



LINEE GUIDA

TROMBOCITOPENIA IMMUNE DELL'ADULTO

Versione gennaio 2021

SIE

SOCIETÀ ITALIANA DI EMATOLOGIA



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 24 maggio 2021

Indice

Acronimi.....	4
Abstract	5
Tabella riassuntiva delle raccomandazioni	5
Flow-chart	15
Linee guida Trombocitopenia Immune	16
Obiettivi e scopo	16
A chi sono destinate queste linee guida	16
Come usare queste linee guida.....	16
Introduzione	18
Descrizione del problema	18
Definizioni	19
Diagnosi di ITP.....	21
Raccomandazioni	26
Management iniziale dei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune.....	26
Gestione in regime di ricovero o ambulatoriale.....	33
Durata e tipo di corticosteroide.....	37
Desametasone versus Prednisone	40
Management dei pazienti adulti con trombocitopenia immune corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-non responsivi.....	45

Terapia di 2° linea: comparazione tra splenectomia, TPO-mimetici e Rituximab	49
Altri trattamenti per adulti con ITP.....	58
Trattamento in emergenza del paziente con ITP e sanguinamento in atto.....	64
Metodi	65
Composizione del panel.....	65
Interazione del panel e processi	66
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse	67
Interpretazione della gradazione della qualità delle prove.....	67
Interpretazione delle raccomandazioni	68
Aspetti medico-legali.....	69
Indicatori di buona pratica clinica	70
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche	70
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento...72	
Selezione dei quesiti clinici	73
Selezione degli outcomes.....	75
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni	76
Revisione esterna del documento	76
Programma di aggiornamento della linea guida.....	77
Adattamento locale della linea guida	77
Disseminazione, implementazione e monitoraggio	78
Dichiarazioni del produttore delle LG	79

Appendici	80
Valutazione AGREE II della linea guida ASH	81
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework	88
QUESITO 1	89
QUESITO 2	103
QUESITO 3	117
QUESITO 4	126
QUESITO 5	135
QUESITO 6	144
QUESITO 7	160
QUESITO 8	175
QUESITO 9	196
QUESITO 10	218
Altri trattamenti per adulti con ITP.....	239
Tabella S1: Vaccinazioni nei pazienti candidati a splenectomia.....	261
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi	262
Selezione e votazione degli outcomes.....	265
Conflitti di interesse	266
Citazioni	276

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

Abstract

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

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

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 minimo l'ottenimento e il mantenimento di una conta piastrinica $>20-30.000/\text{mmc}$ in assenza di ulteriori fattori di rischio emorragico.

QUESITO 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia e conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$, 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 $<30.000/\text{mmc}$, 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.

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 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).

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.

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 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.

QUESITO 4

Nei pazienti adulti con diagnosi di ITP, asintomatici o con emorragia mucocutanea 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).

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

CONSULENZA EMATOLOGICA

Il paziente dovrebbe avere accesso ad una consulenza ematologica di follow-up entro 24-48 h dalla diagnosi di ITP.

QUESITO 5

In pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi è preferibile una durata della terapia corticosteroidica 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 corticosteroidica piuttosto che una durata prolungata (>8 settimane incluso il tapering) (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

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 dovrebbe essere preferito al prednisone per la superiorità nella risposta a 7 giorni.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

DOSAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

Il dosaggio standard della terapia con Prednisone considerato in questa LG e' pari a 1 mg/Kg/die per massimo 2-3 settimane, seguito da tapering e sospensione entro 8 settimane dall'inizio del trattamento.

In caso di trattamento con desametasone sono consigliati al massimo 3 cicli ad intervalli di 14 giorni.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

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.

QUESITO 7

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e candidati a TPO mimetici, è preferibile il trattamento con eltrombopag o romiplostim?

RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e candidati a TPO mimetici, il panel *suggerisce* il trattamento con eltrombopag o romiplostim (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: il singolo paziente potrebbe valorizzare diversamente il regime di terapia orale quotidiano rispetto a quello di terapia sottocutanea settimanale.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

RISCHIO DI TOSSICITÀ IN CORSO DI TPO-MIMETICI

Come altri farmaci per il trattamento della ITP, i TPO-mimetici devono essere usati alla minima dose necessaria per raggiungere e mantenere una conta piastrinica adeguata a prevenire episodi emorragici severi. In caso di insufficiente risposta, i farmaci vanno sospesi dopo 4 settimane dalla dose massima raccomandata.

Questa categoria di farmaci potrebbe essere associata ad un aumentato rischio trombotico in pazienti con noti fattori di rischio trombofilici (congeniti o acquisiti); pertanto, in tali casi è suggerita un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di avviare un trattamento con TPO-mimetici.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

SWITCH TRA TPO-MIMETICI

Il panel concorda sulla possibilità di utilizzare un TPO-mimetico alternativo in caso di mancata risposta piastrinica di un TPO-mimetico alla dose massimale, in caso di tossicità o di preferenza del paziente.

QUESITO 8

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, è preferibile il trattamento con TPO mimetici o splenectomia?

RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel *suggerisce* il trattamento con TPO mimetici o la splenectomia (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: la splenectomia andrebbe dilazionata dopo il primo anno dalla diagnosi ITP per la possibilità in alcuni pazienti di ottenere una remissione spontanea entro questo lasso di tempo.

QUESITO 9

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, è preferibile il trattamento con splenectomia o Rituximab?

RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel *suggerisce* il trattamento con Rituximab piuttosto che la splenectomia (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa)

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

SCREENING EPATITE B E VACCINAZIONI IN PREVISIONE DI TERAPIA CON RITUXIMAB

In considerazione del rischio di epatite fulminante da riattivazione del virus dell'epatite B, lo screening dell'epatite B con determinazione dell'HBsAg e dell'anticorpo anti-HBc è raccomandato in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Rituximab.

Stante la controindicazione alla somministrazione di vaccini con germi attenuati, eventuali vaccinazioni dovrebbero essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia con Rituximab.

QUESITO 10

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, è preferibile il trattamento con TPO-mimetici o Rituximab?

RACCOMANDAZIONE 10

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel *suggerisce* il trattamento con TPO-mimetici piuttosto che il Rituximab (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

PAZIENTI DIPENDENTI O NON RESPONSIVI ALLA PRIMA LINEA CON CORTICOSTEROIDI

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata \leq 6 mesi, dipendenti o non responsivi alla terapia di prima linea con corticosteroidi, è suggerito il trattamento con somministrazioni ripetute di immunoglobuline ad alte dosi o Rituximab piuttosto che la splenectomia. In alternativa può essere considerata, in casi selezionati, la terapia di mantenimento con basse dosi di cortisone o l'uso di altri farmaci immunosoppressori da protrarsi fino al 6° mese dalla diagnosi di ITP.

NOTA: l'indicazione di buona pratica clinica è stata formulata dal panel per la particolare situazione normativa vigente in Italia riguardo alla prescrivibilità dei TPO-mimetici, limitata ai 6 mesi dalla diagnosi di trombocitopenia immune. Pur essendo formalmente un farmaco off-label iscritto nel registro della legge 648/96, il Rituximab viene qui considerato perché, rispetto ai TPO-mimetici, è prescrivibile in assenza di valide alternative terapeutiche.

NOTA: il panel considera la terapia con Rituximab relativamente controindicata in tempi di pandemia COVID per l'alterazione indotta della risposta immunologica umorale e la scarsa risposta ai vaccini. Nei pazienti che necessitano di correzione della bassa conta piastrinica alla sospensione della terapia corticosteroidea, il panel esprime una preferenza per la terapia con immunoglobuline o in alternativa, in casi selezionati, per la terapia di mantenimento con basse dosi di cortisone da protrarsi fino al 6° mese dalla diagnosi di ITP. Nel formulare questo indicatore di buona pratica clinica, il panel ha considerato il limite di prescrivibilità sul territorio nazionale dei TPO-mimetici prima che siano trascorsi 6 mesi dalla diagnosi di ITP.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON ITP IN PREVISIONE DI SPLENECTOMIA

Il medico deve assicurare che il paziente candidato alla splenectomia sia sottoposto alle vaccinazioni raccomandate (anti-pneumococcica, anti-haemophilus influenzae, anti-meningococco B e tetravalente, anti-influenzale stagionale) e che riceva un counseling adeguato per il periodo post-splenectomia, inclusa l'eventuale indicazione ad antibiotico profilassi.

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

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.

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.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

TRATTAMENTO IN EMERGENZA DEL PAZIENTE CON ITP

In situazioni di emergenza, nelle quali il clinico giudichi necessaria una risalita della conta piastrinica entro 24h, è generalmente consigliata l'associazione di corticosteroidi e immunoglobuline.

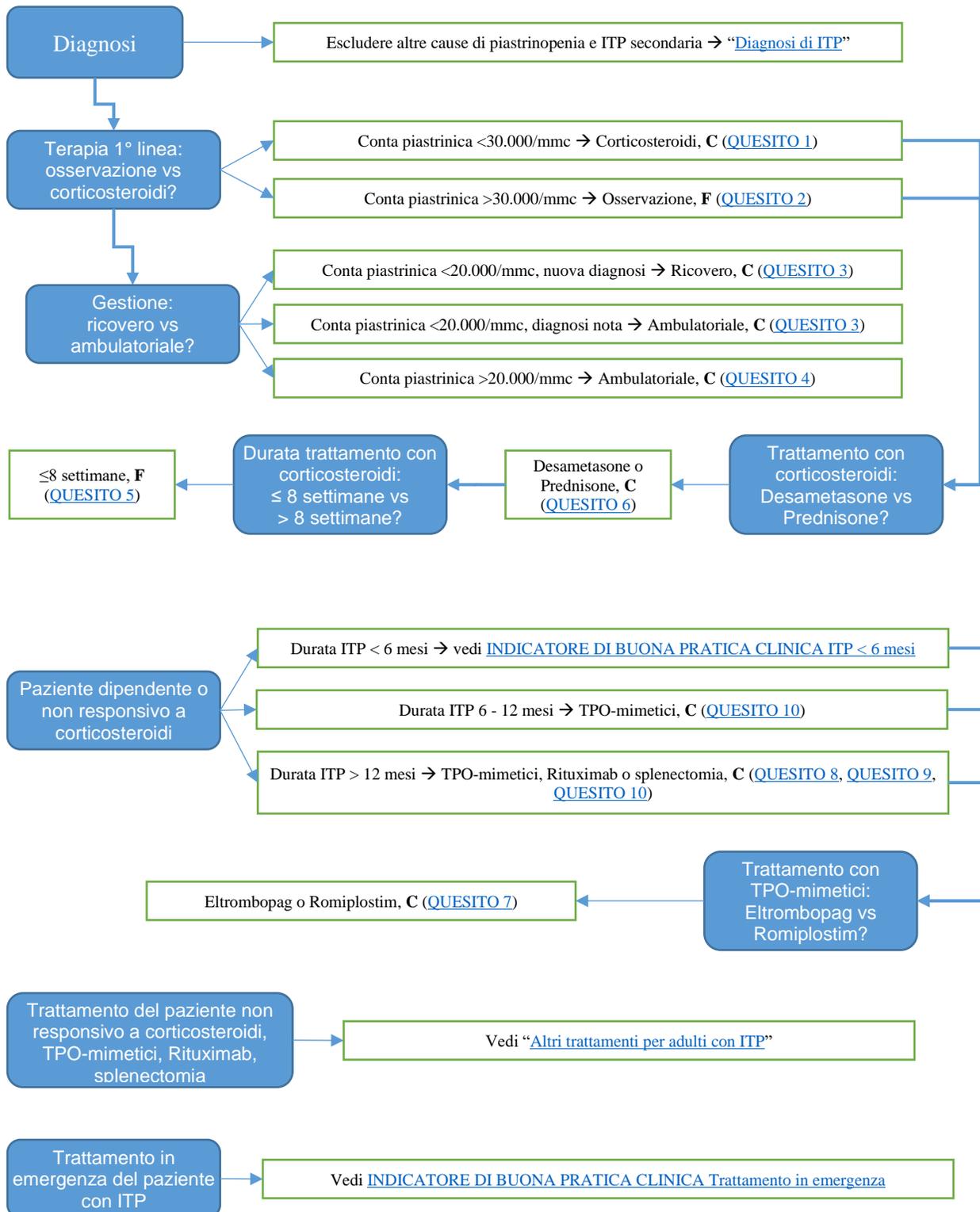
Relativamente alla terapia cortisonica, in relazione alla maggior rapidità di azione, è raccomandato l'utilizzo di desametasone 40 mg/die per os o ev per 4 giorni consecutivi o metilprednisolone 1 g x ev/die per 3 giorni consecutivi seguito da prednisone 1 mg/kg/die per os.

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

In caso di emorragia giudicata clinicamente severa, è consigliata la trasfusione anche ripetibile di concentrati piastrinici.

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'umentata 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 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%,^{8,9} 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.^{10,11}

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:^{12,13} 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.^{14,15,16} 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.^{17,18} 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^{14,15}; manifestandosi soprattutto nei casi di grave trombocitopenia persistente.^{15,19} 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.²⁰

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.^{21,22}

La stanchezza è un sintomo comune, riportato nel 22-45% dei pazienti con ITP.^{23,24,25} Gli studi mostrano che l'effetto del trattamento sulla qualità di vita e sulla stanchezza può variare a seconda del trattamento, benchè questa problematica rimanga in gran parte inesplorata.²⁶

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.^{9,27,28} 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:^{29,30}

- ITP primaria: l'ITP primaria è una trombocitopenia 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).³¹ 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.³² Altri sistemi classificativi proposti includono il sistema SMOG³³ dell'International Working Group e il grading ISTH-BAT (International Society for Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool).³⁴ 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 (cl 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/mmc 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:

- 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)³⁵
- 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.^{36,37}
- Funzionalità tiroidea: nei pazienti con ITP è stata riportata un'aumentata prevalenza (14%) di ipertiroidismo rispetto alla popolazione generale.³⁸ 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.³⁹
- 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.⁴⁰ 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.⁴¹ Le infezioni virali acute e l'esposizione a vaccini, soprattutto con virus vivi attenuati,⁴² sono state associate allo sviluppo di trombocitopenia. Anche le infezioni acute o persistenti da parvovirus, Epstein-Barr e cytomegalovirus possono causare trombocitopenia.

