
PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE

Algoritmo terapeutico: variazioni in corso di
pandemia e alla luce delle nuove opportunità
terapeutiche

Dott.ssa Piera Sivera

S.C.D.U EMATOLOGIA E TERAPIE CELLULARI

A.O. MAURIZIANO UMBERTO I TORINO



Associazione Coagulologi Ematologi e Trombotologi "Mazzino Dresti"
PROMUOVE IL CONGRESSO

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021
Aula Magna "Achille Mario Dogliotti"
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino



DEFINIZIONE

La trombocitopenia immune (ITP) è una **malattia autoimmune acquisita** caratterizzata da una bassa conta piastrinica conseguente ad una aumentata distruzione periferica e a una ridotta produzione di piastrine.

-
- **Incidenza:** in età adulta da 1 a 6 su 100.000.
 - Tasso di **remissione spontanea** del 10% entro 6 mesi dalla diagnosi.
 - Emorragie severe 10% degli adulti (sanguinamenti mucocutanei)
 - E' più facile che i pazienti sviluppino **complicanze legate alle terapie protratte** piuttosto che a sanguinamenti rilevanti
 - **Mortalità** negli adulti circa 1,3-2,2 volte superiore rispetto alla popolazione generale.
 - L'ITP ha un impatto significativo sulla qualità di vita in particolare nel primo anno dopo la diagnosi (limitazione delle attività quotidiane, **ansia** generata dal rischio di sanguinamento, necessità di monitoraggio)
 - La **stanchezza** è un sintomo comune riportato nel 22-45% dei pazienti.
-

3

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON ITP 2009

1. ITP primaria (diagnosi di esclusione/conta piastrinica < 100.000/mmc)
 2. ITP secondaria (infezioni, malattie autoimmuni, LLC)
 3. Trombocitopenia indotta da farmaci
 4. ITP di nuova diagnosi: fino a 3 mesi dalla diagnosi
 5. ITP persistente: dai 3 ai 12 mesi dalla diagnosi
 6. ITP cronica: più di 12 mesi dalla diagnosi
 7. ITP refrattaria: paziente che non rispondono a più di 2 trattamenti
-

4

Differences between IWG and ASH Guidelines

	IWG Guidelines	ASH Guidelines
Treatment Goal	Tailor treatment to the individual patient and disease phase , prevent severe bleeding episodes, maintain platelet level $\geq 20-30 \times 10^9/L$, minimize toxicity, and optimize HRQOL	Safely achieve a platelet count associated with adequate hemostasis (rather than to 'normalize' the count)
Decision to treat ITP adults	Relevant factors include extent of bleeding, age, bleeding risk, complications and tolerability of various therapies, activity/lifestyle, fatigue, need for interventions with bleeding risk, accessibility of care, patient concerns/preferences Treatment rarely indicated with platelet count $>20 \times 10^9/L$ in the absence of a specific indication	Treatment is recommended for patients with platelet count $<30 \times 10^9/L$ who are asymptomatic or have minor mucocutaneous bleeding Treatment may also be warranted in patients with platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$ who are at the lower end of this threshold and have additional comorbidities, anticoagulant or antiplatelet medications, upcoming procedures, or are >60 years old

1. Provan D et al. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. 2. Neunert C et al. Blood Advances. 2019; 3 (23), 3829-3866

