹	5/57 (9%)		3/34 (9%) ¹	5/57 (9%)	
Li 2005	Not described	30		0	14-80	17/30 (57%) ⁵								
Wang, 2012	200 mg 3x per day	63 ²		8/63 (13%)	18-74	23/63 (37%) ³			0/63 (0%)					
Liu 2016	200 or 300 mg/day	294 ³		Not described	16-86	70/294 (24%) ⁴				36/294 (12%)		5/206 (2%) ²	8/294 (3%)	6/294 (2%)
Combination of Adults and Pediatrics														
Fenau, 1990	200 mg 2x or 3x per day	22		13/22 (59%)	11-77	6/21 (29%) adults [7/22 overall] ⁶	2/21 (10%)	1/21 (5%)	1/21 adults [1/22 overall] ²					
Pediatrics														
Sundar, 1992	15 mg/kg/day	20		Not described	"majority of our patients were	0/20 (0%) ⁷								

	(maximum 600 mg/day)				less than 15 years of age"									
--	-------------------------	--	--	--	-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

References

- Ahn, Y. S., Fernandez, L. F., Kim, C. I., Mylvaganam, R., Temple, J. D., Jr., Cayer, M. L., & Harrington, W. J. (1989). Danazol therapy renders red cells resistant to osmotic lysis. *FASEB Journal*, 3(2), 157-162.
- Ambriz, R., Pizzuto, J., Morales, M., Chavez, G., Guillen, C., & Aviles, A. (1986). Therapeutic effect of danazol on metrorrhagia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Nouvelle Revue Francaise d Hematologie*, 28(5), 275-279.
- Fenau, P., Quiquandon, I., Huart, J. J., Caulier, M. T., & Bauters, F. (1990). The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. A report of 22 cases. *Nouvelle Revue Francaise d Hematologie*, 32(2), 143-146.
- Li, H.-q., Zhang, L., Zhao, H., Ji, L.-x., & Yang, R.-c. (2005). Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. *Chinese Medical Journal*, 118(1), 34-37.
- Liu, W., Gu, X., Fu, R., Li, Y., Lv, M., Sun, T., . . . Yang, R. (2016). The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort From a Single Center in China. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(8), 727-733. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/1076029615622002>
- Maloisel, F., Andres, E., Zimmer, J., Noel, E., Zamfir, A., Koumariannou, A., & Dufour, P. (2004). Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *American Journal of Medicine*, 116(9), 590-594. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.024>
- Steven W. Kim, B. A., Lawrence Rice, M.D., and John J. McCarthy, M.D. (1997). Efficacy of Danazol with Autoimmune Thrombocytopenia. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 3(4), 251-255.
- Sundar, S., Moorleedursingh, G. S., Kumar, K., Dube, B., & Singh, V. P. (1992). Danazol therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of the Association of Physicians of India*, 40(5), 350-351.
- Wang, S., Yang, R., Zou, P., Hou, M., Wu, D., Shen, Z., . . . Zhao, Y. (2012). A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia. *International Journal of Hematology*, 96(2), 222-228. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s12185-012-1124-8>

Notes

Sample Size:

¹57 consecutive patients with chronic ITP, 27 had refractory chronic ITP, 30 had contraindications to splenectomy or refused splenectomy, and 4 had contraindications to steroids or refused to take it

²Total of 140 patients, 67 patients randomized to control group (danazol); presented results from full analysis set; 63 patients included in control group

³103 patients with persistent or chronic ITP received danazol alone; 191 patients with persistent or chronic ITP received danazol and glucocorticoids

Response within 7 days:

¹Responded within 2 weeks

Response within 1 month:

¹Responded within 2 months (data not available on 1 responder)

²Responded within first 2 months median time 3.1 months (range 2 weeks to 3.2 months), $\geq 50K$

³14 day response phase I

⁴Includes patients who took danazol alone and danazol plus glucocorticoids

⁵No time frame given for complete response or partial response

⁶Responded within 2 months; includes Complete Response, Partial Response, Minor Response

⁷No response 8 weeks after therapy nor 2 weeks after stopping therapy

Durable Response:

¹4 months of danazol

²For at least 2 months using 50K as threshold; 32/51 (63%) non-splenectomized; 27/45 (60%) splenectomized

³Excellent or good response at 2 months

Mortality:

¹Total 9 patients died but only 2 due to ITP (3 cancer, 4 unknown)

²Died of an unrelated cause 4 months after danazol was stopped while still in partial response

Amenorrhea

¹Reported 3 patients had amenorrhea; we used all women (n=34) as the denominator; age range 21-91 years so ideally we would have removed women > 50 years but could not determine the number of women in this group

²Reported 5 patients had hypomenorrhea or amenorrhea; we used 206 women as the denominator (assumed 70% of both chronic and newly diagnosed were women – article only reported overall number of women); age range 16-86 years so ideally we would have removed women > 50 years but could not determine the number of women in this group

Mood or mental changes:

¹Described as emotional instability

Outcomes not included/applicable to this table:

Major bleeding, overall health-related quality of life, infection, reduction or discontinuation of corticosteroids, thrombosis, operative complications, hemolysis

Excluded articles:

Ahn, 1983- danazol patients included in Ahn 1989

Ferland, 1984- not in English

Ahn, 1987- danazol patients included in Ahn 1989

Choudhry, 1995- combo therapy

Andres, 2003- danazol patients included in Maloisel article

Zimmer, 2004- danazol patients included in Maloisel article

Weinblatt, 1988- only 8/10 patients have ITP

Mazzucconi, 1987- 10 adult patients

Ahn, 1990- danazol patients included in Ahn 1989

References of Excluded Articles:

- Ahn, Y. S. (1990). Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematologica*, 84(3), 122-129.
- Ahn, Y. S., Harrington, W. J., Simon, S. R., Mylvaganam, R., Pall, L. M., & et al. (1983). Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 308(Jun 9), 1396-1399.
- Ahn, Y. S., Mylvaganam, R., Garcia, R. O., Kim, C. I., Harrington, W. J., & et al. (1987). Low dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 107(Aug), 177-181.
- Andres, E., Zimmer, J., Noel, E., Kaltenbach, G., Maloisel, F., & et al. (2003). Idiopathic thrombocytopenic purpura - A retrospective analysis in 139 patients of the influence of age on the response to corticosteroids, splenectomy and danazol. *Drugs & Aging*, 20(11), 841-846.
- Choudhry, V. P., Kashyap, R., Ahlawat, S., & Pati, H. P. (1995). Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology*, 61(3), 157-162.
- Mazzucconi, M. G., Francesconi, M., Falcione, E., Ferrari, A., Gandolfo, G. M., Ghirardini, A., & Tirindelli, M. C. (1987). Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica*, 77(1), 45-47.
- Weinblatt, M. E., Kochen, J., & Ortega, J. (1988). Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Diseases of Children*, 142(12), 1317-1319.
- Zimmer, J., Andres, E., Noel, E., Koumarianou, A., Blicke, J. F., & Maloisel, F. (2004). Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center. *Clinical & Laboratory Haematology*, 26(2), 137-142. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00591.x>

Dapsone- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# Secondary ITP	# Splnx	Age Range (years)	Response within 1 mo.	Durable Response	Remission	Hemolysis	Nausea/ Vomiting
Adults										
Godeau, 1997	100 or 75 mg/day	66	0	12/66 (18%)	Adults	24/66 (36%) ¹			2/66 (3%) ¹	7/66 (11%) ¹
Damodar, 2005	1-2 mg/kg/day	90	0	11/90 (12%)	3-61	57/90 (63%)	20/90 (22%) ¹		1/90 (1%)	
Zaja, 2012	50 mg/day for the first week, 100mg/day for 2 weeks	20	0	6/20 (30%)	17-74	11/20 (55%) ²	11/20 (55%) ²		0/20 (0%)	
Combination of Adults and Pediatrics										
Vancine-Califani, 2008	100 mg/day	52	12	0/52 (0%)	13-78	23/52 (44%)		10/52 (10%) ¹	11/52 (21%) ²	
Patel, 2015	Average dose 1.57 mg/kg/day (range 1-2.2)	38 ¹	0	1/38 (3%)	2.6-68	adults: 12/26 (46%), child: 6/11 (55%) ³	adults: 2/26 (8%), child: 0/11 (0%) ³	adults: 2/26 (8%), child: 0/11 (0%) ²	0/37 (0%)	

References:

Damodar, S., Viswabandya, A., George, B., Mathews, V., Chandy, M., & Srivastava, A. (2005). Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults - a report on 90 patients. *European Journal of Haematology*, 75(4), 328-331. doi:10.1111/j.1600- 0609.2005.00545.x

Godeau, B., Durand, J. M., Roudot-Thoraval, F., Tenneze, A., Oksenhendler, E., Kaplanski, G., . . . Bierling, P. (1997). Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *British Journal of Haematology*, 97(2), 336-339.