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.^{43,44} 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.^{45,46}
- 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	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 (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

Raccomandazioni

Management iniziale dei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia immune

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

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 minimo l'ottenimento e il mantenimento di una conta piastrinica $>20-30.000/\text{mmc}$ in assenza di ulteriori fattori di rischio emorragico.

QUESITO 1

Nei pazienti adulti con nuova diagnosi di trombocitopenia e conta piastrinica $<30.000/\text{mmc}$, 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 $<30.000/\text{mmc}$, 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/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/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 unanimente sui noti effetti collaterali associati alla terapia corticosteroidea.

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/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/mmc asintomatici o con emorragia muco-cutanea di lieve entità gestiti con sola osservazione

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

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.

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 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).

NOTA: 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.

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/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/mmc 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 purchè 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 anticoagulati o antiaggreganti
- Individuazione di una soglia piastrinica sicura per gli interventi chirurgici

Gestione in regime di ricovero o ambulatoriale

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/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).

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

CONSULENZA EMATOLOGICA

Il paziente dovrebbe avere 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/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 purchè 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 dovrebbe essere preferito al prednisone per la superiorità nella risposta a 7 giorni.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

DOSAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

Il dosaggio standard della terapia con Prednisone considerato in questa LG e' pari a 1 mg/Kg/die per massimo 2-3 settimane, seguito da tapering e sospensione entro 8 settimane dall'inizio del trattamento.

In caso di trattamento con desametasone sono consigliati al massimo 3 cicli ad intervalli di 14 giorni.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA

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.

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 metanalisi⁴⁷ 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.^{48,49} 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 ($Plt > 30 \times 10^9/L$) 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.
- Un nuovo studio, riportato come abstract,⁵⁰ 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 ($\geq 20 \times 10^9/L$: 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

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, 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 corticosteroidica, 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 a favorire l'uso del desametasone o del prednisone e che pertanto, in base all'attuale corpus dell'evidenza sia verosimile, che non ci sia differenza tra i due regimi di trattamento.

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

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

QUESITO 7

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e candidati a TPO mimetici, è preferibile il trattamento con eltrombopag o romiplostim?

RACCOMANDAZIONE 7

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e candidati a TPO mimetici, il panel *suggerisce* il trattamento con eltrombopag o romiplostim (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: il singolo paziente potrebbe valorizzare diversamente il regime di terapia orale quotidiano rispetto a quello di terapia sottocutanea settimanale.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

RISCHIO DI TOSSICITÀ IN CORSO DI TPO-MIMETICI

Come altri farmaci per il trattamento della ITP, i TPO-mimetici devono essere usati alla minima dose necessaria per raggiungere e mantenere una conta piastrinica adeguata a prevenire episodi emorragici severi. In caso di insufficiente risposta, i farmaci vanno sospesi dopo 4 settimane dalla dose massima raccomandata.

Questa categoria di farmaci potrebbe essere associata ad un aumentato rischio trombotico in pazienti con noti fattori di rischio trombofilici (congeniti o acquisiti); pertanto, in tali casi è suggerita un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di avviare un trattamento con TPO-mimetici.^{51,52}

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

SWITCH TRA TPO-MIMETICI

Il panel concorda sulla possibilità di utilizzare un TPO-mimetico alternativo in caso di mancata risposta piastrinica di un TPO-mimetico alla dose massimale, in caso di tossicità o di preferenza del paziente.^{53, 54, 55}

SINTESI DELL'EVIDENZA

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

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica sono disponibili i risultati di una nuova revisione sistematica⁵⁶ 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 [Cooper et al. 2012⁵⁷; Cooper et al. 2014⁵⁸], 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.⁵⁹ Inoltre, si rileva che nella revisione sistematica di Zhang et al., gli endpoint valutati differiscono da quelli considerati nel quesito. Pertanto non si è ritenuto necessario l'aggiornamento degli evidence profiles.

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

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 7](#)

BENEFICI

Nella revisione sistematica con metanalisi di Cooper,^{57,58} 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 gli outcomes emorragia maggiore e riduzione o sospensione della terapia corticosteroidica. La differenza negli effetti desiderabili dei due farmaci è stata giudicata modesta. Non sono state evidenziate differenze negli outcomes di risposta duratura, incidenza di emorragia e tassi di sospensione o riduzione della terapia corticosteroidica.

Nella metanalisi di Zhang et al.,⁵⁶ i risultati degli outcomes confrontabili non differiscono in maniera rilevante da quella già riportata di Cooper et al.; in particolare gli autori concludono che Eltrombopag e Romiplostin sembrano equivalenti relativamente all'efficacia e alla sicurezza nel trattamento della ITP negli adulti.

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 modesta. La transaminita 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.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Il costo di un trattamento di 30 giorni di Eltrombopag con un dosaggio variabile tra 25 e 75 mg per 30 giorni è stimato tra 1224 e 3671.9 euro. Il costo di un trattamento di 28 giorni di Romiplostim con un dosaggio variabile da 1 e 10 mcg/kg/settimana (per un adulto di 70 kg, arrotondato alla confezione più piccola disponibile) è stato stimato tra 2175 e 6090.1 euro (Fonte: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>, prezzi ex-factory).

Dall'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura sono stati considerati 2 studi di costo-efficacia che hanno confrontato Eltrombopag e Romiplostim. In uno studio USA che ha usato i risultati degli studi registrativi per ognuno dei 2 farmaci, il costo totale di eltrombopag era stimato pari a \$ 66560, mentre quello di romiplostim pari a \$91039, inclusivo

dell'assistenza per gli eventi avversi nel corso di 26 settimane. Eltrombopag si dimostrava superiore a romiplostin nel modello in quanto meno costoso e più efficace in termini di eventi di sanguinamento risparmiati.⁶⁰ In un modello UK, eltrombopag si dimostrava anche in questo caso superiore a romiplostin; tuttavia in questo caso, risultava ugualmente efficace ma meno costoso.⁶¹

Per quanto riguarda l'accettabilità della terapia, la restrizione dietetica indicata in corso di terapia con eltrombopag (cationi polivalenti, calcio) potrebbe influenzare l'aderenza al trattamento in alcuni pazienti.

CONCLUSIONI

Il panel ha concluso per una bassa certezza dell'evidenza a sostegno dell'equivalenza degli effetti benefici e sfavorevoli dei due farmaci. Il panel ha considerato plausibile che la scelta del farmaco sia influenzata dalle preferenze del paziente riguardo al metodo di somministrazione. Per quanto riguarda Romiplostin si deve tenere conto, in alcuni pazienti, delle difficoltà ad accedere settimanalmente in ospedale e che la autosomministrazione a domicilio può essere di difficile attuazione, specialmente in alcune categorie di pazienti anziani o con minor grado di autonomia.

PRIORITÀ PER LA RICERCA

- Necessità di studi di comparazione diretta tra i TPO mimetici

Terapia di 2° linea: comparazione tra splenectomia, TPO-mimetici e Rituximab

QUESITO 8

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, è preferibile il trattamento con TPO mimetici o splenectomia?

RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel *suggerisce* il trattamento con TPO mimetici o la splenectomia (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

NOTA: la splenectomia andrebbe dilazionata dopo il primo anno dalla diagnosi ITP per la possibilità in alcuni pazienti di ottenere una remissione spontanea entro questo lasso di tempo.

QUESITO 9

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, è preferibile il trattamento con splenectomia o Rituximab?

RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel *suggerisce* il trattamento con Rituximab piuttosto che la splenectomia (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa)

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

SCREENING EPATITE B E VACCINAZIONI IN PREVISIONE DI TERAPIA CON RITUXIMAB

In considerazione del rischio di epatite fulminante da riattivazione del virus dell'epatite B, lo screening dell'epatite B con determinazione dell'HBsAg e dell'anticorpo anti-HBc è raccomandato in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Rituximab.

Stante la controindicazione alla somministrazione di vaccini con germi attenuati, eventuali vaccinazioni dovrebbero essere somministrate almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia con Rituximab.

QUESITO 10

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, è preferibile il trattamento con TPO-mimetici o Rituximab?

RACCOMANDAZIONE 10

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel *suggerisce* il trattamento con TPO-mimetici piuttosto che il Rituximab (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

PAZIENTI DIPENDENTI O NON RESPONSIVI ALLA PRIMA LINEA CON CORTICOSTEROIDI

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata \leq 6 mesi, dipendenti o non responsivi alla terapia di prima linea con corticosteroidi, è suggerito il trattamento con somministrazioni ripetute di immunoglobuline ad alte dosi o Rituximab piuttosto che la splenectomia. In alternativa può' essere considerata, in casi selezionati, la terapia

di mantenimento con basse dosi di cortisone o l'uso di altri farmaci immunosoppressori da protrarsi fino al 6° mese dalla diagnosi di ITP.

NOTA: l'indicazione di buona pratica clinica e' stata formulata dal panel per la particolare situazione normativa vigente in Italia riguardo alla prescrivibilità dei TPO-mimetici, limitata ai 6 mesi dalla diagnosi di trombocitopenia immune. Pur essendo formalmente un farmaco off-label iscritto nel registro della legge 648/96, il Rituximab viene qui considerato perché, rispetto ai TPO-mimetici, è prescrivibile in assenza di valide alternative terapeutiche.

NOTA: il panel considera la terapia con Rituximab relativamente controindicata in tempi di pandemia COVID per l'alterazione indotta della risposta immunologica umorale e la scarsa risposta ai vaccini. Nei pazienti che necessitano di correzione della bassa conta piastrinica alla sospensione della terapia corticosteroidica, il panel esprime una preferenza per la terapia con immunoglobuline o in alternativa, in casi selezionati, per la terapia di mantenimento con basse dosi di cortisone da protrarsi fino al 6° mese dalla diagnosi di ITP. Nel formulare questo indicatore di buona pratica clinica, il panel ha considerato il limite di prescrivibilità sul territorio nazionale dei TPO-mimetici prima che siano trascorsi 6 mesi dalla diagnosi di ITP.

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON ITP IN PREVISIONE DI SPLENECTOMIA

Il medico deve assicurare che il paziente candidato alla splenectomia sia sottoposto alle vaccinazioni raccomandate (anti-pneumococcica, anti-haemophilus influenzae, anti-meningococco B e tetravalente, anti-influenzale stagionale) e che riceva un counseling adeguato per il periodo post-splenectomia, inclusa l'eventuale indicazione ad antibiotico profilassi.

La conta piastrinica ottimale per l'esecuzione della splenectomia si colloca intorno a 50.000/mmc anche se l'intervento può essere eseguito con successo con livelli piastrinici <20.000/mmc stante il rischio di una maggiore morbilità in termini di emorragia e complicanze post-chirurgiche.⁶²

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.⁶³

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.^{64,65}

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).⁶⁶

SINTESI DELL'EVIDENZA

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 differenti popolazioni.

Riguardo alla splenectomia sono stati identificati i seguenti studi: 2 studi retrospettivi di coorte che hanno comparato Rituximab con splenectomia; 1 revisione sistematica; 10 studi retrospettivi; 1 studio prospettico.

Dieci studi sono risultati informativi per l'outcome risposta a 1 mese, 1 studio è risultato informativo per l'outcome risposta duratura, 6 studi sono risultati informativi per l'outcome remissione, 8 studi sono risultati informativi per l'outcome emorragia maggiore, 8 studi sono risultati informativi per l'outcome infezione, 8 sono risultati informativi per l'outcome trombosi, 9 studi sono risultati informativi per l'outcome complicanze chirurgiche, 0 studi sono risultati informativi per l'outcome qualità della vita.

2 studi retrospettivi che hanno comparato rituximab e splenectomia ulteriori sono risultati informativi per l'outcome remissione

Riguardo ai TPO mimetici sono stati identificati 9 trials randomizzati (TPO mimetici verso un comparatore diverso da splenectomia o Rituximab).

Tutti i 9 studi sono risultati informativi per l'outcome risposta a 1 mese, 3 studi sono risultati informativi per l'outcome durata della risposta; 7 studi sono risultati informativi per l'outcome emorragia maggiore; 3 studi sono risultati informativi per l'outcome infezione; nessuno studio è risultato informativo per l'outcome remissione; 8 studi sono risultati informativi per l'outcome trombosi; 3 studi sono risultati informativi per l'outcome qualità della vita.

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.

Cinque studi sono risultati informativi per l'outcome risposta a 1 mese; 3 studi sono risultati informativi per l'outcome risposta duratura; 5 studi sono risultati informativi per l'outcome remissione; 6 studi sono risultati informativi per l'outcome infezione; 4 studi sono risultati informativi per l'outcome emorragia maggiore; 2 studi sono risultati informativi per l'outcome trombosi; nessuno studio è risultato informativo per l'outcome qualità della vita. Due ulteriori studi retrospettivi hanno comparato la splenectomia con il Rituximab e sono risultati informativi per l'outcome remissione.

Sono disponibili i risultati di 3 nuove revisioni sistematiche che includono network meta-analysis (ottenute con l'aggiornamento della ricerca bibliografica) confrontano 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.^{67,68,69}

Relativamente ai pazienti con ITP di durata ≤ 6 mesi, non sono stati identificati studi relativi al periodo temporale di interesse. Pertanto, sono state 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 adulti con ITP di durata ≤ 6 mesi, dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, trattati con un agente di 2° linea sono stati 33 (dati di risposta e tossicità disponibili per 24), di cui 6 con Rituximab, 9 con IVIG, 7 con TPO-RA (dati disponibili per 5), 4 con ciclosporina (dati disponibili per 1), 4 con Desametasone (non dati disponibili), 2 con Azatioprina, 1 con Micofenolato. La risposta a 1 mese è stata ottenuta in 3/6 pazienti con Rituximab, 8/9 con IVIG, 4/5 con TPO-RA, 0/1 con ciclosporina, 2/2 con Azatioprina, 0/1 con Micofenolato. Una risposta duratura è stata ottenuta in 4/6 pazienti con Rituximab, 4/9 con IVIG, 4/5 con TPO-RA, 1/1 con ciclosporina, 2/2 con Azatioprina, 1/1 con Micofenolato. Complicanze emorragiche maggiori si sono verificate in 1/6 pazienti con Rituximab, 1/9 con IVIG, 0/5 con TPO-RA, 0/1 con ciclosporina, 0/2 con Azatioprina, 0/1 con Micofenolato.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 8](#)

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 9](#)

Evidence profile e tabella EtD QUESITO 10

BENEFICI

I tassi di risposta a 1 mese per splenectomia, TPO-mimetici e Rituximab sono risultati rispettivamente pari a 86,7%, 65,7% e 62,1%.