5

MANAGEMENT PAZIENTI ADULTI CON NUOVA DIAGNOSI DI ITP

PLTS < 30.000

Asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità

- Corticosteroidi

PLTS < 20.000

Asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità

- Ricovero

PLST > 30.000

Asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità

- Osservazione

PLST > 20.000

Asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità

- Gestione ambulatoriale

LINEE GUIDA SIE 2021

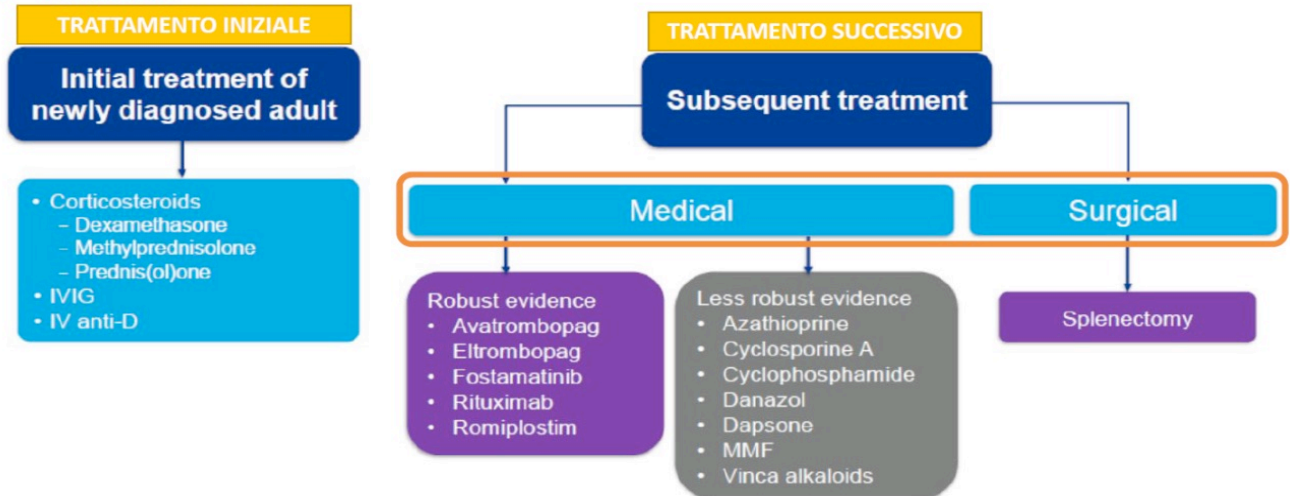
6

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

IWG Treatment Guidelines

Adult ITP



MMF, mycophenolate mofetil.
Provan D et al. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817.

7

TERAPIE DI SECONDA LINEA

Linee guida SIE 2021

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

TPO MIMETICI

Eltrombopag

- **Dosaggio:** 25-50-75 mg/die
- **Assunzione:** 2 ore prima o 4 ore dopo un pasto ricco di latticini
- **Monitoraggio funzionalità epatica**

Avatrombopag

- **Dosaggio:** 20 mg/giorno fino ad un massimo di 40 mg/giorno
- **Assunzione:** orale senza interazioni con il cibo e alterazioni della funzionalità epatica

Romiplostim

- **Dosaggio:** 1mcg/kg/settimana fino ad un massimo di 10 mcg/kg
- **Somministrazione:** sottocutanea
- **Effetto collaterale:** fibrosi midollare reversibile

9

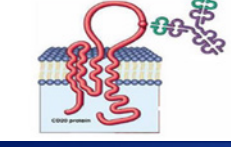
TPO MIMETICI

- **Tasso di risposta ad un mese:** > 60%
- **Utilizzo:** minima dose necessaria per mantenere una conta piastrinica adeguata
- **Sospensione:** dopo 4 settimane dalla dose massima raccomandata in caso di insufficiente risposta
- **Possibili complicanze trombotiche:** in pazienti con altri fattori di rischio tromboembolico
- **Switch tra TPO mimetici:** consentito
- **Possibile associazione con farmaci immunosoppressori:** Ciclosporina
- **Gravidanza:** potenzialmente teratogeni, ma in casi particolari considerare l'utilizzo del Romiplostim

10

RITUXIMAB

The anti-CD 20 monoclonal antibody selectively depletes B cells lymphocytes



Dosage
375
mg/mq/week
for 4 weeks

Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura

- Overall response rate: **63%**
- Median time to response: **5.5 weeks**
- Median duration to response: **10.5 months**
- Longer response (5 y) in **15-20%** of patients