Patel, A. P., & Patil, A. S. (2015). Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Platelets*, 26(2), 164-167. doi:<https://dx.doi.org/10.3109/09537104.2014.886677>

Vancine-Califani, S. M. C., De Paula, E. V., Ozelo, M. C., Orsi, F. L. A., Fabri, D. R., & Annichino-Bizzacchi, J. M. (2008). Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets*, 19(7), 489-495.

doi:<https://dx.doi.org/10.1080/09537100802315110>

Zaja, F., Marin, L., Chiozzotto, M., Puglisi, S., Volpetti, S., & Fanin, R. (2012). Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *American Journal of Hematology*, 87(3), 321-323.

doi:<https://dx.doi.org/10.1002/ajh.22266>

Notes:

Sample Size:

¹313 patients, 38 patients received dapsone after failure of one or more than one therapy

Response within 1 month:

¹Platelet count > 50K obtained <1 month after onset of dapsone

²Median time to response = 1 month (0.5-2months)

³Adults time to response range 27-108 days; children time to response range 19-107 days (11 children evaluable)

Durable response:

¹Responses combined for adults and children

²Range 47-252K at 6 months; Range of duration of response 8-56 months

³Number of patients with sustained response (> 6 months) after dapsone cessation

Remission:

¹Based on Figure 1 10 patients had follow-up

²Two adults maintained response after dapsone cessation of 320 and 1024 days; platelet count >30K

Major bleeding:

¹Life threatening bleeding

²3 patients had intracranial bleeding; 14 patients had blood transfusions

Hemolysis:

¹Two 75 year old patients, occurred 2 months after the beginning of treatment

²Hb fell more than 2 g/dl in first 3-4 weeks of treatment

Nausea/Vomiting:

¹Stated as headache and nausea.

Outcomes not included/applicable to this table:

Response within 7 days, mortality, overall health-related quality of life, infection, reduction or discontinuation of corticosteroids, thrombosis, operative complications, mood or mental changes

Excluded articles:

Godeau, B., Oksenhendler, E., & Bierling, P. (1993). Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*, 44(1), 70-72.

Mycophenolate Mofetil (MMF)- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# of Secondary ITP	# Splnx	Age Range (years)	Response within 7 days	Response within 1 mo	Durable Response	Remission	Infection	GI adverse effects
Adults											
Hou, 2003	1.5-2 g/day	21		7	22-71		13/21 (61.9%) ¹	13/21 (61.9%) ¹	2/21 (14%) ¹		3/21 (14.3%) ¹
Taylor, 2015	0.5-2 g/day	46	17	Not described	19-93		15/29 (51.7%) ²				3/46 (6.5%) ²
Combination of Adults and Pediatrics											
Zhang, 2005	1.5-2 g/day	20		3	11-80	4/20 (20%) ¹	10/20 (50%) ³	13/20 (65%) ²	9/20 (45%) ²	0/20 (0%)	7/20 60%) ³
Pediatrics											
Miano, 2016	650 mg/m ² twice daily	30		Not described	0.6-18	3/30 (10%)	10/30 (33.3%)	17/30 (56.7%) ³	5/30 (17%) ³		1/30 (3.3%) ⁴

References:

- Hou, M., Peng, J., Shi, Y., Zhang, C., Qin, P., Zhao, C., . . . Zhang, M. (2003). Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*, 70(6), 353-357.
- Miano, M., Ramenghi, U., Russo, G., Rubert, L., Barone, A., Tucci, F., . . . Fioredda, F. (2016). Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *British Journal of Haematology*, 175(3), 490-495. doi:10.1111/bjh.14261
- Taylor, A., Neave, L., Solanki, S., Westwood, J. P., Terrinonive, I., McGuckin, S., . . . Scully, M. (2015). Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 171(4), 625-630. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/bjh.13622>
- Zhang, W.-g., Ji, L., Cao, X.-m., Chen, Y.-x., He, A.-l., Liu, J., . . . Zou, S.-p. (2005). Mycophenolate mofetil as a treatment for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(5), 598-602. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00088.x>

Notes:

Response within 7 days

¹Two weeks

Response within 1 month

¹Platelet counts began to rise 4-10 weeks after the onset of MMF therapy

²Time frame to response was not included in the article; response separated by primary and secondary ITP; 29 primary

³Six weeks

Durable response

¹Three month response

²Sustained for 1 month after withdrawal of treatment

³Relapsing patients relapsed at a median of 283 days (range 189-1036) after achieving a response

Remission

¹Median follow-up = 22 weeks; range = 12-56 weeks; platelet count $\geq 100K$: 1 after MMF discontinued, 1 still on MMF

²The authors' definition of complete response was platelet count $> 100K$ and no relapse for 2 years

³Twelve patients did not relapse, but time when relapse occurred for other patients is unclear

GI Adverse Effects

¹Nausea/diarrhea

²Described as nausea, vomiting and abdominal cramping; only available for primary and secondary combined

³7 patients experienced minor transient reactions such as abdominal distension, anorexia and nausea

⁴Vomiting

Outcomes not included/applicable to this table:

Mortality, overall health-related quality of life, reduction or discontinuation of corticosteroids, thrombosis, operative complications, hemolysis, mood or mental changes

No excluded articles

Vinca Alkaloids- Third-Line Treatment

Author, Year	Dose	Sample Size	# Splnx	Age Range (years)	Response within 7 days	Response within 1 mo.	Durable Response	Remission	Mortality	Peripheral Neuropathy	Vesication at infusion site	Constipation
Adults												
Pizzuto, 1984	Vincristine, 1-2 mg every 1 or 2 weeks	29	29/29 (100%)	unknown		10/29 (34%) ¹	1/29 (3%)			7/29 (24%)		
Ahn, 1984	0.1 mg of vinblastine or 0.02 mg/kg body weight of vincristine dissolved in 500-1000 mL isotonic saline and infused IV 6-8 hours every 5-10 days, duration of therapy did not exceed 1 year	24	20/24 (83%)	15-79		17/24 (71%) ²		6/24 (25%) ¹		Exact numbers not stated ¹	3/24 (13%) ¹	
Fenau, 1990	Vinblastine, 0.1 mg/kg IV over 6 h; 5 weekly then 1.mo for 8 mo	43	17/43 (40%)	18-91	26/43 (61%) ¹	28/43 (65%) ³		7/43 (16%) ²		2/43 (5%) ²	2/43 (5%) ²	
Manoharan, 1991	Vincristine, 1.5-2 mg 4 hr IV infusion; weekly 4-6 weeks	24	3/24 (13%)	19-90		18/24 (75%) ⁴	10/24 (42%) ¹			4/24 (17%) ³		
Sikorska, 2004	2 mg Vincristine or 10 mg vinblastine h IV infusion weekly; 3 or more times	22	3/22 (14%)	17-77		14/22 (64%) ⁵						2/22 (9%)