In comparazione con i TPO-mimetici i tassi di risposta a 1 mese con Rituximab sono risultati inferiori (63,2% vs 39,4%). In comparazione con Rituximab la splenectomia è risultata associata con maggior tasso di risposta duratura (53,0% vs 39,4%) e maggior tasso di remissione (68,8% vs 23,5%).

Non sono state identificate differenze relativamente all'outcome emorragia maggiore nei pazienti trattati con splenectomia, TPO mimetici e Rituximab (rispettivamente 4,6%, 3,5% a 2,2%).

I risultati delle 3 nuove revisioni sistematiche disponibili possono essere riassunti come di seguito:^{67,68,69}

- Risposta globale: secondo una RS con NMA,⁶⁹ Eltrombopag e Romiplostin sono significativamente superiori a placebo, mentre Rituximab non è significativamente superiore a placebo. Secondo 2 RS con NMA,^{67,69} Eltrombopag e Romiplostin sono superiori a Rituximab, mentre secondo una RS con NMA,⁶⁸ Eltrombopag è significativamente superiore a Rituximab mentre Romiplostin non è significativamente superiore a Rituximab.
- Emorragie: in 1 RS con NMA⁶⁸ non sono state riscontrate differenze significative tra Eltrombopag, Romiplostin e Rituximab; in 1 RS con NMA⁶⁹ 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,^{67,68,69} non è stata riscontrata una differenza significativa tra Eltrombopag, Romiplostin 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, non essendo adeguatamente standardizzata la valutazione della qualità delle evidenze in una RS con NMA, gli evidence profiles non sono stati aggiornati.

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.

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.

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.

Gli eventi tromboembolici sono stati osservati in percentuale simile nei pazienti trattati con le 3 modalità (2,4% con splenectomia, 2,5% con TPO mimetici, 2,2% con Rituximab). 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 a Rituximab, 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 (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 3 approcci terapeutici.

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 sono maggiori dei costi della splenectomia, quelli tra la terapia con Rituximab e la splenectomia sono abbastanza simili.

Il panel ha considerato che le diverse modalità di somministrazione dell'eltrombopag rispetto al romiplostim potrebbero influenzare l'accettazione e la fattibilità nel singolo paziente.

In particolare l'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 mentre il romiplostim richiede una iniezione sottocutanea settimanale da eseguirsi in un setting sanitario.

Il panel ha in definitiva enfatizzato che i valori e le preferenze del paziente sono elementi decisivi nella scelta dell'approccio terapeutico. I pazienti che preferiscono evitare l'intervento chirurgico potrebbero optare per i TPO-mimetici e il Rituximab mentre quelli che preferiscono evitare l'assunzione di farmaci cronicamente 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

Il panel ha concluso che nella pratica clinica non esiste una singola seconda linea ottimale per tutti i pazienti affetti da ITP. Il trattamento dovrebbe essere individualizzato in base alla durata della malattia, alla frequenza delle emorragie che necessitano di ospedalizzazione o 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 concorda per dilazionare la splenectomia dopo il primo anno dalla diagnosi di trombocitopenia immune per la possibilità per alcuni pazienti di ottenere una remissione spontanea entro questo lasso di tempo. Per i pazienti con durata della malattia <12 mesi il panel ha formulato una raccomandazione condizionale che favorisce i TPO-mimetici rispetto al Rituximab per la maggior durata della risposta ottenibile con i primi. Peraltro il Rituximab potrebbe essere preferito nei pazienti che preferiscono evitare un trattamento a lungo termine.

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

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.
- Ottenere dati su nuovi agenti come fostamatinib e avatrombopag

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.

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.

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'I TP. 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'I TP dal 2005.

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.^{70,71}

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.

Il dapstone 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 diidrofolicco 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.

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.⁷² 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.^{73,74} 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.⁷⁵

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. 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).⁸¹ 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.⁷⁶ 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.⁷⁷

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.

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, prevengono 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.

Trattamento in emergenza del paziente con ITP e sanguinamento in atto

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Trattamento diretto alla ITP

In situazioni di emergenza, nelle quali il clinico giudichi necessaria una risalita della conta piastrinica entro 24h, è generalmente consigliata l'associazione di corticosteroidi e immunoglobuline.^{78,79}

Relativamente alla terapia cortisonica, in relazione alla maggior rapidità di azione, è raccomandato 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.⁸⁰

Il dosaggio di immunoglobuline suggerito e' pari a 1 g/Kg ev, ripetibile il giorno successivo in base alla variazione della conta piastrinica e al giudizio clinico.⁸¹

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Terapia di supporto

In caso di emorragia giudicata clinicamente severa, è consigliata la trasfusione anche ripetibile di concentrati piastrinici.^{82,83,84}

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
Silvia Cantoni	Dirigente medico Dipartimento di Ematologia e Oncologia Niguarda Cancer Center Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano
Monica Carpenedo	Dirigente medico ASST Ospedale San Gerardo di Monza U.O Ematologia e Trapianto
Federico Chiurazzi	Dirigente medico AOU Federico II, Napoli
Momcilo Jankovic	Dirigente medico Clinica Pediatrica Università Milano Bicocca - Fondazione MBBM
Barbara Lovrencic	Presidente Aipit (Associazione Italiana Porpora Immune Trombocitopenica) Onlus
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.

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.

Indicatori di buona pratica clinica

Gli indicatori di buona pratica clinica sono riferiti a interventi o pratiche giudicati dal panel inequivocabilmente vantaggiosi per il paziente e che tuttavia potrebbero non essere diffusi o adottati capillarmente sul territorio nazionale.

Gli indicatori di buona pratica clinica pur non essendo basati sulla ricerca sistematica dell'evidenza vanno interpretati come raccomandazioni forti basate sul consenso del panel di esperti.

Nel documento gli indicatori di buona pratica clinica espressi come raccomandazione sono segnalati con una particolare formattazione. Sono presenti inoltre, tra gli argomenti della LG (ad es. sezioni relative alla descrizione del problema o alla diagnosi), indicazioni espresse in maniera discorsiva che derivano sempre da un processo di consenso del panel e che pertanto sono assimilate a indicatori di buona pratica clinica.

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 si basa sull'adozione/adattamento delle raccomandazioni prodotte nell'ambito della LG ASH 2019 sulla ITP.

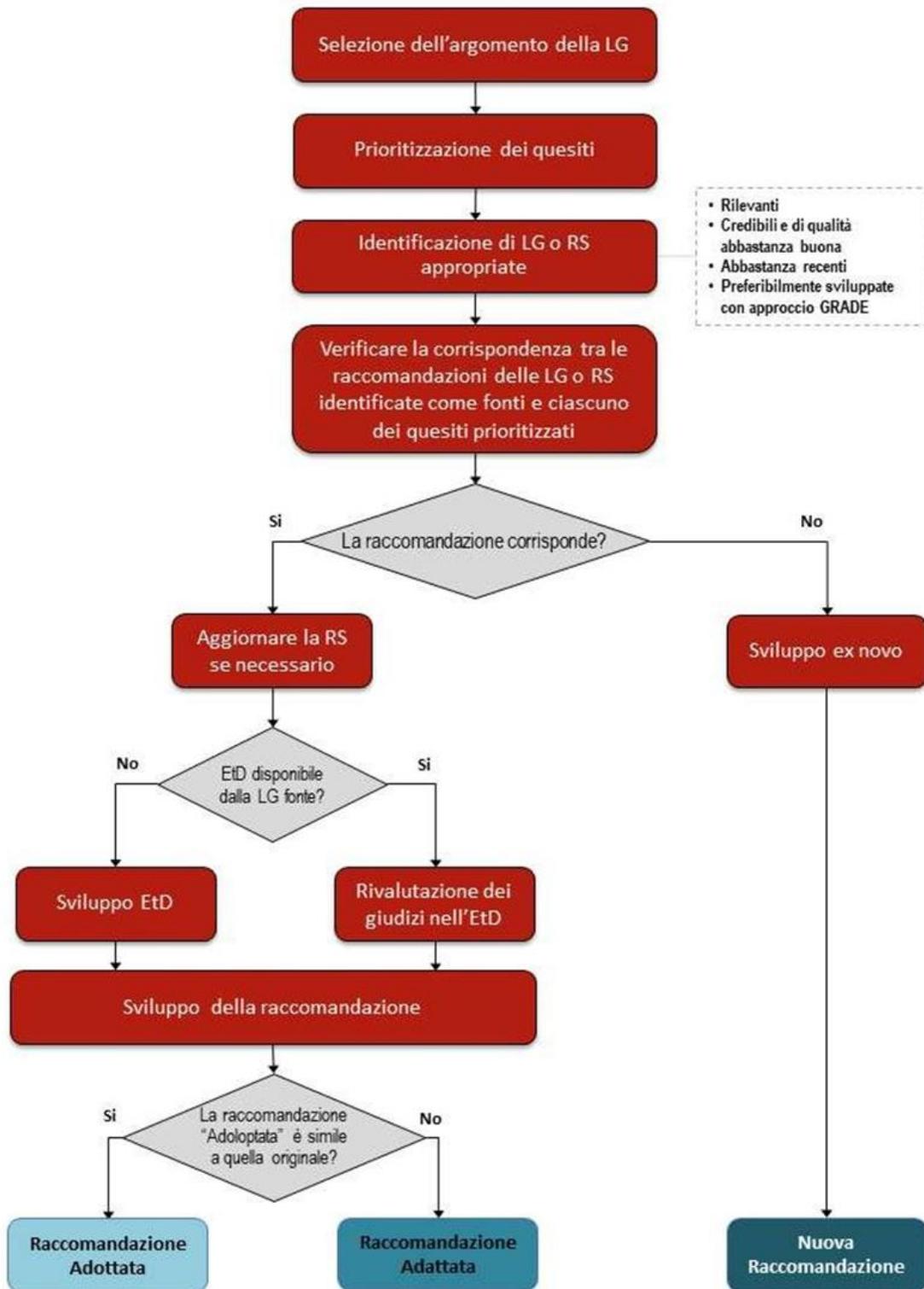


Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLPMENT

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 corticosteroidea?	80%
6	Nei pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi il trattamento corticosteroideo 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-ADOLPMENT, 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 infine considerato l'impatto sull'utilizzo delle risorse associato con il singolo trattamento.

A questo proposito va segnalato come l'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura eseguita da maggio 2018 a marzo 2020, (vedi appendice "Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi"), non abbia prodotto dati significativi tali da richiedere l'aggiornamento degli evidence profiles.

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.

Programma di aggiornamento della linea guida

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

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>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società) <input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	p. 3833, 2° par.
2. QUESITI: 7 <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target <input checked="" type="checkbox"/> Interventi o esposizioni <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input checked="" type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età <input checked="" type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Comorbidità (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome <input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista) <input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) <input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) <input checked="" type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA) <input checked="" type="checkbox"/> 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>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). <input checked="" type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	p. 3837, 2° par. + domini 5 di ogni EtD (gradepro.org)

6. UTILIZZATORI TARGET: 7	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) <input checked="" type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) <input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) <input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio <input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni) <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input checked="" type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	p. 3838 – 3856 paragrafi “Summary of evidence” + SOF (gradepro.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>	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi <input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati <input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari <input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi <input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale	p. 3856, 6° par. + SOF (gradepro.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>	<input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto <input checked="" type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni <input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	Vedi domini 2, 3, 6 di ogni EtD (gradepro.org)
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI: 7 <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Vedi domini 4, 8 di ogni EtD (gradepro.org) e p. 3838 – 3856 paragrafi “Conclusions”
13. REVISIONE ESTERNA: 5 <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	<input type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) <input type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) <input checked="" type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	p. 3837, 3° par.
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO: 4 <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata <input type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida <input type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione <input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni <input checked="" type="checkbox"/> 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>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi <input checked="" type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	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>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	Vedi domini 10, 11, 12 di ogni EtD (gradepro.org)

<p>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE: 6 <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	<p>Ad esempio link a video sul sito ASH</p>
<p>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE: 7 <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni</p>	<p>Vedi domini 7, 9, 12 di ogni EtD (gradepro.org)</p>
<p>21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO: 1 <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni</p> <p><input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche</p> <p><input type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori</p> <p><input type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori</p>	<p>Non riportato</p>
<p>Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE</p>		
<p>Item e descrizione</p>	<p>Criteri di reporting</p>	<p>Pagina #</p>
<p>22. ENTE FINANZIATORE: 7 <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione</p>	<p>Supplementi 2 e 3 + p. 3834, 4° e 6° par.</p>
<p>23. CONFLITTI DI INTERESSE: 7 <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate</p>	<p>Supplementi 2 e 3 + p. 3834,</p>

<p><i>gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	<p>4° - 10° par.</p>
---	--	----------------------

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

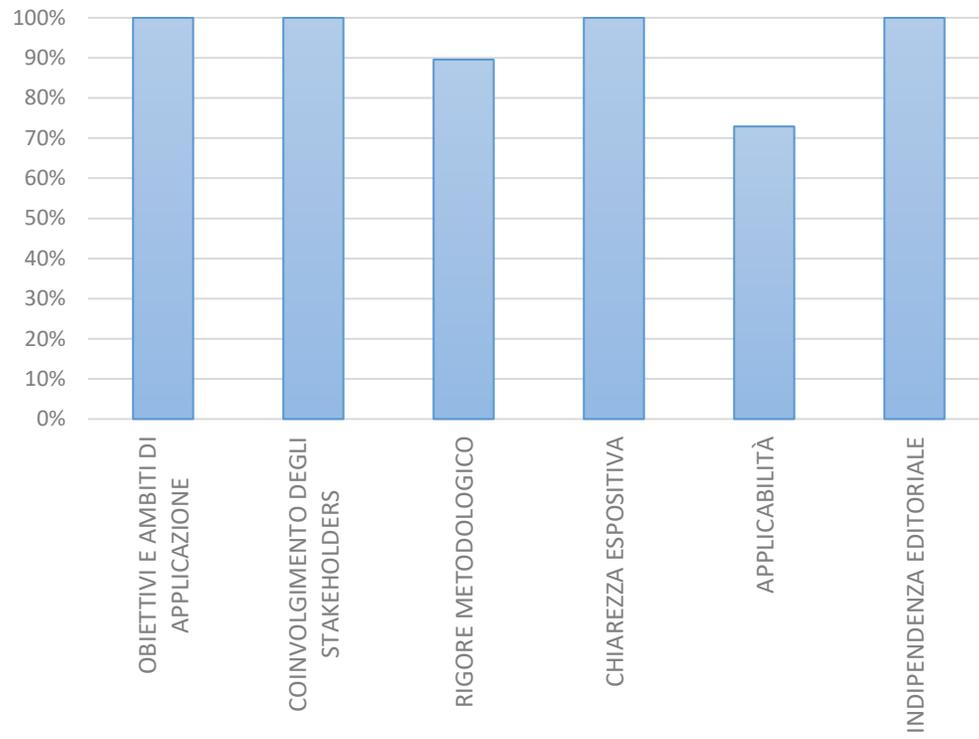


Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

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							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)	Absolute (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:	
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:	

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Minimi ○ Modesti ● Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non noto 	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)				<p>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.</p>		
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			
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)
<ol style="list-style-type: none"> 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. <ol style="list-style-type: none"> 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% 					

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<ul style="list-style-type: none"> ● 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderato risparmio <input type="radio"/> Elevato risparmio <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p>	

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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 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.