Ann Intern Med 2007

RITUXIMAB ALERT

- Riattivazione del virus dell'epatite B
- Scarsa risposta ai vaccini: eventuali vaccinazioni andrebbero somministrate almeno 4 settimane prima della terapia

SPLENECTOMIA

SPLENECTOMY

- Splenectomy has been utilised to treat idiopathic purpura since 1916 and remained the first line procedure gold standard until 1950 when steroids were introduced.
- In 1960 was demonstrated that the spleen was the platelet "destroyer"

bjh 2006

SPLENECTOMY COMPLICATIONS

SURGICAL COMPLICATIONS	POST SPLENECTOMY INFECTIONS	VASCULAR COMPLICATIONS
------------------------	-----------------------------	------------------------

PSYCHOLOGICAL ASPECTS

Ann Hematol 2010

POST SPLENECTOMY INFECTIONS

- ☐ *Streptococcus pneumoniae*
- ☐ *Neisseria meningitidis*
- ☐ *Haemophilus influenzae*

➤ Prophylactic polyvalent vaccines 4 weeks before or 2 weeks after splenectomy

➤ Vaccinations may be not effective in patients who have received in the previous 6 months Rituximab

Blood 2010

SPLENECTOMY IN ITP

- Overall response rate: **80%** of patients
- Longer response (5y) in **66%** of patients

20% of responders RELAPSE
weeks, months or years later

Ann Hematol 2010

SURGICAL COMPLICATIONS

Complications of general anaesthesia and bleeding, infections, ileus, thrombosis

	Laparotomic	Laparoscopic
Complications	12.9%	9.6%
Mortality	1%	0.2%

Ann Hematol 2010

TERAPIA DEL PAZIENTE REFRATTARIO

Dexamethasone + Rituximab

ZAJA ET AL, BLOOD 2010

Rituximab +rhTPO vs Rituximab

ZHOU ET AL, BLOOD 2015

TPO mimetici + immunosoppressori per os

Ciclosporina/Azatioprina

13

TERAPIA DEL PAZIENTE REFRATTARIO - FOSTAMATINIB

Studi: FIT1, FIT2, FIT3

Pazienti arruolati: 146

Età media: 53 anni

Durata media del trattamento: 6/7 mesi

ITP croniche (durata media della malattia 8 anni)

Conteggio piastrinico basale medio: 16.000/mmc

Trattamenti precedenti:

- TPO mimetici: 47%
- Splenectomia: 37%
- Rituximab: 32%

Risposta globale: 44%

Durata media della risposta: > 28 mesi

14

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

FOSTAMATINIB

Meccanismo d'azione unico, differente dalle altre terapie approvate

Fostamatinib **media efficacemente la sua attività attraverso il suo principale metabolita, R406, un inibitore della tirosin-chinasi** con dimostrata attività contro la **tirosin-chinasi della milza (SYK)**. R406 inibisce la trasduzione del segnale dei recettori delle cellule B e dei recettori che attivano Fc, che svolgono un ruolo chiave nelle risposte cellulari mediate da anticorpi. **R406 riduce la distruzione delle piastrine mediata da anticorpi.**

Vantaggio rispetto agli altri trattamenti

Diversamente da TPO-RA, associati ad un rischio più alto di tromboembolia con trombocitosi indotta dal trattamento, Fostamatinib **non è stato osservato alcun rischio di tromboembolia**

Eventi avversi da lievi a moderati

La maggior parte degli eventi avversi erano di **entità lieve o moderata** e si è risolta spontaneamente o con un intervento medico (antipertensivi, antidiarroici)

Assunzione orale

Fostamatinib è un medicinale per **uso orale**, disponibile nella forma farmaceutica di **100 mg e 150 mg**, che può essere assunto **con o senza cibo** **Dose di partenza 100 mg due volte al giorno** fino a **150 mg due volte al giorno** dopo 4 settimane di trattamento