Stirnemann, 2015	Vincristine, 1-1.5 mg weekly bolus IV	35	6/35 (17%)	16-93	30/35 (86%) ²	30/35 (86%)		13/35 (37%) ³		7/35 (20%)		1/35 (3%)
Park, 2016	Vincristine, 1.5-2 mg via 2-3 hr IV infusion; weekly for 4 weeks	62	62/62 (100%)	21-62		47/62 (76%) ⁶	32/62 (52%)	14/62 (23%) ⁴	7/62 (11%) ¹	18/62 (29%)		
Combination of Adults and Pediatrics												
Ahn, 1974	Vincristine, 2 mg adults & 1 mg children Via IV every 7-10 days	21	13/21 (62%)	19 adults 2 'boys'		13/21 (62%) ⁷		Not stated ⁵	0/21 (0%)	7/21 (33%)		
Tangun, 1977	Vincristine, 2 mg adults & 1 mg children IV weekly (2 to 6 doses)	26	3/26 (12%)	18 adults 8 children		19/26 (73%) ⁸	2/26 (8%) ²					
Nomura, 1990	Vincristine, 0.02 to 0.04 mg/kg (max, 2mg/body) or Vinblastine, 0.1 to 0.2 mg/kg was dissolved in 200 to 500 mL of saline and infused IV over 4-8 hours every week	38	19/38 (50%)	14-70 Unclear as to how many are adults and how many are children		22/38 (58%) ⁹				29/38 (76%)		7/38 (18%)
Facon, 1994	Vinblastine, 0.1 mg/kg IV: 21 pts over 6 h; 21 pts bolus IV injection; all 6 weekly tx	42	8/42 (19%)	41 adults 1 child		30/42 (71%) ¹⁰		12/42 (29%)	1/42 (2%) ²	6/42 (14%)	3/42 (7%) ³	

Author, Year	Dose	Sample Size	# Splnx	Age Range (years)	Response within 7 days	Response within 1 mo.	Durable Response	Remission	Mortality	Peripheral Neuropathy	Vesication at infusion site	Constipation
Pediatrics												
Massimo, 1977	Vincristine, 1.5 mg/square meter once a week x 3	17	3/17 (18%)	1-8		7/17 (41%) ¹¹						
Fresneau, 2011	Vinblastine, 6 mg/m ² bolus IV; 4 weekly tx	17		1-16	11/17 (65%)		11/17 (65%)					
Dai, 2015	Vincristine, 0.02 mg/kg for 8 hours weekly for 3 months	24		9 months-13 years		13/24 (54%) ¹²	4/24 (17%)					

References

- Ahn, Y. S., Harrington, W. J., Mylvaganam, R., Allen, L. M., & Pall, L. M. (1984). Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine*, 100(2), 192-196.
- Ahn, Y. S., Harrington, W. J., Seelman, R. C., & Eytel, C. S. (1974). Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *New England Journal of Medicine*, 291(Aug 22), 376-380.
- Facon, T., Caulier, M. T., Wattel, E., Jouet, J. P., Bauters, F., & Fenaux, P. (1994). A randomized trial comparing vinblastine in slow infusion and by bolus i.v. injection in idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 42 patients. *British Journal of Haematology*, 86(3), 678-680.
- Fenaux, P., Quiquandon, I., Caulier, M. T., Simon, M., Walter, M. P., & Bauters, F. (1990). Slow infusions of vinblastine in the treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 43 cases. *Blut*, 60(4), 238-241.
- Fresneau, B., Petit, A., Courcoux, M.-F., Tabone, M.-D., Auvrignon, A., Landman-Parker, J., & Leverger, G. (2011). Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*, 86(9), 785-787. doi:<https://dx.doi.org/10.1002/ajh.22081>
- Manoharan, A. (1991). Targeted-immunosuppression with vincristine infusion in the treatment of immune thrombocytopenia. *Australian & New Zealand Journal of Medicine*, 21(4), 405-407.
- Massimo, L., Genova, R., Marchi, A., Masera, G., Massolo, I., & Mori, P. G. (1977). More on vincristine in treatment of ITP in children. *New England Journal of Medicine*, 297(7), 397-398. doi:<https://dx.doi.org/10.1056/NEJM197708182970718>
- Nomura, T., Maekawa, T., Uchino, H., Miyazaki, T., Miura, Y., Abe, T., . . . et al. (1990). Clinical usefulness of vinca alkaloid slow infusion in the treatment of chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: a multicenter cooperative study. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*, 53(1), 98-104.
- Park, Y. H., Yi, H. G., Lee, M. H., Kim, C. S., & Lim, J. H. (2016). Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study. *International Journal of Hematology*, 103(2), 180-188. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1903-0>

Pizzuto, J., & Ambriz, R. (1984). Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood*, 64(6), 1179-1183.

Sikorska, A., Slomkowski, M., Marlanka, K., Konopka, L., & Gorski, T. (2004). The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clinical & Laboratory Haematology*, 26(6), 407-411. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00643.x>

Stirnemann, J., Kaddouri, N., Khellaf, M., Morin, A.-S., Prendki, V., Michel, M., . . . Fain, O. (2016). Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: a retrospective study of 35 patients. *European Journal of Haematology*, 96(3), 269-275. doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ejh.12586>

Notes:

Response within 7 days

¹12 Recent and 14 Chronic. Recent: all patients who achieved complete response or partial response had a platelet > 50K within one week, don't know about minor response; Chronic: all patients that responded were within 1 week

²Median = 7, IQR: 6-13

Response within 1 month

¹Reappearance of thrombocytopenia 3 or more months during treatment or after all treatment was stopped

²2 months or longer with or without maintenance therapy

³Recent: median time to response 18.5 days (range 4-43 days) Chronic: median = 21 days (6-37)

⁴12 platelet > 150K, 6 platelet 100-150K; time to response 4-18 days

⁵Patients were assessed after 3 infusions (3 weeks); 14 patients had both a platelet count ≥ 30K and a doubling of baseline platelet count

⁶At 2 months

⁷13 were symptom free and platelet > 50K, additional 3 had platelet 20-50 with no symptoms, 3 x baseline

⁸Platelet count ≥ 50K; started increasing after 2.6 injections

⁹No time frame given but states that platelets began to increase within 2 weeks in most patients/max counts within 4 weeks in more than half of responding patients

¹⁰Response evaluated at 6 weeks

¹¹5 excellent response: platelet > 100K for at least 3 months without further therapy, 2 fair: platelet > 30K for less than 3 months

¹²Platelet count ≥ 30K within 3 months

Durable Response

¹One lost to follow-up at 2 months, duration of response 4-40 months

²2 patients had normal platelet counts 8 and 10 months after cessation of therapy

Remission

¹Response lasting more than 2 years; platelet count ≥ 50K

²Recent 12-48 months; chronic 32 months

³6 were lost to follow-up (17%); followed at least 1 year; platelet count ≥ 50K

⁴Median follow-up 24.5 months (range = 13-65 month); platelet count ≥ 30K

⁵Duration of remission in 13 patients was 2-24 months

Mortality

¹3 of the deaths were due to severe intracranial bleeding (all were non-responders)

²Died of sepsis, aged 84

Peripheral neuropathy

¹Neutropenia, hair loss, fever, phlebitis at infusion site

²1 neutropenia, 2 cutaneous inflammation, 1 myalgia

³All 5 pts recovered fully from complication

Vesication at infusion site

¹3 patients developed phlebitis at the site of infusions

²2 patients developed cutaneous inflammation at the site of infusions

³1 patients vesiculous dermatosis, 2 patients severe cutaneous inflammation at the site of the infusion

Outcomes not included/applicable to this table:

Major bleeding, overall health-related quality of life, infection, thrombosis, operative complications, hemolysis

Excluded articles:

Choudhry, 1995- combo therapy

References of Excluded Articles:

Choudhry, V. P., Kashyap, R., Ahlawat, S., & Pati, H. P. (1995). Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology*, 61(3), 157-162.