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 entita'

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 ^g	Serio ^h	Serio ^{ij}	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	
----------------------	-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	--------------	--------------	----------------------------	--	---------------------	--

mortalita'

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;
SETTING:	Inclusione: RCT
PROSPETTIVA:	
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 x10 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:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
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)

Assenti dati di pazienti con una conta piastrinica $\geq 30 \times 10^9/L$

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza 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)
<ol style="list-style-type: none"> 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-Beissenhertz, 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., Blickle, J. F., Maloysel, 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. <ol style="list-style-type: none"> 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 relative 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																																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabile ○ Non noto 	<p>(1)(2)(3)(4)(5)</p> <table border="1" data-bbox="491 529 1520 1430"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th rowspan="2">Certeza 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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">risposta entro 7 giorni</td> <td rowspan="2">76 (2 studi osservazionali)^{1,2,a}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2">non stimabile^e</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td>0 per 1.000</td> <td>0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">remissione</td> <td rowspan="2">261 (4 studi osservazionali)^{2,3,4,5,a}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^{b,d,f,g,h,i}</td> <td rowspan="2">non stimabile^j</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td>717 per 1.000</td> <td>717 meno per 1.000 (717 meno a 717 meno)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">emorragia maggiore</td> <td rowspan="2">263 (4 studi osservazionali)^{2,3,4,5,a}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^{b,d,h,k}</td> <td rowspan="2">non stimabile^l</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> </tr> <tr> <td>0 per 1.000</td> <td>0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)</td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza 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)	<p>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.</p>
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza 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-Beissenhertz, 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., Maloysel, 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 relative 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

	<ul style="list-style-type: none"> 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
<ul style="list-style-type: none"> ● 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente important 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
<ul style="list-style-type: none"> ● Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non noto 		A favore dell'osservazione
Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p>	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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

PRIORITY	GIUDIZIO						
	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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 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.

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-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.
4. 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.
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:	
PROSPETTIVA:	
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:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so		Nuova diagnosi/mai diagnosticata
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non so 	<p>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.</p> <p>I risultati della Survey sono i seguenti:</p> <p>in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica < 20.000/mm³, 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).</p> <p>(1)</p>	<p>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.</p>
---	--	---

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabili <input type="radio"/> Non so 	<p>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.</p> <p>I risultati della Survey sono i seguenti:</p> <p>in una popolazione di pazienti adulti con nuova diagnosi di ITP e una conta piastrinica < 20.000/mm³, 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</p>	

	<p>(47%), dei quali l'1% è deceduto per ITP e l'1% per tutte le cause (non decessi per pazienti non ricoverati).</p> <p>(1)</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> ● 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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importanti incertezze o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente importanti incertezze o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non 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
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderato risparmio <input type="radio"/> Elevato risparmio <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non 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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
---	--	--

Rapporto costo/efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non studi inclusi 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so		

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		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 <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento o il comparatore <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionale per l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte per l'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

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 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:	
PROSPETTIVA:	
CONTESTO:	
CONFLITTO DI INTERESSI:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non 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
<input checked="" type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Modesti	Attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati considerati RCTs e studi osservazionali comprendenti comparatori interni in grado di	I vantaggi dell'ospedalizzazione non sono significativi; l'effetto indesiderato è limitato per l'ospedalizzazione

<ul style="list-style-type: none"> ○ Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non so 	<p>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.</p> <p>I risultati della Survey sono i seguenti:</p> <p>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).</p> <p>(1)</p> <p>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.</p> <p>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</p>	
Effetti indesiderati Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
<p>GIUDIZI</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabili ○ Non so 	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p> <p>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.</p> <p>I risultati della Survey sono i seguenti:</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

	<p>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).</p> <p>(1)</p> <p>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.</p> <p>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</p>	
--	--	--

Certeza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ● Probabilmente nessuna importante 		<p>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</p>

incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità		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 <input checked="" type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE A favore della gestione ambulatoriale
Risorse richieste Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI <input checked="" type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderato risparmio <input type="radio"/> Elevato risparmio <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE 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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non noto

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

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:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Minimi ○ Modesti ○ Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non noto 	<p>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:</p> <p>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.</p> <p>(1)</p>	

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Grandi ○ Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabili ○ Non noto 	<p>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:</p> <p>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</p>	<p>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 cushingoido, 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</p>

	<p>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.</p> <p>(1)</p>	<p>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.</p> <p>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--.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>4. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. Clin Ther. 2017 Nov;39(11):2216-2229.</p> <p>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.</p>
--	--	--

Certeza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessun studio incluso 		<p>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 ai 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.</p>

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 		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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non noto 		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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
---	--	--

Rapporto costo/efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		<p>Potrebbero verificarsi problemi con l'aderenza al trattamento se uso prolungato.</p> <p>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.</p>

SINTESI DELLE DECISIONI

PRIORITY	GIUDIZIO						
	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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 corticosteroidica 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 il testo del quesito e la raccomandazione corrispondente.

In assenza di un chiaro beneficio derivante dal prolungamento della terapia corticosteroidica e a fronte di una certezza sui maggiori rischi di una terapia corticosteroidica prolungata, il panel ha ritenuto che il bilancio di effetti positivi e negativi favorisca un corso breve di terapia corticosteroidica (<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							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)		

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)	Absolute (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		-	IMPORTANTE

CI: Intervallo di Confidenza; RR: Risk ratio

Spiegazioni

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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Esiti	N° 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-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.
- 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. *TH Open*. 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]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 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]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 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 ($\geq 20 \times 10^9/L$: 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. Gimema protocol ITP0207. *Haematologica*. 2019;104:5-6.

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Modesti ○ Minimi ● Variabile ○ Non noto 	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		<p>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.</p>
					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)		
				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-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.
- 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. *TH Open*. 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]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 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]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 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 ($\geq 20 \times 10^9/L$: 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)

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. Gimema protocol ITP0207. Haematologica. 2019;104:5-6. 	
--	---	--

Certeza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input checked="" type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> 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
<input type="radio"/> Importanti incertezze o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importanti incertezze o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> 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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ● Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non noto 		<p>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</p>
--	--	--

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Prednisone 1 mg/kg/d per 30-60 giorni per un adulto di 70 kg: 49.3 - 98.6 euro</p> <p>Dexamethasone 40 mg/d per 4 giorni per 1-2 cicli: 37.3 - 74.6 euro</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p>	<p>Sulla base dei dati ottenuti, il Panel ritiene che la differenza dei costi tra l'uso del Desametasone o del Prednisone sia trascurabile.</p>

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
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> 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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 moderata).

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, miopia, 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-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.
7. 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. *Gimema protocol ITP0207. Haematologica*. 2019;104:5-6.

QUESITO 7

Quesito: Eltrombopag confrontato con romiplostim 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	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

risposta duratura

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

emorragia maggiore-romiplostim vs placebo

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio ^d	Serio ^e	Nessuna	0/0	17/302 (5.6%)	RR 0.64 (0.31 a 1.35)	20 in meno per 1.000 (da 39 in meno a 20 in più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----	---------------	---------------------------------	--	---------------	---------

emorragia maggiore eltrombopag vs placebo

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio ^d	Serio ^e	Nessuna	3/180 (1.7%)	0/0	RR 0.27 (0.07 a 1.00)	0 in meno per 1.000 (da 1 in meno a 0 in meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	--------------	-----	---------------------------------	--	---------------	---------

riduzione o sospensione del cortisonico-romiplostim vs placebo (Wang 2016)

1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio ^d	Serio ^e	Nessuna	0/0	20/23 (87.0%)	RR 2.32 (1.21 a 4.45)	1.000 in meno per 1.000 (da 183 in più a 1.000 in più)	⊕⊕○○ LOW	CRITICO
----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----	---------------	---------------------------------	--	-------------	---------

riduzione o sospensione del cortisone eltrombopag vs placebo (Wang 2016)

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	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ³	Trial randomizzati	Non serio	Non serio	Serio ^d	Serio ^e	Nessuna	37/63 (58.7%)	0/0	RR 1.82 (1.05 a 3.16)	2 in meno per 1.000 (da 3 in meno a 1 in meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

mortalità-non riportata

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

remissione-non riportata

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

QOL-non riportata

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

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

Spiegazioni

a. 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.

b. 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 romiplostim la percentuale di pazienti con una conta piastrinica $\geq 50.000/mmc$ 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 romiplostim con eltrombopag, utilizzando 2 studi con romiplostim vs placebo e 1 studio con eltrombopag vs placebo

c. Ampi intervalli di confidenza che non escludono i limiti accettabili di beneficio o danno

d. Confronto indiretto: assenza di confronto matematico indiretto

e. Non calcolato l'effetto relativo tra eltrombopag e romiplostim (pertanto non sono disponibili gli intervalli di confidenza)

Riferimenti

- Cooper, K. L., 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.
- Cooper, K., Matcham, J., Helme, K., Akehurst, R.. Update on romiplostim 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.

DOMANDA

E' preferibile utilizzare Eltrombopag o Romiplostim per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi, corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari con indicazione a TPO-mimetici?

POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari con indicazione a TPO-mimetici
INTERVENTO:	eltrombopag
CONFRONTO:	romiplostim
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta duratura; emorragia maggiore-romiplostim vs placebo; emorragia maggiore eltrombopag vs placebo; riduzione o sospensione del cortisonico-romiplostim vs placebo (Wang 2016); riduzione o sospensione del cortisone eltrombopag vs placebo (Wang 2016); mortalita'-non riportata; remissione-non riportata; QOL-non riportata;
SETTING:	Studi inclusi: Revisioni sistematiche
PROSPETTIVA:	
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 2 TPO-RA approvati da AIFA per il trattamento della ITP cronica negli adulti. Eltrombopag è un farmaco orale con monosomministrazione giornaliera e romiplostin è somministrato con iniezione sottocutanea una volta alla settimana. Non ci sono trials randomizzati che hanno confrontato questi due 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:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con romiplostim	Differenza tra rischi con eltrombopag
risposta duratura	218 (2 RCT) ^{1,2,a}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	OR 0.20 (0.01 a 2.13)	Popolazione in studio	
				494 per 1.000	331 meno per 1.000 (484 meno a 181 più)
emorragia maggiore-romiplostim vs placebo	302 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 0.64 (0.31 a 1.35)	Popolazione in studio	
				56 per 1.000	20 meno per 1.000 (39 meno a 20 più)
emorragia maggiore eltrombopag vs placebo	180 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 0.27 (0.07 a 1.00)	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
riduzione o sospensione del cortisonico-romiplostim vs placebo (Wang 2016)	23 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 2.32 (1.21 a 4.45)	Popolazione in studio	
				870 per 1.000	1.148 più per 1.000 (183 più a 3.000 più)

riduzione o sospensione del cortisone eltrombopag vs placebo (Wang 2016)	63 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 1.82 (1.05 a 3.16)	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)

1. Cooper, K. L., 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.
2. Cooper, K., Matcham, J., Helme, K., Akehurst, R.. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. Int J Technol Assess Health Care; 2014.
3. 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.
 - a. 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.
 - b. 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 $\geq 50.000/mmc$ 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
 - c. Ampi intervalli di confidenza che non escludono i limiti accettabili di beneficio o danno
 - d. Confronto indiretto: assenza di confronto matematico indiretto
 - e. Non calcolato l'effetto relativo tra eltrombopag e romiplostin (pertanto non sono disponibili gli intervalli di confidenza)

Sono disponibili i risultati di una nuova revisione sistematica [Zhang et al. 2018] 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 [Cooper et al. 2012, Cooper et al. 2014], 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 in quanto non era in cieco, aveva diverso endpoint (si proponeva di valutare la necessità o meno di splenectomia e non la risposta della conta piastrinica), scheda di trattamento (3 ug/kg invece di 1 ug/kg), comparatore (standard of care vs placebo) e criteri di inclusione ($Plt < 50 \times 10^9/L$ invece di $Plt < 30 \times 10^9/L$) rispetto ai criteri di inclusione; la revisione sistematica di Cooper et al. riportava pertanto di dati di 3 RCT (2 con Romiplostin e 1 con Eltrombopag). Un ulteriore RCT pubblicato nel 2016 [Yang et al. 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.

Pertanto non si ritiene necessario l'aggiornamento dei dati nella tabella "summary of findings" ma si riportano in maniera discorsiva i risultati della metanalisi di Zhang et al., i quali non differiscono in maniera rilevante da quella già riportata di Cooper et al.; in particolare gli autori concludono che Eltrombopag e Romiplostin sembrano equivalenti relativamente all'efficacia e alla sicurezza nel trattamento della ITP negli adulti.