15

COVID -19



16

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

Scenario	Raccomandazioni	Società
New onset acute o relapsed chronic ITP Covid-19	<p>Consider steroids >TPO-Ras in non bleeding patients</p> <ul style="list-style-type: none"> Starting dose 20 mg once daily Dose increment: by 1 mg/Kg after 3.5 days in case of non response Tapering protocol: after 2 wk, slowly if there has been good response, rapidly if there is no response. <p>Bleeding patients</p> <ul style="list-style-type: none"> In addition to steroid consider IVIG and platelet trasfusions. Tranexamic acid except in DIC 	BSH
New onset acute or relapsed chronic ITP without COVID-19 symptoms or COVID-19 negative test	TPO-Ras > steroids TPO might take 10-14 d before an effect, bridging with IVIG or platelets transfusions may be needed	BSH
Chronic stable ITP without COVID-19 symptoms	Patients should remain on their current medication Avoid Rituximab	BSH/ASH
Splenectomised patients	No data to suggest that are more vulnerable to COVID-19. Up to date with their pneumococcal, haemophilus, influenza and meningitis vaccinations	BSH/ASH
Thromboprophylaxis in hospitalized patients	LMWH if PLTS > 30.000/mmc and no hemorrhagic featers	BSH

TERAPIA DELLA ITP DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

17

AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA FOLLOWING SARS-COV2 VACCINATION

1. Come descritto per altri vaccini anche il vaccino per SARSCOV2 può causare raramente il peggioramento o la recidiva della porpora trombocitopenica immune.
2. Agosto 2021 in Australia over 3.2 million Astra Zeneca vaccine and 1 million Pfizer-BioNTech vaccine: 14 casi di piastrinopenia autoimmune, 10 de novo, 4 recidiva di ITP cronica.
3. Nord America: 17 episodi / 20 milioni di vaccini anti SARS COV2 mRNA
4. Il **beneficio atteso** dal vaccino risulta **maggiore dei rischi** legati alla recidiva di ITP.
5. Considerare l'esecuzione di una **conta piastrinica prima e dopo la vaccinazione** secondo parere ematologico

THROMBOCYTOPENIA FOLLOWING PFIZER AND MODERNA SARSCOV2 VACCINATION-EUN JU LEE, AM J HEMATOL, 2021.

IMMUNE THROMBOCYTOPENIA FOLLOWING VACCINATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC. PHILIP YOUNG, HAEMATOLOGICA 2021.

POTENTIAL TRIGGERS FOR THROMBOCYTOPENIA AND/OR HEMORRHAGE BY THE BNT162B2 VACCINE, PFIZER-BIONTECH-YUSUKA OKADA, FRONTIERS IN MEDICINE, 2021.

EXACERBATION OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA FOLLOWING COVID-19 VACCINATION. DAVID J KUTER, BR J HAEMATOL 2021.

18

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021



REVIEW ARTICLE

Effect Of *Carica Papaya* Leaf Extract On Platelet Count In Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case Series

Katherine Hampilos, ND; Joshua Corn, ND; Wendy Hodsdon, ND; Peter Wagner, MD; Ryan Roop, MD; Elise Anderes, MD; Lynn Troy, ND

Abstract

The leaves of *Carica papaya* have been used to treat thrombocytopenia in Dengue fever in areas where the virus is endemic. This case series describes the use of *C. papaya* leaf liquid extract (CPLE) as an adjunctive therapy for four patients receiving standard-of-care treatment for chronic immune thrombocytopenic

purpura (ITP). The cases presented here indicate that CPLE may prove beneficial in the management of chronic ITP for patients interested in alternative therapy before progressing to second-line treatments. A larger clinical trial is warranted to evaluate CPLE as an adjunctive therapy in chronic ITP.

GRAZIE!



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021