Tabella S1: Vaccinazioni nei pazienti candidati a splenectomia

In caso di splenectomia chirurgica, per garantire prima possibile la protezione del soggetto con una migliore risposta immunitaria, i tempi indicati per la somministrazione dei vaccini sono quelli di seguito indicati (la splenectomia non deve comunque essere rinviata a causa del calendario vaccinale).

Splenectomia elettiva	Completare lo schema vaccinale 4-6 settimane prima dell'intervento. In caso di necessità, completare lo schema vaccinale almeno 2 settimane prima dell'intervento
Splenectomia di emergenza	Iniziare la somministrazione dei vaccini indicati almeno 2 settimane dopo l'intervento o appena le condizioni del paziente lo permettono

Nei casi in cui non fosse possibile rispettare tali intervalli, è comunque preferibile vaccinare il paziente appena possibile, anche se la risposta immunitaria potrebbe essere meno soddisfacente. La priorità temporale nell'offerta vaccinale deve essere rivolta alla somministrazione di vaccino antipneumococcico coniugato (PCV13).

Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti candidati alla splenectomia

VACCINO	INDICAZIONI E DOSI	TIMING DELLA VACCINAZIONE	DOSI DI RICHIAMO
Pneumococco	- Pazienti naïve: PCV13 (1 dose) seguito da PPSV23 (1 dose) almeno 8 settimane più tardi - Pazienti che hanno precedentemente ricevuto PPSV23: PCV13 $\geq$ 1 anno dopo - Pazienti che hanno ricevuto precedentemente PCV13 (> 5 anni): ripetere 1 dose di PCV13 secondo il timing descritto seguita da PPSV23 $\geq$ 8 settimane più tardi	- Splenectomia di elezione: almeno due settimane prima della chirurgia elettiva - Splenectomia d'urgenza: due settimane dopo l'intervento in casi di emergenza	PPSV23 1 dose, 5 anni dopo la precedente dose di PPSV23
Meningococco	- Pazienti naïve: 2 dosi di vaccino coniugato ACW135Y, a distanza di almeno 8 l'uno dall'altro - Pazienti precedentemente vaccinati con una singola dose di ACW135Y o Men C (> 5 anni): ripetere l'intero ciclo (2 dosi a distanza di almeno 8 settimane l'una all'altra) - Vaccino per Meningococco B: numero di dosi secondo scheda tecnica	- Splenectomia di elezione: almeno due settimane prima della chirurgia elettiva - Splenectomia d'urgenza: due settimane dopo l'intervento in casi di emergenza	Meningococco ACW135Y 1 dose ogni 5 anni Meningococco B secondo scheda tecnica
Haemophilus Influenzae tipo B (Hib)	- Pazienti naïve: 1 dose di vaccino coniugato Hib - Pazienti precedentemente vaccinati: ripetere 1 dose di vaccino coniugato Hib	- Splenectomia di elezione: almeno due settimane prima della chirurgia elettiva. - Splenectomia d'urgenza: due settimane dopo l'intervento in casi di emergenza.	Non consigliato
Influenza	- Somministrare 1 dose di vaccino contro l'influenza		Annuale (ottobre-dicembre)

PCV13: vaccino pneumococcico coniugato 13 valente PPSV23: vaccino polisaccaridico pneumococcico 23 valente
Meningococco ACW135Y: vaccino coniugato tetravalente ACW135Y

Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Per quanto riguarda l'aggiornamento della LG, è stata ripetuta la ricerca sotto riportata integrata con una ricerca manuale al 04/03/2025. I nuovi studi considerati sono stati segnalati nelle SOF e nella discussione "Sintesi delle evidenze" per ogni quesito aggiornato.

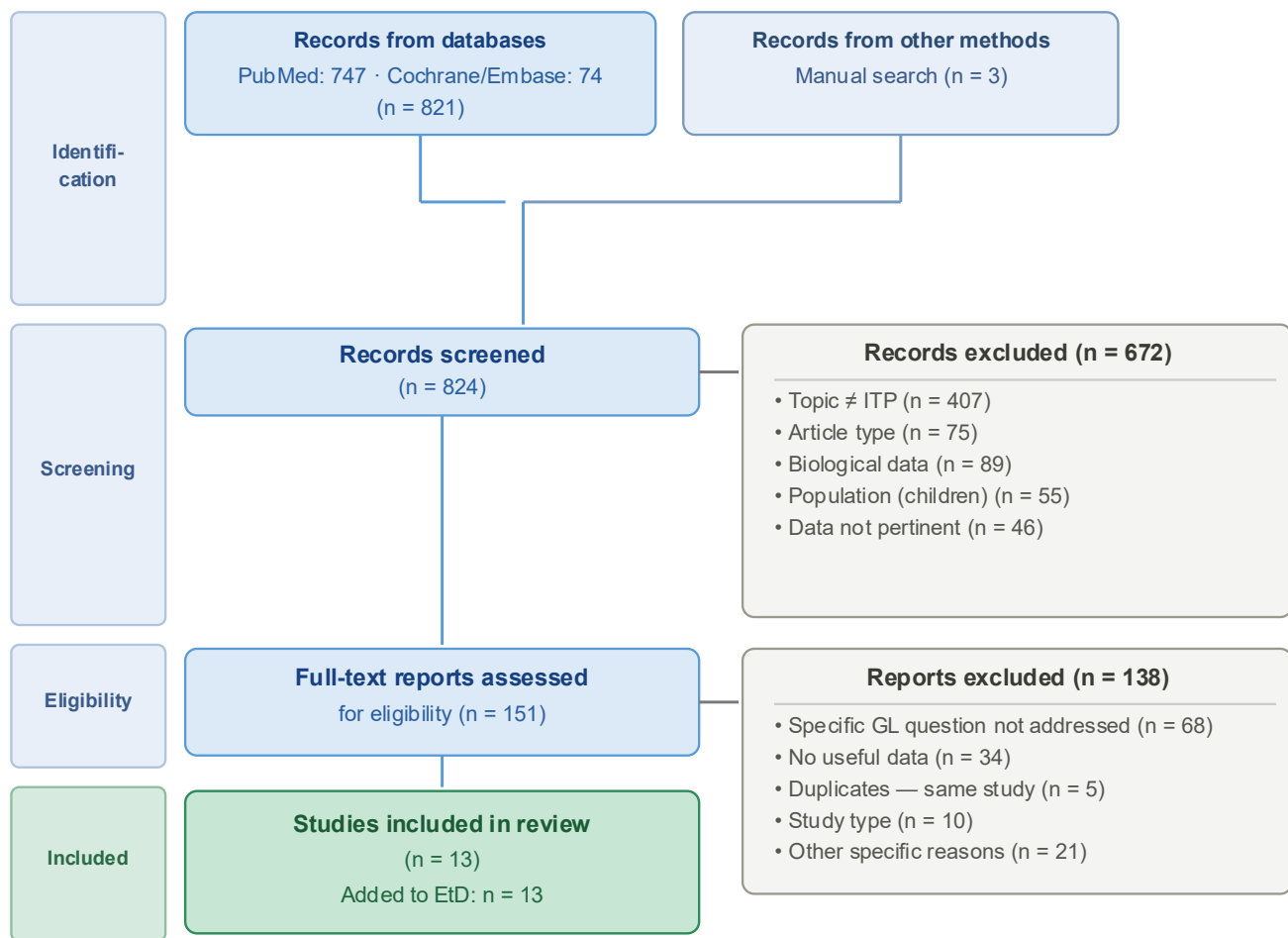
Strategia di ricerca EMBASE e Cochrane Library

1. Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic
2. Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic.mp
3. Idiopathic thrombocytopen\$.mp.
4. (Idiopathic adj2 thrombocytopen\$).mp.
5. Immune thrombocytopenic purpura.mp.
6. Immune thrombocytopen\$.mp. 7. (Immune adj2 thrombocytopen\$).mp.
8. ITP.mp.
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10. limit 9 to humans 11. limit 10 to yr="2017 –Current"

Strategia di ricerca MEDLINE via Pubmed

1. "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]: 6233 results
2. "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic):
9088 results
3. Idiopathic AND thrombocytopen*: 9789 results

4. Immune AND thrombocytopenic AND purpura: 4991 results
5. Immune AND thrombocytopen*: 9471 results
6. ITP: 7334 results
7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6: 17829 results
8. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2017/05/01"[PDat] : "2020/12/31"[PDat])): 2095 results
9. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2017/05/01"[PDat] : "2020/12/31"[PDat])) AND Humans[Mesh]: 1096 results
10. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2017/05/01"[PDat] : "2020/12/31"[PDat])) AND Humans[Mesh] AND English[lang]): 1000 results
11. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2017/05/01"[PDat] : "2020/12/31"[PDat])) AND Humans[Mesh] AND English[lang] NOT Case Reports[ptyp]): 747 results

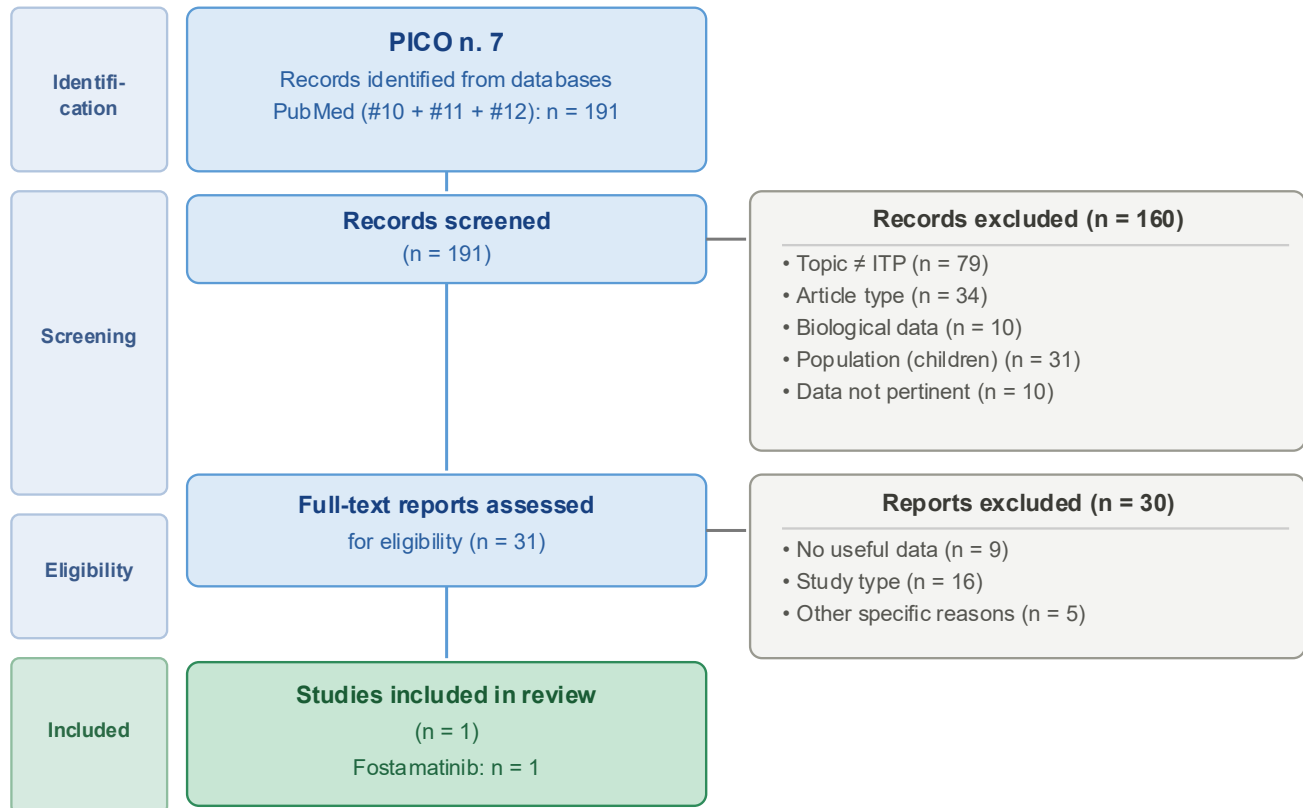


Strategia di ricerca MEDLINE via Pubmed

1. "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]: 8231 results
2. "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic):
11304 results
3. Idiopathic AND thrombocytopen*: 12226 results
4. Immune AND thrombocytopenic AND purpura: 8244 results
5. Immune AND thrombocytopen*: 17113 results
6. ITP: 9929 results
7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6: 26219 results

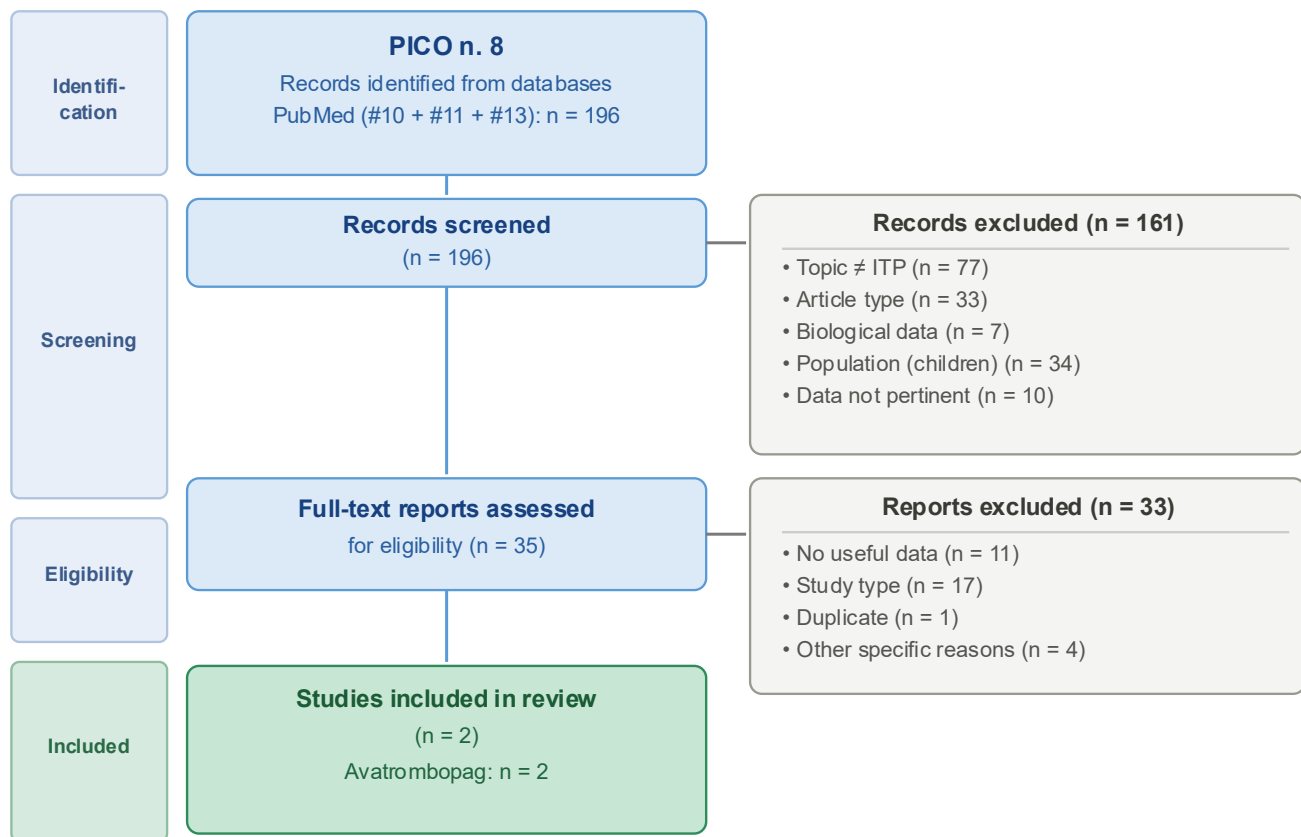
8. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2021/01/01"[PDat] : "2020/03/04"[PDat]): 6192 results
9. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2021/01/01"[PDat] : "2020/03/04"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang]) NOT Case Reports[ptyp]): 2965 results
10. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2021/01/01"[PDat] : "2020/03/04"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang]) NOT Case Reports[ptyp]) AND "romiplostim" [Supplementary Concept]: 60 results
11. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2021/01/01"[PDat] : "2020/03/04"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang]) NOT Case Reports[ptyp]) AND "eltrombopag" [Supplementary Concept]: 104 results
12. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2021/01/01"[PDat] : "2020/03/04"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND English[lang]) NOT Case Reports[ptyp]) AND "fostamatinib" [Supplementary Concept]: 27 results
13. ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR (Purpura AND Thrombocytopenic AND Idiopathic) OR (Idiopathic AND thrombocytopen*) OR (Immune AND thrombocytopenic AND purpura) OR (Immune AND thrombocytopen*) OR ITP) AND (("2021/01/01"[PDat] : "2020/03/04"[PDat]) AND