Stima combinata del rischio relativo per:

- Risposta globale (ottenimento in almeno 1 occasione di $Plt \geq 50 \times 10^9/L$): 0.59, 95%CI: 0.24–1.45.
- Risposta duratura (mantenimento di $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ per almeno il 60% della durata del trattamento con TPO-RA o per ≥ 6 settimane durante le 8 settimane finali del trattamento): 0.47, 95%CI: 0.08–2.81.
- Sanguinamenti di ogni grado/severità: 1.15, 95%CI: 0.52–2.57
- Sanguinamenti clinicamente significativi (gradi 2-4 WHO): 1.09, 95%CI: 0.37–3.24
- Avvio di nuovo trattamento di salvataggio per rischio emorragico o fallimento del trattamento con TPO-RA (incluso aumento di un farmaco concomitante rispetto al basale, trasfusione di piastrine o splenectomia): 0.95, 95%CI: 0.47–1.90.

Citazioni:

- Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostin in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198504. Published 2018 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0198504
- 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.

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Modesti ● Minimi ○ Variabili ○ Non noto 	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		
	Rischio con romiplostim	Differenza tra rischi con eltrombopag					
	risposta duratura	218 (2 RCT) ^{1,2,a}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	OR 0.20 (0.01 a 2.13)	Popolazione in studio		
					494 per 1.000	331 meno per 1.000 (484 meno a 181 più)	
	emorragia maggiore-romiplostim vs placebo	302 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 0.64 (0.31 a 1.35)	Popolazione in studio		
					56 per 1.000	20 meno per 1.000 (39 meno a 20 più)	
	emorragia maggiore eltrombopag vs placebo	180 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 0.27 (0.07 a 1.00)	Popolazione in studio		
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)		
				Popolazione in studio			

riduzione o sospensione del cortisonico-romiplostim vs placebo (Wang 2016)	23 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 2.32 (1.21 a 4.45)	870 per 1.000	1.148 più per 1.000 (183 più a 3.000 più)
riduzione o sospensione del cortisone eltrombopag vs placebo (Wang 2016)	63 (1 RCT) ³	⊕⊕○○ BASSA ^{d,e}	RR 1.82 (1.05 a 3.16)	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)

1. Cooper, K. L., 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.
 2. Cooper, K., Matcham, J., Helme, K., Akehurst, R.. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. Int J Technol Assess Health Care; 2014.
 3. 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.
- a. 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.
 - b. 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 $\geq 50.000/mmc$ 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
 - c. Ampi intervalli di confidenza che non escludono i limiti accettabili di beneficio o danno
 - d. Confronto indiretto: assenza di confronto matematico indiretto

	<p>e. Non calcolato l'effetto relativo tra eltrombopag e romiplostin (pertanto non sono disponibili gli intervalli di confidenza)</p> <p>Sono disponibili i risultati di una nuova revisione sistematica [Zhang et al. 2018] 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 [Cooper et al. 2012, Cooper et al. 2014], 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 in quanto non era in cieco, aveva diverso endpoint (si proponeva di valutare la necessità o meno di splenectomia e non la risposta della conta piastrinica), schedula di trattamento (3 ug/kg invece di 1 ug/kg), comparatore (standard of care vs placebo) e criteri di inclusione (Plt < 50 x 10⁹/L invece di Plt < 30 x 10⁹/L) rispetto ai criteri di inclusione; la revisione sistematica di Cooper et al. riportava pertanto di dati di 3 RCT (2 con Romiplostin e 1 con Eltrombopag). Un ulteriore RCT pubblicato nel 2016 [Yang et al. 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.</p> <p>Inoltre, si rileva che nella revisione sistematica di Zhang et al., gli endpoint valutati differiscono da quelli considerati nel quesito.</p> <p>Pertanto non si ritiene necessario l'aggiornamento dei dati nella tabella "summary of findings" ma si riportano in maniera discorsiva i risultati della metanalisi di Zhang et al., i quali non differiscono in maniera rilevante da quella già riportata di Cooper et al.; in particolare gli autori concludono che Eltrombopag e Romiplostin sembrano equivalenti relativamente all'efficacia e alla sicurezza nel trattamento della ITP negli adulti.</p> <p>Stima combinata del rischio relativo per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risposta globale (ottenimento in almeno 1 occasione di Plt ≥ 50 x 10⁹/L): 0.59, 95%CI: 0.24–1.45. - Risposta duratura (mantenimento di Plt ≥ 50 x 10⁹/L per almeno il 60% della durata del trattamento con TPO-RA o per ≥6 settimane durante le 8 settimane finali del trattamento): 0.47, 95%CI: 0.08–2.81. - Sanguinamenti di ogni grado/severità: 1.15, 95%CI: 0.52–2.57 - Sanguinamenti clinicamente significativi (gradi 2-4 WHO): 1.09, 95%CI: 0.37–3.24 - Avvio di nuovo trattamento di salvataggio per rischio emorragico o fallimento del trattamento con TPO-RA (incluso aumento di un farmaco concomitante rispetto al basale, trasfusione di piastrine o splenectomia): 0.95, 95%CI: 0.47–1.90. 	
--	--	--

	<p>Citazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>PLoS One</i>. 2018;13(6):e0198504. Published 2018 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0198504 • 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. <i>Brit J Haematol</i> 2016; 176:101–110. 	
--	---	--

Certeza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input checked="" type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso		

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importanti incertezze o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente importanti incertezze o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> 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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ● Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non noto 		
--	--	--

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ● Variabile ○ Non noto 	<p>Dose di Eltrombopag variabile tra 25 e 75 mg per 30 giorni. Costo variabile da 1224 a 3671.9 euro.</p> <p>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 6090.1 euro.</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p> <p>Uno studio USA ha riportato un'analisi comparativa dei costi di Romiplostin ed Eltrombopag. Il costo totale per anno per paziente è risultato maggiore per romiplostim (US\$76,000) rispetto a Eltrombopag (US\$51,000): i costi di farmacia rappresentavano la maggiore componente (Romiplostin: US\$71,600 vs Eltrombopag US\$48,900) ma anche i costi relativi a sanguinamenti (Romiplostin: US\$3660, Eltrombopag: US\$2070), assistenza standard e mortalità erano maggiori per i pazienti trattati con Romiplostin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolph M, Roy A, Bhor M, et al. A decision framework for treating chronic immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists. <i>J Comp Eff Res.</i> 2018;7(8):775-784. doi:10.2217/ce-2018-0034 <p>Uno studio USA [Fust et al. 2018] ha valutato il costo per risposta ed il costo incrementale per ogni paziente addizionale in risposta tra Eltrombopag e Romiplostin. Nello scenario di base, eltrombopag era debolmente dominato da Romiplostin ed il costo incrementale di Romiplostin rispetto ad una strategia di osservazione e successivo salvataggio era di \$46000.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fust K, Parthan A, Li X, et al. Cost per response analysis of strategies for chronic immune thrombocytopenia. <i>Am J Manag Care.</i> 2018;24(8 Spec No.):SP294-SP302. 	

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
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto basso ○ Basso ● Moderato ○ Alto ○ Non studi inclusi 	<p>Lo studio di Dolph et al. è stato sponsorizzato da Novartis (ditta produttrice di Eltrombopag) e tra gli autori sono presenti degli impiegati Novartis.</p> <p>Lo studio di Fust et al. è stato sponsorizzato da Amgen (ditta produttrice di Romiplostin) e tra gli autori sono presenti degli impiegati Amgen.</p>	
---	--	--

Rapporto costo/efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Variabile ○ Non studi inclusi 	<p>In uno studio di costo-efficacia USA che ha usato i risultati degli studi registrativi per ognuno dei 2 farmaci, il costo totale di eltrombopag era stimato pari a \$ 66560, mentre quello di romiplostin pari a \$91039, inclusivo dell'assistenza per gli eventi avversi nel corso di 26 settimane. Eltrombopag si dimostrava superiore a romiplostin nel modello in quanto meno costoso e più efficace in termini di eventi di sanguinamento risparmiati [Tremblay et al. 2018]. In un modello UK, eltrombopag si dimostrava anche in questo caso superiore a romiplostin; tuttavia in questo caso, risultava ugualmente efficace ma meno costoso [Allen et al. 2016].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremblay G, Dolph M, Bhor M, Said Q, Elliott B, Briggs A. Cost-consequence model comparing eltrombopag versus romiplostin for adult patients with chronic immune thrombocytopenia. Clinicoecon Outcomes Res. 2018;10:705-713. • Allen R, Bryden P, Grotzinger KM, Stapelkamp C, Woods B. Cost-effectiveness of eltrombopag versus romiplostin for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in England and Wales. Value Health. 2016;19(5):614-622. 	

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

PRIORITY	GIUDIZIO						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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	Moderati risparmi	Elevati 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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 trombocitopenia immune di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi e candidati a TPO mimetici il panel suggerisce il trattamento con eltrombopag o romiplostim (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

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

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

QUESITO 8

Quesito: TPO mimetici confrontati con splenectomia per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari

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	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
risposta entro 1 mese												
20 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	448/682 (65.7%)	3342/3855 (86.7%)	Non stimabile ^e		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
risposta duratura												
4 2,9,12,19	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	225/356 (63.2%)	79/149 (53.0%)	Non stimabile ^f		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
remissione												
6 1,6,8,10,20,21	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Serio ^g	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	0/0	0/0	Non stimabile ^h		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
emorragia maggiore												
15 2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,19	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	20/575 (3.5%)	72/1566 (4.6%)	Non stimabile ⁱ		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
riduzione o sospensione del cortisone-non riportato												
0							0/0	0/0	Non stimabile		-	CRITICO
infezioni												
11 2,3,5,6,7,8,10,11,12,13,14	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	17/247 (6.9%)	167/1677 (10.0%)	Non stimabile ^j		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

QOL

Valutazione della certezza							Ne di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPO mimetici	splenectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3 ^{9,13,19}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Serio ^k	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.				 MOLTO BASSA	CRITICO

complicanze perioperatorie della splenectomia

9 ^{1,2,3,5,6,8,10,14,21}	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Serio ^g	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	0/0	630/4922 (12.8%)	Non stimabile ^l		 MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------------------------	-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	------------------	----------------------------	--	--	---------

trombosi

16 ^{2,3,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,16,17,18,19}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	0/0	0/0	Non stimabile ^m		 MOLTO BASSA	CRITICO
--	-----------------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----	----------------------------	--	--	---------

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

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

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 la splenectomia e i TPO-RA

d. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra splenectomia e TPO-RA (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)

e. Risposta a 1 mese: TPO-RA 8 RCT, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 65% (95% CI 57-73%) [range degli studi tra 49% e 95%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 articoli; stima combinata da modello a effetti casuali: 86% (95% CI 85% and 87%) [range degli studi tra 76% e 95%]

f. Risposta duratura: TPO-RA: 2 RCTs, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 66% (95% CI 32-89%) [range degli studi tra 42% e 92%]; Splenectomia: 1 studio retrospettivo; stima combinata da modello a effetti casuali: 53% (95% 45-61%)

g. Non è disponibile la stima dell'effetto per TPO-RA

h. Remissione: TPO-RA: nessuno studio; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi: stima combinata da modello a effetti casuali: 73% (95% CI 65-80%) [range degli studi da 58% a 89%]

i. Emorragia maggiore: TPO-RA: 6 RCT con range da 2% a 7%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 1% a 16%

j. Infezioni: TPO-RA: 3 RCT con range da 0% a 17%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 5% a 20%

k. Non è disponibile la stima dell'effetto per splenectomia

l. Complicanze operatorie: TPO-RA: non applicabile; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 8 studi retrospettivi con range da 1% a 28%

m. Trombosi: TPO-RA: 7 RCT, 1 open-label; range da 0% a 7%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 1% a 4%

Riferimenti

1. 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.
2. Wang, T., Xu, M., Ji, L., Yang, R.. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Eur J Haematol*; 2006.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*; 2010.
10. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2017.
11. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N.. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 2007.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N.. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*; 2006.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

DOMANDA

E' preferibile utilizzare i TPO mimetici o la splenectomia per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari?	
POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari
INTERVENTO:	TPO mimetici
CONFRONTO:	splenectomia
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. Con lo sviluppo di nuovi trattamenti per l'ITP come i TPO-RA, il ruolo e la tempistica della splenectomia devono essere ridefiniti. Non ci sono studi randomizzati che confrontino la splenectomia con i TPO-RA e non è noto se uno dei due trattamenti sia migliore dell'altro relativamente a importanti patient-related outcomes.
CONFLITTO DI INTERESSI:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischi o con splenectomia	Differenza tra rischi con TPO mimetici
risposta entro 1 mese	4537 (20 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,2,20,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^e	Popolazione in studio 867 per 1.000	867 meno per 1.000 (867 meno a 867 meno)
risposta duratura	505 (4 studi osservazionali) ^{12,19,2,9,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^f	Popolazione in studio 530 per 1.000	530 meno per 1.000 (530 meno a 530 meno)

I pazienti rispondono a entrambi i trattamenti e basandosi sui dati è difficile determinare quale dei due sia migliore.

	remissione	0 (6 studi osservazionali) ^{1,10,20,21,6,8,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,} d,g	Non stimabile ^h	Popolazione in studio	0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
	emorragia maggiore	2141 (15 studi osservazionali) ^{10,11,12,13,14,15,16,19,2,3,5, 6,7,8,9,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,} d	Non stimabile ⁱ	Popolazione in studio	46 per 1.000	46 meno per 1.000 (46 meno a 46 meno)
	infezioni	1924 (11 studi osservazionali) ^{10,11,12,13,14,2,3,5,6,7,8,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,} d	Non stimabile ^j	Popolazione in studio	100 per 1.000	100 meno per 1.000 (100 meno a 100 meno)
	QOL	0 (3 studi osservazionali) ^{13,19,9,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,} k	-	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 FACTh6 alla settimana 26 erano significativamente migliorati rispetto al basale.
complicanze perioperatorie della splenectomia	4922 (9 studi osservazionali) ^{1,10,14,21,3,5,6,8,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,d,g}	Non stimabile ^l	Popolazione in studio 128 per 1.000 128 meno per 1.000 (128 meno a 128 meno)
trombosi	0 (16 studi osservazionali) ^{10,12,13,14,15,16,17,18,19,2,3,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^m	Popolazione in studio 0 per 1.000 0 meno per 1.000 (0 meno a

1. 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.
2. Wang, T., Xu, M., Ji, L., Yang, R.. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Eur J Haematol*; 2006.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Gonzalez-Porras, J. R. Escalante, F, Pardal, E, . Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrsold patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2013.
7. 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.
8. 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.
9. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*; 2010.
10. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2017.
11. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N.. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 2007.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N.. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*; 2006.