Humans[Mesh] AND English[lang]) NOT Case Reports[ptyp]) AND "avatrombopag" [Supplementary Concept]: 32 results



Nuovi studi per PICO n. 7

Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-930.



Nuovi studi per PICO n. 8

Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, Allen LF. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(3):479-490.

Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J et al (2021) Efficacy and safety of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv Ther* 38:3113–3128

Selezione e votazione degli outcomes

Sono riportate le mediane di votazione e tra parentesi il range delle votazioni.

Il colore verde corrisponde a outcome critico, il giallo a outcome importante, il rosso a outcome non importante.

↓Outcome \ Quesito→	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
risposta entro 7 giorni	8 (0 - 9)	6 (0 - 8)	9 (6 - 9)	8 (4 - 9)	9 (3 - 9)	9 (7 - 9)				
risposta duratura						8 (5 - 9)	9 (7 - 9)	9 (8 - 9)	9 (7 - 9)	9 (7 - 9)
remissione	9 (6 - 9)	8 (5 - 9)	8 (6 - 9)	8 (5 - 9)	9 (3 - 9)	9 (7 - 9)	9 (7 - 9)	8 (8 - 9)	8 (7 - 9)	9 (7 - 9)
emorragia maggiore	8 (7 - 9)	6 (0 - 8)	8 (7 - 9)	7 (0 - 9)	7 (6 - 9)	7 (0 - 9)	7 (0 - 9)	7 (5 - 9)	7 (2 - 9)	7 (2 - 9)
mortalità	8 (5 - 9)	6 (0 - 7)	8 (7 - 9)	7 (0 - 9)	7 (6 - 9)	7 (0 - 9)	7 (0 - 9)	7 (5 - 9)	7 (2 - 9)	7 (2 - 9)
QOL	9 (7 - 9)	8 (5 - 9)	9 (7 - 9)	7 (5 - 9)	9 (7 - 9)	9 (7 - 9)	9 (7 - 9)	9 (5 - 9)	8 (7 - 9)	8 (7 - 9)
infezioni	7 (6 - 9)	7 (5 - 8)	7 (6 - 9)	7 (5 - 8)	7 (6 - 9)		3 (2 - 7)	7 (6 - 9)	8 (7 - 9)	7 (7 - 9)
trombosi								7 (6 - 9)	7 (6 - 9)	7 (6 - 9)
riduzione o sospensione del cortisone							8 (7 - 9)	8 (3 - 9)	8 (3 - 9)	8 (3 - 9)
complicanze della splenectomia								7 (6 - 9)	7 (6 - 9)	

Per quanto riguarda l'aggiornamento della LG, i quesiti 7, 8 e 9 sono stati condensati nel nuovo quesito 7, per il quale sono stati mantenuti gli stessi outcome dei precedenti quesiti 7, 8 e 9. Il vecchio quesito 10 è stato aggiornato come nuovo quesito 8: anche per questo caso sono stati mantenuti gli stessi outcome del precedente quesito.

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/ 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. sì ☐ 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 sì ☐ no ☐

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche sì ☐ 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 sospeso) 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 E' 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 [specificare il n. di domanda e la categoria]	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del Pagamento o valore monetario	Periodo di riferimento dell'interesse
--	---	--	--	---

(es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	[riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'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.]	[si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	[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

	Nicola Vianelli	Monica Carpenedo	Momcilo Jankovic	Mariasanta Napolitano	Barbara Lovrencic	Elisa Lucchini
1a Impiego	no	no	no	no	no	no
1b Consulenza	no	si	no	no	si	no
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	si	no	no	no	no	si
3a Linee guida	no	no	no	no	no	no
3b Altri progetti	si	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	no	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	si	si	no	no	no	no
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no

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

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

Citazioni

- ¹ Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3829-3866.
- ² Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-186.
- ³ Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83(2):83-89.
- ⁴ Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009;145(2):235-244.
- ⁵ Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377-2383.
- ⁶ Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85(3):174-180.
- ⁷ Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2010;149(6):855-864.
- ⁸ Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999 Aug 1;94(3):909-13.
- ⁹ Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1).
- ¹⁰ Imbach P, Kühne T, Müller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(3):351-356.
- ¹¹ Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98(5):436-442.
- ¹² Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003 Sep;122(6):966-74.
- ¹³ Piel-Julian ML, Mahevas M, Germain J, et al; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1830-1842.
- ¹⁴ Arnold DM, Nazy I, Clare R, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv.* 2017;1(25):2414-2420.
- ¹⁵ Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(4):652-654.
- ¹⁶ Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):457-464.
- ¹⁷ Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al; Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(10):4003-4008.

-
- ¹⁸ Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630-8.
- ¹⁹ Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.
- ²⁰ Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood*. 2009;114(23):4777-4783.
- ²¹ Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;166(2):260-267.
- ²² Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol*. 2012;87(5):558-561.
- ²³ Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2767-2776.
- ²⁴ Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011;86(5):420-429.
- ²⁵ Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015;170(2):141-149.
- ²⁶ Blatt J, Weston B, Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 27(1):65-67.
- ²⁷ Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:369-384.
- ²⁸ Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al; Intercontinental Childhood ITP Study Group. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003;143(5):605-608.
- ²⁹ Li S, Molony JT, Cetin K, Wasser JS, Altomare I. Rate of bleeding-related episodes in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(2):209-216.
- ³⁰ Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
- ³¹ Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al.. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817
- ³² Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):557-573.
- ³³ Patrick F, Fogarty, Michael D, Tarantino, Andres Brainsky, James Signorovitch & Kelly M. Grotzinger (2012) Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia, *Current Medical Research and Opinion*, 28:1, 79-87
- ³⁴ Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, Cines DB, Cooper N, Godeau B, Greinacher A, Imbach P, Khellaf M, Klaassen RJ, Kühne T, Liebman H, Mazzucconi MG, Newland A, Pabinger I, Tosi A, Stasi R. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596-606.
- ³⁵ Rodeghiero F, Tosi A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):2063-5
- ³⁶ Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2003;70(4):251-252
- ³⁷ Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008;142(4):638-643.

-
- ³⁸ Altintas A, Ozel A, Okur N, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):163-168
- ³⁹ Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol*. 2007;44(4 suppl 5):S24-S34
- ⁴⁰ Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231-1240.
- ⁴¹ Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J; ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol*. 2004;76(3):205-213.
- ⁴² Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):557-573
- ⁴³ O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129(2):248-255.
- ⁴⁴ Alharbi MG, Alanazi N, Yousef A, Alanazi N, Alotaibi B, Aljurf M, El Fakih R. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2022 Feb;15(2):157-166.
- ⁴⁵ Ono R, Kitagawa I. SARS-CoV-2 infection-induced immune thrombocytopenia: a systematic review of current reports. *Ann Hematol*. 2024 Oct;103(10):3921-3939.
- ⁴⁶ Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol*. 2000;22(6):355-358.
- ⁴⁷ Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8(1):73-76.
- ⁴⁸ Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. In press. 0361-8609.
- ⁴⁹ Chan H, Moore JC, Finch CN, Warkentin TE, Kelton JG. The IgG subclasses of platelet-associated autoantibodies directed against platelet glycoproteins IIb/IIIa in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2003;122(5):818-824.
- ⁵⁰ Lippi U, Schinella M, Modena N, Nicoli M, Lippi G. Advantages of a new anticoagulant in routine hematology on the Coulter Counter S-Plus STKR analyzer. *Am J Clin Pathol*. 1990 Jun;93(6):760-4.
- ⁵¹ Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
- ⁵² Mingot-Castellano M, Canaro Hirnyk M, Sánchez-González B, et al. Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med*. 2023;12(20):6422. doi:10.3390/jcm12206422
- ⁵³ DeSouza S, Angelini D. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(12):664-668.
- ⁵⁴ Ballow M, Shehata N. Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2021.)
- ⁵⁵ Arnold DM. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2021.)
- ⁵⁶ Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982; 306:1254.
- ⁵⁷ Bleeker WK, Teeling JL, Hack CE. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. *Blood* 2001; 98:3136.
- ⁵⁸ Zhou Z, Qiao Z, Li H, et al. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating immune thrombocytopenia with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. *Autoimmunity*. 2016;49(1):50-57.
- ⁵⁹ Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am J Hematol*. 2016; 91:594.

-
- ⁶⁰ Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med.* 1986;314(9):560–564.
- ⁶¹ Nicola Vianelli, Silvia Cantoni, Monica Carpenedo, et al. LINEE GUIDA SIE: TROMBOCITOPENIA IMMUNE DELL'ADULTO 2021. Accessibile al sito: https://www.iss.it/documents/20126/8404001/LG-347-SIE_Trombocitopenia_immune_adulto.pdf
- ⁶² Basciano PA, Bussel JB. Thrombopoietin-receptor agonists. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(5):392-398.
- ⁶³ Hitchcock IS, Kaushansky K. Thrombopoietin from beginning to end. *Br J Haematol.* 2014;165(2):259-268.
- ⁶⁴ Kuter DJ. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP)-focus on thrombopoietin receptor agonists. *Ann Blood.* 2021;6(March).
- ⁶⁵ Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112-1123.
- ⁶⁶ Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. Published online 2010. doi:10.1182/blood-2010
- ⁶⁷ Červinek L, Mayer J, Doubek M. Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults. *Int J Hematol.* 2015;102(1):7-11.
- ⁶⁸ M Wong RS, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood.* 2017;130(23):2527-2536.
- ⁶⁹ Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2009;373(9664):641-648.
- ⁷⁰ Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2013;161(3):411-423.
- ⁷¹ Obara N, Hatanaka S, Tsuji Y, Higashi K. Long-term safety and effectiveness of romiplostim for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in real-world settings. *Int J Hematol.* Published online December 1, 2024. doi:10.1007/s12185-024-03847-4
- ⁷² Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: A pooled analysis of 13 clinical trials. *Eur J Haematol.* 2013;91(5):423-436.
- ⁷³ D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura (*Blood* (2013) 121, 7 (1240-1242)). *Blood.* 2014;123(12):1971.
- ⁷⁴ Al-Samkari H, Kuter DJ. Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2018;93(12):1501-1508.
- ⁷⁵ Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: A single-center, long-term follow-up. *Haematologica.* 2014;99(5):937-944.
- ⁷⁶ Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol.* 2015;90(7):598-601.
- ⁷⁷ Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2016;95(7):1077-1087.
- ⁷⁸ Dong Y, Xia Z, Zhou J, et al. Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2023;21(1).
- ⁷⁹ Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2012;139(10):421-429.
- ⁸⁰ Shen N, Qiao J, Jiang Y, et al. Thrombopoietin receptor agonists use and risk of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Rep.* 2024;20(3).

-
- ⁸¹ Goncalves I, Lewis C, Grainger B, et al. Thrombosis in patients with immune thrombocytopenia: incidence, risk, and clinical outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(1).
- ⁸² Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom general practice research database. *Haematologica*. 2010;95(7):1167-1175.
- ⁸³ Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 2016;91(1):39-45. doi:10.1002/ajh.24234
- ⁸⁴ Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(8):1266-1273.
- ⁸⁵ Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124-1135. doi:10.3324/haematol.2019.218883
- ⁸⁶ Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):371-377.
- ⁸⁷ Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M, van der Holt B, de Haas M, Zwaginga JJ. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood*. 2017;129(25):3389-3391.
- ⁸⁸ Li Y, Shi Y, He Z, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(6):690-697.
- ⁸⁹ Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood*. 2014;124(22):3228-3236. doi:10.1182/blood-2014-06-582346
- ⁹⁰ Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181(2):183-195. doi:10.1111/bjh.15090.
- ⁹¹ Radkowiak D, Zychowicz A, Lasek A, et al. 20 years' experience with laparoscopic splenectomy. Single center outcomes of a cohort study of 500 cases. *International Journal of Surgery*. 2018;52:285-292
- ⁹² Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121(23):4782-4790.
- ⁹³ Mishra K, Kumar S, Sandal R, et al. Safety and efficacy of splenectomy in immune thrombocytopenia. *Am J Blood Res*. 2021;11(4):361-372.
- ⁹⁴ Anat GG. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*. 2023;108:18-24.
- ⁹⁵ Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(7):921-930.
- ⁹⁶ Reggia R, Bazzani C, Andreoli L, Motta M, Lojacono A, Zatti S, Ramazzotto F, Nuzzo M, Tincani A. The Efficacy and Safety of Cyclosporin A in Pregnant Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Jun;75(6):654-60.
- ⁹⁷ Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1051-5.
- ⁹⁸ Sirocich E et al. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: communication from the ISTH SSC subcommittee on platelet immunology. *J Thromb. Haemost*. 2021;19(8):2082-2088
- ⁹⁹ Slichter S. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 153– 67.
- ¹⁰⁰ Hato T et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv*. 2020;4(8):1648–1655