16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
- a. Risposta a 1 mese: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 studi retrospettivi; TPO-RA: 8 RCT, 1 open-label; Risposta duratura: Splenectomia: 1 studio retrospettivo; TPO-RA: 2 RCT, 1 open-label; Remissione: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi; TPO-RA: nessuno studio; Emorragia maggiore: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 6 RCT, 1 open-label; Infezioni: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 3 RCT; Trombosi: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 7 RCT, 1 open-label; Complicanze operatorie: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 8 studi retrospettivi; TPO-RA: Non applicabile; QOL: Splenectomia: Nessuno studio; TPO-RA: 3 RCT
 - b. Non sono disponibili clinical trials che confrontino direttamente la splenectomia e i TPO-RA
 - c. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra splenectomia e TPO-RA (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
 - d. 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
 - e. Risposta a 1 mese: TPO-RA 8 RCT, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 65% (95% CI 57-73%) [range degli studi tra 49% e 95%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 articoli; stima combinata da modello a effetti casuali: 86% (95% CI 85% and 87%) [range degli studi tra 76% e 95%]
 - f. Risposta duratura: TPO-RA: 2 RCTs, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 66% (95% CI 32-89%) [range degli studi tra 42% e 92%]; Splenectomia: 1 studio retrospettivo; stima combinata da modello a effetti casuali: 53% (95% CI 45-61%)
 - g. Non è disponibile la stima dell'effetto per TPO-RA

- h. Remissione: TPO-RA: nessuno studio; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi: stima combinata da modello a effetti casuali: 73% (95% CI 65-80%) [range degli studi da 58% a 89%]
- i. Emorragia maggiore: TPO-RA: 6 RCT con range da 2% a 7%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 1% a 16%
- j. Infezioni: TPO-RA: 3 RCT con range da 0% a 17%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 5% a 20%
- k. Non è disponibile la stima dell'effetto per splenectomia
- l. Complicanze operatorie: TPO-RA: non applicabile; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 8 studi retrospettivi con range da 1% a 28%
- m. Trombosi: TPO-RA: 7 RCT, 1 open-label; range da 0% a 7%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 1% a 4%

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio [Tastaldi et al], che riporta i seguenti risultati:

- Tipo di studio: retrospettivo, singolo braccio
- Popolazione: pazienti adulti con ITP refrattari, dipendenti o ricaduti dopo trattamento con steroide
- Intervento: Splenectomia laparoscopica
- risposta a 1 mese: 99/109 (90.8%)
- complicanze perioperatorie: 8/109 (7.3%)
- risposta duratura, remissione, emorragia maggiore, infezioni, qualità di vita: non riportati

Poichè i risultati dello studio ricadono all'interno del range degli studi già riportati nella tabella "summary of findings" (SOF), considerando la limitata numerosità dello studio in questione rispetto alla somma degli studi già riportati nella tabella SOF, trattandosi di un confronto indiretto, non si ritiene necessario aggiornare la stima combinata relativa ai singoli outcomes in quanto non modificherebbe la stima dell'effetto o il livello di evidenza.

- Tastaldi L, Krpata DM, Prabhu AS, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort. *Surg Endosc.* 2019;33(2):475-485. doi:10.1007/s00464-018-6321-y

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio comparativo [Felix et al], pubblicato come abstract:

Tipo di studio: confronto indiretto di 3 coorti di pazienti trattati nell'ambito di RCT per Eltrombopag (84 pazienti dallo studio RAISE), studi prospettici per Rituximab (60 pazienti dallo studio di fase 2 di Godeau et al.), studi retrospettivi per splenectomia (223 pazienti dallo studio di Vianelli et al.)

Popolazione: pazienti adulti in 2° linea di trattamento per ITP

Interventi considerati: Eltrombopag, Rituximab, splenectomia

Outcome: dopo controllo delle covariate, è risultato che l'odds di risposta (definita come Plt >50.000/mmc a tempistica non definita) era maggiore per Eltrombopag rispetto a Rituximab (OR = 4.6; 95% CI: 1.9 - 10.0), non significativamente maggiore a splenectomia (OR = 2.8; 95% CI: 0.7 to 11.1).

- Felix, J., V. Andreozzi, and B. Vandewalle. "PB2247 ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ELTROMBOPAG RELATIVE TO RITUXIMAB OR SPLENECTOMY IN SECOND LINE TREATMENT FOR CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA." *HemaSphere* 3.S1 (2019): 1006.

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certe zza delle prov e (GRADE)	Effett o relati vo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		
	Rischio con splenectomi a	Differenza tra rischi con TPO mimetici					
	risposta entro 1 mese	4537 (20 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○ ○○ MOLT O BASSA ^b , c,d	Non stima bile ^e	Popolazione in studio		
					867 per 1.000	867 meno per 1.000 (867 meno a 867 meno)	
	risposta duratura	505 (4 studi osservazionali) ^{12,19,2,9,a}	⊕○ ○○ MOLT O BASSA ^b , c,d	Non stima bile ^f	Popolazione in studio		
					530 per 1.000	530 meno per 1.000 (530 meno a 530 meno)	
	remissione	0 (6 studi osservazionali) ^{1,10,20,21,6,8,a}	⊕○ ○○ MOLT O BASSA ^b , c,d,g	Non stima bile ^h	Popolazione in studio		
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)		
				Popolazione in studio			

I dati a lungo termine sui TPO-RA non sono disponibili; il rischio nel corso del tempo non è disponibile per entrambi i trattamenti; le complicazioni operatorie sono applicabili solo per la splenectomia; forse la splenectomia (comparatore) ha più complicanze. Il consenso non è stato raggiunto e il panel ha deciso di lasciare il giudizio di questo dominio non compilato.

emorragia maggiore	2141 (15 studi osservazionali) ^{10,11,12,13,14,15,16,19,2,3,5,6,7,8,9,a}	⊕○ ○ ○ MOLT O BASSA ^b ,c,d	Non stimabile ⁱ	46 per 1.000	46 meno per 1.000 (46 meno a 46 meno)
infezioni	1924 (11 studi osservazionali) ^{10,11,12,13,14,2,3,5,6,7,8,a}	⊕○ ○ ○ MOLT O BASSA ^b ,c,d	Non stimabile ^j	Popolazione in studio	
				100 per 1.000	100 meno per 1.000 (100 meno a 100 meno)
QOL	0 (3 studi osservazionali) ^{13,19,9,a}	⊕○ ○ ○ MOLT O BASSA ^b ,c,k	-	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.	
complicanze perioperatorie della splenectomia	4922 (9 studi osservazionali) ^{1,10,14,2,21,3,5,6,8,a}	⊕○ ○ ○ MOLT O BASSA ^b ,c,d,g	Non stimabile ^l	Popolazione in studio	
				128 per 1.000	128 meno per 1.000 (128 meno a 128 meno)
trombosi	0 (16 studi)	⊕○ ○ ○ MOLT	Non stimabile ^m	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000

osservazionali) ^{10,12,13,14,15,16,17,18,19,2,3,5,6,7,8,9,a}	O BASSA ^b , ^c			(0 meno a 0 meno)
---	---	--	--	-------------------

1. 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.
2. Wang, T., Xu, M., Ji, L., Yang, R.. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Eur J Haematol*; 2006.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*; 2010.
10. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2017.
11. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N.. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 2007.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N.. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*; 2006.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
- a. Risposta a 1 mese: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 studi retrospettivi; TPO-RA: 8 RCT, 1 open-label; Risposta duratura: Splenectomia: 1 studio retrospettivo; TPO-RA: 2 RCT, 1 open-label; Remissione: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi; TPO-RA: nessuno studio; Emorragia maggiore: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 6 RCT, 1 open-label; Infezioni: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 3 RCT; Trombosi: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; TPO-RA: 7 RCT, 1 open-label; Complicanze operatorie: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 8 studi retrospettivi; TPO-RA: Non applicabile; QOL: Splenectomia: Nessuno studio; TPO-RA: 3 RCT
 - b. Non sono disponibili clinical trials che confrontino direttamente la splenectomia e i TPO-RA
 - c. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra splenectomia e TPO-RA (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
 - d. 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
 - e. Risposta a 1 mese: TPO-RA 8 RCT, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 65% (95% CI 57-73%) [range degli studi tra 49% e 95%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 articoli; stima combinata da modello a effetti casuali: 86% (95% CI 85% and 87%) [range degli studi tra 76% e 95%]
 - f. Risposta duratura: TPO-RA: 2 RCTs, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 66% (95% CI 32-89%) [range degli studi tra 42% e 92%]; Splenectomia: 1 studio retrospettivo; stima combinata da modello a effetti casuali: 53% (95% 45-61%)
 - g. Non è disponibile la stima dell'effetto per TPO-RA

- h. Remissione: TPO-RA: nessuno studio; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi: stima combinata da modello a effetti casuali: 73% (95% CI 65-80%) [range degli studi da 58% a 89%]
- i. Emorragia maggiore: TPO-RA: 6 RCT con range da 2% a 7%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 1% a 16%
- j. Infezioni: TPO-RA: 3 RCT con range da 0% a 17%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 5% a 20%
- k. Non è disponibile la stima dell'effetto per splenectomia
- l. Complicanze operatorie: TPO-RA: non applicabile; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 8 studi retrospettivi con range da 1% a 28%
- m. Trombosi: TPO-RA: 7 RCT, 1 open-label; range da 0% a 7%; Splenectomia: 8 studi retrospettivi con range da 1% a 4%

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio [Tastaldi et al], che riporta i seguenti risultati:

- Tipo di studio: retrospettivo, singolo braccio
- Popolazione: pazienti adulti con ITP refrattari, dipendenti o ricaduti dopo trattamento con steroide
- Intervento: Splenectomia laparoscopica
- risposta a 1 mese: 99/109 (90.8%)
- complicanze perioperatorie: 8/109 (7.3%)
- risposta duratura, remissione, emorragia maggiore, infezioni, qualità di vita: non riportati

Poiché i risultati dello studio ricadono all'interno del range degli studi già riportati nella tabella "summary of findings" (SOF), considerando la limitata numerosità dello studio in questione rispetto alla somma degli studi già riportati nella tabella SOF, trattandosi di un confronto indiretto, non si ritiene necessario aggiornare la stima combinata relativa ai singoli outcomes in quanto non modificherebbe la stima dell'effetto o il livello di evidenza.

- Tastaldi L, Krpata DM, Prabhu AS, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort. *Surg Endosc.* 2019;33(2):475-485. doi:10.1007/s00464-018-6321-y

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio comparativo [Felix et al], pubblicato come abstract:

Tipo di studio: confronto indiretto di 3 coorti di pazienti trattati nell'ambito di RCT per Eltrombopag (84 pazienti dallo studio RAISE), studi prospettici per Rituximab (60 pazienti dallo studio di fase 2 di Godeau et al.), studi retrospettivi per splenectomia (223 pazienti dallo studio di Vianelli et al.)

Popolazione: pazienti adulti in 2° linea di trattamento per ITP

Interventi considerati: Eltrombopag, Rituximab, splenectomia

Outcome: dopo controllo delle covariate, è risultato che l'odds di risposta (definita come Plt >50.000/mm³ a tempistica non definita) era maggiore per Eltrombopag rispetto a Rituximab (OR = 4.6; 95% CI: 1.9 - 10.0), non significativamente maggiore a splenectomia (OR = 2.8; 95% CI: 0.7 to 11.1).

- Felix, J., V. Andreozzi, and B. Vandewalle. "PB2247 ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ELTROMBOPAG RELATIVE TO RITUXIMAB OR SPLENECTOMY IN SECOND LINE TREATMENT FOR CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA." *HemaSphere* 3.S1 (2019): 1006.

Certezza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">● Molto basso○ Basso○ Moderato○ Alto○ Nessuno studio incluso		

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">● Importanti incertezze o variabilità○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità○ Nessuna importante incertezza o variabilità		

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ● Variabile ○ Non noto 		<p>Non può essere determinato dal momento che gli effetti indesiderabili variano o non possono essere determinati con certezza.</p>
--	--	---

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi trascurabili ○ Moderato risparmio ○ Elevato risparmio ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Dose di Eltrombopag variabile tra 25 e 75 mg per 30 giorni. Costo variabile da 1224 a 3671.9 euro.</p> <p>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 6090.1 euro.</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p> <p>Splenectomia: costo medio ospedaliero: 12526 euro (cambio euro/dollaro 0.87, da Hamlet, Annals of Surgery 2012)</p>	<p>I TPO-RA sono più costosi dal momento che si tratta di una spesa continuativa.</p>

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
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		L'accettabilità di una terapia a lungo termine come i TPO-RA nei confronti di un trattamento chirurgico può variare.

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		Il Romiplostim richiede una somministrazione ospedaliera mentre ci sono delle limitazioni alla dieta con Eltrombopag.

SINTESI DELLE DECISIONI

PRIORITY	GIUDIZIO						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 trombocitopenia immune di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel suggerisce il trattamento con TPO mimetici o la splenectomia (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

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.