-
- ¹⁰¹ Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9300):23–29
- ¹⁰² von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van der L. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6617):249–50.
- ¹⁰³ Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1061–1063.
- ¹⁰⁴ Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol*. 1999; 107(4):716-719.
- ¹⁰⁵ Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*. 1986;80(6):1051-1054.
- ¹⁰⁶ Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):762-765.
- ¹⁰⁷ Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immunemediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*. 2008;83(2):122-125.
- ¹⁰⁸ Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood*. 1988 Apr;71(4):1165-9.
- ¹⁰⁹ Mazzucconi MG, Francesconi M, Fidani P, Di Nucci G, Gandolfo GM, Afeltra A, Masala C, Di Prima M, Rocchi G, Resta S, et al. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): results of a multicentric protocol. *Haematologica*. 1985 Jul-Aug;70(4):329-36.
- ¹¹⁰ Palandri F, Santoro C, Carpenedo M, Cantoni S, Barcellini W, Carli G, Carrai V, Rossi E, Rivolti E, Lucchesi A, Rotondo F, Baldacci E, Auteri G, Sutto E, Di Pietro C, Catani L, Bartoletti D, De Stefano V, Ruggeri M, Mazzucconi MG, Cavo M, Rodeghiero F, Vianelli N. Management of elderly patients with immune thrombocytopenia: Real-world evidence from 451 patients older than 60 years. *Thromb Res*. 2020 Jan;185:88-95.
- ¹¹¹ Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2017;1(2):e73-e81.
- ¹¹² Cui ZG, Wei Y, Hou M, Zhao HG, Wang HY. [The efficacy and safety of 2 cycles' high-dose dexamethasone treatment adult primary immune thrombocytopenia]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2011; 50(05):401–403
- ¹¹³ Li ZY, Li DP, Yan ZL, et al. [Effect of different therapeutic regimens on regulatory T cells in patients of primary immune thrombocytopenia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2013;34(06):478–481
- ¹¹⁴ Rituximab: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accessibile al sito: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx_137895_it.pdf
- ¹¹⁵ Raccomandazioni per le vaccinazioni nei pazienti adulti con neoplasie ematologiche e nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Pubblicato sul sito della regione FVG (febbraio 2019), link: <http://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA141/>
- ¹¹⁶ Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol*. 2005 Oct;80(2):95-100.
- ¹¹⁷ Kojouri, K., Vesely, S. K., Terrell, D. R., George, J. N.. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*; 2004.
- ¹¹⁸ Computed tomography to detect accessory spleens before laparoscopic splenectomy: is it necessary? Quah C, Ayiomamitis GD, Shah A, Ammori BJ *Surg Endosc*. 2011;25(1):261.
- ¹¹⁹ Vikse J, Sanna B, Henry BM, Tattera D, Sanna S, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. The prevalence and morphometry of an accessory spleen: A meta-analysis and systematic review of 22,487 patients. *Int J Surg*. 2017 Sep;45:18-28.

- ¹²⁰ Cuker A, Terrell DR, Sowdagar H, et al. American Society of Hematology 2026 Guidelines for Immune Thrombocytopenia (ITP): Initial and Second-Line Therapy in Adults with Primary ITP. *Blood Adv* 2026; doi:10.1182/bloodadvances.2026021269
- ¹²¹ Mageau A, Terriou L, Ebbo M, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022;97(1):10-17
- ¹²² Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):290-299.
- ¹²³ Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(8):946-956.
- ¹²⁴ Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):450-459.
- ¹²⁵ Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, Helme K, Akehurst R. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Jul;28(3):249-58.
- ¹²⁶ Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Jan;30(1):129-30.
- ¹²⁷ Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, et al. Multicentre, randomized phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Brit J Haematol* 2016; 176:101–110.
- ¹²⁸ Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198504.
- ¹²⁹ Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183(3):479–90.
- ¹³⁰ Birocchi S, Podda GM, Manzoni M et al (2021) Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets* 32(2):216–226.
- ¹³¹ Cohen I, Goldvaser H, Kirgner I et al (2021) Targeted therapies for immune thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 100(12):2879–2887.
- ¹³² Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q (2019) Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia- a systematic review and network meta-analysis. *Hematology* 24(1):290–299.
- ¹³³ Deng J, Hu H, Huang F, Huang C et al (2021) Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol* 12:704093
- ¹³⁴ Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J et al (2021) Efficacy and safety of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv Ther* 38:3113–3128
- ¹³⁵ Romiplostim. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accessibile al sito: <https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/2317/farmaci/39002/stampati?ts=RCP>
- ¹³⁶ Avatrombopag: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accessibile al sito: <https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/3298/farmaci/48079/stampati?ts=RCP>
- ¹³⁷ Eltrombopag: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accessibile al sito: <https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/4789/farmaci/39827/stampati?ts=RCP>
- ¹³⁸ Williams DD, Peng B, Bailey CK, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two singledose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther*. 2009;31(4):764–76.
- ¹³⁹ Romiplostim: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accessibile al sito: <https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/2317/farmaci/39002/stampati?ts=RCP>
- ¹⁴⁰ Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, Cheze S, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, Fain O, Audia S, Abgrall JF, Michot JM, Dauriac C, Lefort S, Gyan E, Niault M, Durand JM, Languille L, Boutboul D, Bierling P, Michel M, Godeau B. A retrospective

pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):881-7.

¹⁴¹ Kuter DJ, Macahilig C, Grotzinger KM, Poston SA, Wang PF, Dawson KL, Ward M. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol*. 2015 Mar;101(3):255-63.

¹⁴² González-Porras JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM et al (2015) Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 169(1):111–116.

¹⁴³ Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG et al (2018) Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol* 93(1):58–64.

¹⁴⁴ Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M et al (2013) A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 98(6):881–887.

¹⁴⁵ Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fuertes et al (2017) Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol* 99(4):372–377.

¹⁴⁶ Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, Liebman H et al (2022) Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol* 197(3):359–366.

¹⁴⁷ Kuter DJ, Macahilig C, Grotzinger KM et al (2015) Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol* 101(3):255–263.

¹⁴⁸ Pulanić D, Bátorová A, Bodó I et al Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus *Annals of Hematology* (2023) 102:715–727

¹⁴⁹ Carpenedo M, baldacci E, Barate' C et al (2021) Second line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations. *Ther Adv Hematol* 12:1–9

¹⁵⁰ Dai MF, Chong GW, Xin WX, Kong SS, Zhu JF, Zhong LK, Xu GQ, Jin XY, He CN, Wang TT, Mi XF, Luo L, Song ZJ, Ding HY, Fang L. Thromboembolic Risk of Thrombopoietin Receptor Agonists for Adult Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis Integrating Randomized Controlled Trials and Prospective Evidence. *Pharmacotherapy*. 2025 Nov;45(11):764-773.

¹⁵¹ Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Ghanima W et al. Avatrombopag plus fostamatinib combination as treatment in patients with multirefractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2024;205(4):1551.

¹⁵² Choi PY, Roncolato F, Badoux X ET al. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). *Blood*. 2015 Jul;126(4):500-3.

¹⁵³ Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(1):29.

¹⁵⁴ Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC et al. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2007;110(10):3526.

¹⁵⁵ Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1226.

¹⁵⁶ Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, Liu Y et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2022;139(3):333.

¹⁵⁷ Cooper N, Jansen AJG, Bird R et al. Efficacy and Safety Results With Rilzabrutinib, an Oral Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Immune Thrombocytopenia: Phase 2 Part B Study. *Am J Hematol*. 2025;100(3):439.

¹⁵⁸ Kuter DJ, Efraim M, Mayer J et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1421.

¹⁵⁹ Kuter DJ, Mayer J, Efraim M et al. Long-term treatment with rilzabrutinib in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2024;8(7):1715.

-
- ¹⁶⁰ Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10413):1648.
- ¹⁶¹ Broome CM, Röth A, Kuter DJ et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2023;7(6):987.
- ¹⁶² Chen Y, Xu Y, Li H, Sun T et al. A Novel Anti-CD38 Monoclonal Antibody for Treating Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2024;390(23):2178.
- ¹⁶³ Li M, Zhang Y, Jiang N, Ning C et al. Anti-CD19 CAR T Cells in Refractory Immune Thrombocytopenia of SLE. *N Engl J Med*. 2024;391(4):376.
- ¹⁶⁴ Trautmann-Grill K, von Bonin M, Georgi A et al. Salvage treatment of multi-refractory primary immune thrombocytopenia with CD19 CAR T cells. *Lancet*. 2025;405(10472):25.
- ¹⁶⁵ 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.
- ¹⁶⁶ Manuale Metodologico SNLG (edizione dicembre 2024). Accessibile al sito: <https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-manuale-metodologico>
- ¹⁶⁷ Piggott et al. Using GRADE evidence to decision frameworks to choose from multiple interventions. *J Clin Epidemiol* 2021;130:117-124