Priorità per la ricerca

QUESITO 9

Quesito: Rituximab confrontato con splenectomia per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari

Valutazione della certezza							Ne di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	rituximab	splenectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
risposta entro 1 mese												
16 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	314/506 (62.1%)	3342/3855 (86.7%)	Non stimabile ^e		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
risposta duratura												
4 1,7,8,13	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Serio ^f	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	80/203 (39.4%)	79/149 (53.0%)	Non stimabile ^g		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
remissione												
11 2,3,4,6,7,8,9,11,13,17,18	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	134/571 (23.5%)	1017/1479 (68.8%)	Non stimabile ^h		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
remissione-coorte rituximab vs splenectomia												
2 19,20	Studi osservazionali ^a	Serio ⁱ	Non serio	Serio ^j	Non serio	Nessuna	Studio Moulis: Splenect. n=62; RTX n=43; RC a 12 mesi 88% splenect.; 59% RTX (p=.001); OR adjusted con propensity score a 12 mesi = 4.4 (95% CI 1.7, 11.8) [splenect. vs RTX]. Chater 2016: Splenect. n=66 (LS=29, OS=37); RTX n=30; RC a 30 mesi 93% LS splenect.; 87% OS splenect.; 30% RTX (p=.0001); OR adjusted a 30 mesi = 10.5 (95% CI 3.9, 28.6) [splenect. vs RTX]			⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
emorragia maggiore												
12 1,2,4,5,7,8,9,10,11,12,14,16	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	10/449 (2.2%)	72/1526 (4.7%)	Non stimabile ^k		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
riduzione o sospensione del cortisone-non riportato												

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	rituximab	splenectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
0							0/0	0/0	Non stimabile		-	CRITICO

infezioni

14 1,2,4,5,7,8,9,10,11,12,13,14,16,17	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	21/566 (3.7%)	167/1677 (10.0%)	Non stimabile ^l		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------	------------------	----------------------------	--	---------------------	---------

QOL-non riportata

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

complicanze perioperatorie della splenectomia

9 ^{1,2,3,9,11,12,14,16,18}	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Serio ⁿ	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	0/0	630/4922 (12.8%)	Non stimabile ^o		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-------------------------------------	-----------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	------------------	----------------------------	--	---------------------	---------

trombosi

10 ^{1,2,5,8,9,10,11,12,14,16}	Studi osservazionali ^a	Serio ^b	Non serio	Serio ^c	Serio ^d	Nessuna	2/93 (2.2%)	36/1526 (2.4%)	Non stimabile ^p		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-------------	----------------	----------------------------	--	---------------------	---------

infezioni-coorte rituximab vs splenectomia

2 ^{19,20}	Studi osservazionali	Serio ⁱ	Non serio	Non serio	Non serio	Nessuna	5/65 (7.7%)	8/120 (6.7%)	Non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	----------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	---------	-------------	--------------	---------------	--	---------------------	---------

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

a. Risposta a 1 mese: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 studi retrospettivi; Rituximab: 5 studi retrospettivi; Risposta duratura: Splenectomia: 1 studio retrospettivo; Rituximab: 3 studi prospettivi; Remissione: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi; Rituximab: 5 studi prospettivi; Emorragia maggiore: Splenectomia: 6 studi retrospettivi; Rituximab: 3 studi prospettivi; Infezione: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; Rituximab: 6 studi prospettivi; Trombosi: Splenectomia: 7 studi retrospettivi; Rituximab: 2 studi prospettivi; Complicanze operatorie: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 3 studi retrospettivi; Rituximab: Non applicabile.

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 splenectomia e rituximab

- d. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra splenectomia e Rituximab (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
- e. Risposta a 1 mese: Rituximab; stima combinata da modello a effetti casuali: 62% (95% CI 58-66%) [range degli studi da 51% a 73%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 articoli; stima combinata da modello a effetti casuali: 86% (95% CI 85% and 87%) [range degli studi tra 76% e 95%].
- f. Non è disponibile la stima dell'effetto per splenectomia
- g. Risposta duratura: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 39% (95% CI 32-47%) [range degli studi da 32% a 44%]; Splenectomia: in 1 studio 53%
- h. Remissione: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 25% (95% 16-37%) [range degli studies da 8% a 40%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi: stima combinata da modello a effetti casuali: 73% (95% CI 65-80%) [range degli studi da 58% a 89%]
- i. Studi di coorte; possibili differenze tra le popolazioni che hanno ricevuto splenectomia o Rituximab: 1 studio con aggiustamento tramite propensity score, nessuno studio randomizzato
- j. Outcome a 30 mesi per 1 studio
- k. Emorragia maggiore: Rituximab: range degli studi da 1% a 7%
- l. Infezioni: Rituximab: range degli studi da 0% a 40%
- m. 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.
- n. Non è disponibile la stima dell'effetto per Rituximab
- o. Complicanze operatorie: Rituximab: non applicabile. Splenectomia: 12% da 1 revisione sistematica.
- p. Trombosi: Rituximab: range degli studi da 0% a 4%

Riferimenti

1. 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.
2. Gonzalez-Porras, J. R. Escalante, F, Pardal, E. . Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrsold patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2013.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
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. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*; 2017.
10. 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.
11. 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.
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. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Moulis, G., Sailler, 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.
20. Chater, C., Terriou, L., Duhamel, A.. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment?. *Ann Surg*; 2016.

DOMANDA

E' preferibile utilizzare rituximab o la splenectomia per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari?	
POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari
INTERVENTO:	rituximab
CONFRONTO:	splenectomia
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta entro 1 mese; risposta duratura; remissione; remissione-coorte rituximab vs splenectomia; emorragia maggiore; riduzione o sospensione del cortisone-non riportato; infezioni; QOL-non riportata; complicanze perioperatorie della splenectomia; trombosi; infezioni-coorte rituximab vs splenectomia;
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. Con lo sviluppo di nuovi trattamenti per l'ITP come il Rituximab, il ruolo e la tempistica della splenectomia devono essere ridefiniti. Non ci sono studi randomizzati che confrontino la splenectomia con il Rituximab e non è noto se uno dei due trattamenti sia migliore dell'altro relativamente a importanti patient-related outcomes.
CONFLITTO DI INTERESSI:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Minimi ○ Modesti ● Moderati ○ Grandi ○ Variabili ○ Non noto 	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		<p>La splenectomia ha effetti desiderati moderati se confrontata con Rituximab.</p>			
					Rischio con splenectomia	Differenza tra rischi con rituximab				
	risposta entro 1 mese	4361 (16 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,2,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^e	Popolazione in studio					
	867 per 1.000	867 meno per 1.000 (867 meno a 867 meno)								
	risposta duratura	352 (4 studi osservazionali) ^{1,13,7,8,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d,f}	Non stimabile ^g	Popolazione in studio					
	530 per 1.000	530 meno per 1.000 (530 meno a 530 meno)								
	remissione	2050 (11 studi osservazionali) ^{11,13,17,18,2,3,4,6,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^h	Popolazione in studio					
	688 per 1.000	688 meno per 1.000 (688 meno a 688 meno)								

remissione-coorte rituximab vs splenectomia	0 (2 studi osservazionali) ^{19,20,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{i,j}	-	Studio Moulis: Splenect. n=62; RTX n=43; RC a 12 mesi 88% splenect.; 59% RTX (p=.001); OR adjusted con propensity score a 12 mesi = 4.4 (95% CI 1.7, 11.8) [splenect. vs RTX]. Chater 2016: Splenect. n=66 (LS=29, OS=37); RTX n=30; RC a 30 mesi 93% LS splenect.; 87% OS splenect.; 30% RTX (p=.0001); OR adjusted a 30 mesi = 10.5 (95% CI 3.9, 28.6) [splenect. vs RTX]	
emorragia maggiore	1975 (12 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,14,16,2,4,5,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^k	Popolazione in studio	
				47 per 1.000	47 meno per 1.000 (47 meno a 47 meno)
infezioni	2243 (14 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,16,17,2,4,5,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^l	Popolazione in studio	
				100 per 1.000	100 meno per 1.000 (100 meno a 100 meno)
complicanze perioperatorie della splenectomia	4922 (9 studi osservazionali) ^{1,11,12,14,16,18,2,3,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d,m}	Non stimabile ⁿ	Popolazione in studio	
				128 per 1.000	128 meno per 1.000 (128 meno a 128 meno)
trombosi	1619 (10 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,14,16,2,5,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^o	Popolazione in studio	
				24 per 1.000	24 meno per 1.000 (24 meno)

					a 24 meno)
infezioni- coorte rituximab vs splenectomia	185 (2 studi osservazionali) ^{19,20}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^J	Non stimabile	Popolazione in studio	
				67 per 1.000	67 meno per 1.000 (67 meno a 67 meno)
<ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. Gonzalez-Porras, J. R. Escalante, F, Pardal, E, . Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrsoled patients with immune thrombocytopenia. Eur J Haematol; 2013. 3. 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. 4. 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. 5. 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. 6. 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. 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. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. Eur J Haematol; 2017. 10. 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. 11. 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. 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. 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. 					

14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Chater, C., Terriou, L., Duhamel, A.. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment?. Ann Surg; 2016.
- a. Risposta a 1 mese: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 studi retrospettivi; Rituximab: 5 studi retrospettivi; Risposta duratura: Splenectomia: 1 studio retrospettivo; Rituximab: 3 studi prospettici; Remissione: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi; Rituximab: 5 studi prospettici; Emorragia maggiore: Splenectomia: 6 studi retrospettivi; Rituximab: 3 studi prospettici; Infezione: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; Rituximab: 6 studi prospettici; Trombosi: Splenectomia: 7 studi retrospettivi; Rituximab: 2 studi prospettici; Complicanze operatorie: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 3 studi retrospettivi; Rituximab: Non applicabile.
 - b. Non sono disponibili clinical trials che confrontino direttamente splenectomia e rituximab
 - c. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra splenectomia e Rituximab (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
 - d. 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
 - e. Risposta a 1 mese: Rituximab; stima combinata da modello a effetti casuali: 62% (95% CI 58-66%) [range degli studi da 51% a 73%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 articoli; stima combinata da modello a effetti casuali: 86% (95% CI 85% and 87%) [range degli studi tra 76% e 95%].
 - f. Non è disponibile la stima dell'effetto per splenectomia
 - g. Risposta duratura: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 39% (95% CI 32-47%) [range degli studi da 32% a 44%]; Splenectomia: in 1 studio 53%
 - h. Remissione: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 25% (95% 16-37%) [range degli studies da 8% a 40%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi: stima combinata da modello a effetti casuali: 73% (95% CI 65-80%) [range degli studi da 58% a 89%]
 - i. Outcome a 30 mesi per 1 studio
 - j. Studi di coorte; possibili differenze tra le popolazioni che hanno ricevuto splenectomia o Rituximab: 1 studio con aggiustamento tramite propensity score, nessuno studio randomizzato
 - k. Emorragia maggiore: Rituximab: range degli studi da 1% a 7%
 - l. Infezioni: Rituximab: range degli studi da 0% a 40%
 - m. Non è disponibile la stima dell'effetto per Rituximab
 - n. Complicanze operatorie: Rituximab: non applicabile. Splenectomia: 12% da 1 revisione sistematica.

o. Trombosi: Rituximab: range degli studi da 0% a 4%

Sono stati pubblicati sotto forma di abstract [Tjonnfjord E, et al.], i risultati a lungo termine dello studio RITP [Ghanima et al.]: i risultati sono disponibili per 90/109 pazienti originariamente inclusi nello studio RITP (follow-up mediano 72 mesi) tramite una valutazione retrospettiva; 13 pazienti nel braccio Rituximab e 22 nel braccio placebo sono stati sottoposti a splenectomia, con un trend per un maggior intervallo alla splenectomia nel braccio Rituximab (p=0.11). La durata media della risposta era 8.2 mesi (5.2-16.7) dopo risposta e 17 mesi (8-34) dopo CR nel braccio Rituximab, e 1.8 (1.3-3.7) e 11 mesi (4.5-NR), rispettivamente, nel braccio placebo. La differenza nella durata della risposta non era statisticamente significativa (p=0.09).

- Tjonnfjord E, Holme PA, Darne B, Khelif A, Waage A, Ghanima W. Extended follow up of patients treated in the rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia-the ritp study. *Hemasphere*. 2018;2:282-3.

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio [Tastaldi et al], che riporta i seguenti risultati:

- Tipo di studio: retrospettivo, singolo braccio
- Popolazione: pazienti adulti con ITP refrattari, dipendenti o ricaduti dopo trattamento con steroide
- Intervento: Splenectomia laparoscopica
- risposta a 1 mese: 99/109 (90.8%)
- complicanze perioperatorie: 8/109 (7.3%)
- risposta duratura, remissione, emorragia maggiore, infezioni, qualità di vita: non riportati

Poichè i risultati dello studio ricadono all'interno del range degli studi già riportati nella tabella "summary of findings" (SOF), considerando la limitata numerosità dello studio in questione rispetto alla somma degli studi già riportati nella tabella SOF, trattandosi di un confronto indiretto, non si ritiene necessario aggiornare la stima combinata relativa ai singoli outcomes in quanto non modificherebbe la stima dell'effetto o il livello di evidenza.

- Tastaldi L, Krpata DM, Prabhu AS, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort. *Surg Endosc*. 2019;33(2):475-485. doi:10.1007/s00464-018-6321-y

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio comparativo [Felix et al], pubblicato come abstract:

Tipo di studio: confronto indiretto di 3 coorti di pazienti trattati nell'ambito di RCT per Eltrombopag (84 pazienti dallo studio RAISE), studi prospettici per Rituximab (60 pazienti dallo studio di fase 2 di Godeau et al.), studi retrospettivi per splenectomia (223 pazienti dallo studio di Vianelli et al.)

Popolazione: pazienti adulti in 2° linea di trattamento per ITP

Interventi considerati: Eltrombopag, Rituximab, splenectomia

Outcome: dopo controllo delle covariate, è risultato che l'odds di risposta (definita come Plt >50.000/mm³ a tempistica non definita) era maggiore per Eltrombopag rispetto a Rituximab (OR = 4.6; 95%CI: 1.9 - 10.0), non significativamente maggiore a splenectomia (OR = 2.8; 95%CI: 0.7 to 11.1).

- Felix, J., V. Andreozzi, and B. Vandewalle. "PB2247 ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ELTROMBOPAG RELATIVE TO RITUXIMAB OR SPLENECTOMY IN SECOND LINE TREATMENT FOR CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA." *HemaSphere* 3.S1 (2019): 1006.

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Modesti ○ Minimi ○ Variabili ○ Non noto 	Esiti	Nº dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		La splenectomia ha effetti indesiderati moderati se confrontata con Rituximab.		
					Rischio con splenectomia	Differenza tra rischi con rituximab			
	risposta entro 1 mese	4361 (16 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,2,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^e	Popolazione in studio				
	867 per 1.000	867 meno per 1.000 (867 meno a 867 meno)							
	risposta duratura	352 (4 studi osservazionali) ^{1,13,7,8,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d,f}	Non stimabile ^g	Popolazione in studio				
	530 per 1.000	530 meno per 1.000 (530 meno a 530 meno)							
	remissione	2050 (11 studi osservazionali) ^{11,13,17,18,2,3,4,6,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^h	Popolazione in studio				
688 per 1.000	688 meno per 1.000 (688 meno a 688 meno)								

remissione-coorte rituximab vs splenectomia	0 (2 studi osservazionali) ^{19,20,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{i,j}	-	Studio Moulis: Splenect. n=62; RTX n=43; RC a 12 mesi 88% splenect.; 59% RTX (p=.001); OR adjusted con propensity score a 12 mesi = 4.4 (95% CI 1.7, 11.8) [splenect. vs RTX]. Chater 2016: Splenect. n=66 (LS=29, OS=37); RTX n=30; RC a 30 mesi 93% LS splenect.; 87% OS splenect.; 30% RTX (p=.0001); OR adjusted a 30 mesi = 10.5 (95% CI 3.9, 28.6) [splenect. vs RTX]
emorragia maggiore	1975 (12 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,14,16,2,4,5,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^k	Popolazione in studio
				47 per 1.000
infezioni	2243 (14 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,16,17,2,4,5,7,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^l	Popolazione in studio
				100 per 1.000
complicanze perioperatorie della splenectomia	4922 (9 studi osservazionali) ^{1,11,12,14,16,18,2,3,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d,m}	Non stimabile ⁿ	Popolazione in studio
				128 per 1.000
trombosi	1619 (10 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,14,16,2,5,8,9,a}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^o	Popolazione in studio
				24 per 1.000

					a 24 meno)
infezioni-coorte rituximab vs splenectomia	185 (2 studi osservazionali) ^{19,20}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^J	Non stimabile	Popolazione in studio	
				67 per 1.000	67 meno per 1.000 (67 meno a 67 meno)
<ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. Gonzalez-Porras, J. R. Escalante, F, Pardal, E, . Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrsoled patients with immune thrombocytopenia. Eur J Haematol; 2013. 3. 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. 4. 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. 5. 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. 6. 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. 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. Guan, Y., Wang, S., Xue, F.. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. Eur J Haematol; 2017. 10. 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. 11. 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. 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. 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. 					

14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Chater, C., Terriou, L., Duhamel, A.. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment?. Ann Surg; 2016.
- a. Risposta a 1 mese: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 studi retrospettivi; Rituximab: 5 studi retrospettivi; Risposta duratura: Splenectomia: 1 studio retrospettivo; Rituximab: 3 studi prospettici; Remissione: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi; Rituximab: 5 studi prospettici; Emorragia maggiore: Splenectomia: 6 studi retrospettivi; Rituximab: 3 studi prospettici; Infezione: Splenectomia: 8 studi retrospettivi; Rituximab: 6 studi prospettici; Trombosi: Splenectomia: 7 studi retrospettivi; Rituximab: 2 studi prospettici; Complicanze operatorie: Splenectomia: 1 revisione sistematica e 3 studi retrospettivi; Rituximab: Non applicabile.
 - b. Non sono disponibili clinical trials che confrontino direttamente splenectomia e rituximab
 - c. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra splenectomia e Rituximab (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
 - d. 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
 - e. Risposta a 1 mese: Rituximab; stima combinata da modello a effetti casuali: 62% (95% CI 58-66%) [range degli studi da 51% a 73%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 10 articoli; stima combinata da modello a effetti casuali: 86% (95% CI 85% and 87%) [range degli studi tra 76% e 95%].
 - f. Non è disponibile la stima dell'effetto per splenectomia
 - g. Risposta duratura: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 39% (95% CI 32-47%) [range degli studi da 32% a 44%]; Splenectomia: in 1 studio 53%
 - h. Remissione: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 25% (95% 16-37%) [range degli studies da 8% a 40%]; Splenectomia: 1 revisione sistematica e 5 studi retrospettivi: stima combinata da modello a effetti casuali: 73% (95% CI 65-80%) [range degli studi da 58% a 89%]
 - i. Outcome a 30 mesi per 1 studio
 - j. Studi di coorte; possibili differenze tra le popolazioni che hanno ricevuto splenectomia o Rituximab: 1 studio con aggiustamento tramite propensity score, nessuno studio randomizzato
 - k. Emorragia maggiore: Rituximab: range degli studi da 1% a 7%
 - l. Infezioni: Rituximab: range degli studi da 0% a 40%
 - m. Non è disponibile la stima dell'effetto per Rituximab
 - n. Complicanze operatorie: Rituximab: non applicabile. Splenectomia: 12% da 1 revisione sistematica.

o. Trombosi: Rituximab: range degli studi da 0% a 4%

Sono stati pubblicati sotto forma di abstract [Tjonnfjord E, et al.], i risultati a lungo termine dello studio RITP [Ghanima et al.]: i risultati sono disponibili per 90/109 pazienti originariamente inclusi nello studio RITP (follow-up mediano 72 mesi) tramite una valutazione retrospettiva; 13 pazienti nel braccio Rituximab e 22 nel braccio placebo sono stati sottoposti a splenectomia, con un trend per un maggior intervallo alla splenectomia nel braccio Rituximab ($p=0.11$). La durata media della risposta era 8.2 mesi (5.2-16.7) dopo risposta e 17 mesi (8-34) dopo CR nel braccio Rituximab, e 1.8 (1.3-3.7) e 11 mesi (4.5-NR), rispettivamente, nel braccio placebo. La differenza nella durata della risposta non era statisticamente significativa ($p=0.09$).

- Tjonnfjord E, Holme PA, Darne B, Khelif A, Waage A, Ghanima W. Extended follow up of patients treated in the rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia-the ritp study. *Hemasphere*. 2018;2:282-3.

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio [Tastaldi et al], che riporta i seguenti risultati:

- Tipo di studio: retrospettivo, singolo braccio
- Popolazione: pazienti adulti con ITP refrattari, dipendenti o ricaduti dopo trattamento con steroide
- Intervento: Splenectomia laparoscopica
- risposta a 1 mese: 99/109 (90.8%)
- complicanze perioperatorie: 8/109 (7.3%)
- risposta duratura, remissione, emorragia maggiore, infezioni, qualità di vita: non riportati

Poichè i risultati dello studio ricadono all'interno del range degli studi già riportati nella tabella "summary of findings" (SOF), considerando la limitata numerosità dello studio in questione rispetto alla somma degli studi già riportati nella tabella SOF, trattandosi di un confronto indiretto, non si ritiene necessario aggiornare la stima combinata relativa ai singoli outcomes in quanto non modificherebbe la stima dell'effetto o il livello di evidenza.

- Tastaldi L, Krpata DM, Prabhu AS, et al. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort. *Surg Endosc*. 2019;33(2):475-485. doi:10.1007/s00464-018-6321-y

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di un nuovo studio comparativo [Felix et al], pubblicato come abstract:

Tipo di studio: confronto indiretto di 3 coorti di pazienti trattati nell'ambito di RCT per Eltrombopag (84 pazienti dallo studio RAISE), studi prospettici per Rituximab (60 pazienti dallo studio di fase 2 di Godeau et al.), studi retrospettivi per splenectomia (223 pazienti dallo studio di Vianelli et al.)

Popolazione: pazienti adulti in 2° linea di trattamento per ITP

Interventi considerati: Eltrombopag, Rituximab, splenectomia

Outcome: dopo controllo delle covariate, è risultato che l'odds di risposta (definita come $Plt >50.000/mm^3$ a tempistica non definita) era maggiore per Eltrombopag rispetto a Rituximab (OR = 4.6; 95%CI: 1.9 - 10.0), non significativamente maggiore a splenectomia (OR = 2.8; 95%CI: 0.7 to 11.1).

- Felix, J., V. Andreozzi, and B. Vandewalle. "PB2247 ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ELTROMBOPAG RELATIVE TO RITUXIMAB OR SPLENECTOMY IN SECOND LINE TREATMENT FOR CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA." *HemaSphere* 3.S1 (2019): 1006.

Certezza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		<p>Ci sono solo studi osservazionali a 1 braccio e 2 studi retrospettivi che confrontano direttamente la splenectomia e il Rituximab.</p>
<p>Valori Esistono importanti incertezze o variabilità su come le persone valutano i risultati principali?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il comparatore ○ Probabilmente favorisce il comparatore ○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ● Variabile ○ Non noto 		<p>È variabile in base alle caratteristiche dei pazienti (durata ITP, età, sanguinamenti, etc.). Varia inoltre in base alle preferenze del paziente. Molti ritengono che la splenectomia non debba essere eseguita fino ad un anno dal 1° trattamento. La sequenzialità può essere rilevante: la splenectomia è un trattamento permanente e pertanto qualcuno suggerisce che si dovrebbe tentare prima un trattamento con Rituximab e poi, se non si ottiene la risposta desiderata, allora si potrà effettuare la splenectomia.</p>
--	--	--

Risorse richieste

Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi trascurabili ○ Moderati risparmi ○ Elevati risparmi ○ Variabile ○ Non noto 	<p>Rituximab 375 mg/m2 settimanale x 4 dosi assumendo sup. corporea di 1.8 mq: 5410.4 euro</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p> <p>Splenectomia: costo medio ospedaliero: 12526 euro (cambio euro/dollaro 0.87, da Hamlet, Annals of Surgery 2012)</p>	

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Rapporto costo/efficacia Il rapporto costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Equità Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
--	--	--

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

	GIUDIZIO						
PRIORITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non noto
EFFETTI DESIDERABILI	Minimo	Modesto	Moderato	Grande		Variabile	Non noto

	GIUDIZIO						
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	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Moderati risparmi	Elevati 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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non noto

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti adulti con trombocitopenia immune di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel suggerisce il trattamento con Rituximab piuttosto che la splenectomia (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa)

Giustificazione

Considerazioni per sottogruppi

La decisione sul trattamento dipende molto dalla fase dell'ITP (< o > 12 mesi dalla diagnosi)

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

QUESITO 10

Quesito: TPO mimetici confrontati con Rituximab per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari

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

risposta entro 1 mese

14 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14	Studi osservazionali ^a	Serio ⁱ	Non serio	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	448/682 (65.7%)	314/506 (62.1%)	Non stimabile ^b		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--	-----------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	----------------------------	--	---------------------	---------

risposta duratura

6 ^{2,6,8,12,13,14}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Non serio	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	225/356 (63.2%)	80/203 (39.4%)	Non stimabile ^c		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------------------	-----------------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	----------------------------	--	---------------------	---------

remissione

5 ^{1,12,13,14,15}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Serio ^l	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	0/0	134/571 (23.5%)	Non stimabile ^d		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	-----------------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----------------	----------------------------	--	---------------------	---------

emorragia maggiore

11 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,14}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Non serio	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	20/575 (3.5%)	10/449 (2.2%)	Non stimabile ^e		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
---------------------------------------	-----------------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------	---------------	----------------------------	--	---------------------	---------

riduzione o sospensione del cortisone-non riportato

									Non stimabile		-	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	--

infezioni

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ di studi	Progetto dello studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettività	Imprecisione	Altre considerazioni	TPO mimetici	Rituximab	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
9 ^{1,3,6,7,9,12,13,14,15}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Non serio	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	17/247 (6.9%)	21/566 (3.7%)	Non stimabile ^f		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

QOL

3 ^{2,8,9}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Serio ^m	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	0/0	0/0	Non stimabile ^g		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	-----------------------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	-----	-----	----------------------------	--	---------------------	---------

complicanze operatorie della splenectomia-non riportato

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

trombosi

10 ^{2,3,4,5,6,8,9,10,11,14}	Studi osservazionali ^a	Non serio	Non serio	Serio ^j	Serio ^k	Nessuna	15/606 (2.5%)	2/93 (2.2%)	Non stimabile ^h		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------------------------	-----------------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---------------	-------------	----------------------------	--	---------------------	---------

CI: Intervallo di Confidenza

Spiegazioni

a. Risposta a 1 mese: Rituximab: 5 studi prospettici; TPO-RA: 8 RCT, 1 open-label; Risposta duratura: Rituximab: 3 studi prospettici; TPO-RA: 2 RCT, 1 open-label; Remissione: Rituximab: 5 studi prospettici; TPO-RA: Nessuno studio; Emorragia maggiore: Rituximab: 4 studi prospettici; TPO-RA: 6 RCT, 1 open-label; Infezioni: Rituximab: 6 studi prospettici; TPO-RA: 3 RCT; Trombosi: Rituximab: 2 studi prospettici; TPO-RA: 7 RCTs 1 open-label; QOL: Rituximab: Nessuno studio; TPO-RA: 3 RCT

b. Risposta a 1 mese: TPO-RA 8 RCT, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 65% (95% CI 57-73%) [range degli studi tra 49% e 95%]; Rituximab; stima combinata da modello a effetti casuali: 62% (95% CI 58-66%) [range degli studi da 51% a 73%]

c. Risposta duratura: TPO-RA: 2 RCTs, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 66% (95% CI 32-89%) [range degli studi tra 42% e 92%]; Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 39% (95% CI 32-47%) [range degli studi da 32% a 44%].

d. Remissione: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 25% (95% 16-37%) [range degli studies da 8% a 40%]

e. Emorragia maggiore: TPO-RA: range da 2% a 5%; Rituximab: range degli studi da 1% a 7%

f. Infezioni: TPO-RA: range da 0% a 17%; Rituximab: range da 0% to 40%

g. 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.

h. Trombosi: TPO-RA: range da 0% a 7%; Rituximab: range da 0% a 4%

- i. Gli studi relativi a Rituximab sono osservazionali con rischio di bias di selezione e incertezza sulla misurazione degli outcomes
- j. Non sono disponibili trials clinici che confrontano direttamente Rituximab e TPO-RA.
- k. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra Rituximab e TPO-RA (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
- l. Non disponibili stime dell'effetto per TPO
- m. Non disponibili stime dell'effetto per Rituximab

Riferimenti

1. 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.
2. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*; 2010.
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. 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.
5. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N.. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*; 2006.
6. 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.
7. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N.. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*; 2007.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

DOMANDA

E' preferibile utilizzare i TPO mimetici o il Rituximab per pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari?	
POPOLAZIONE:	pazienti adulti affetti da ITP >3 mesi corticosteroidi-dipendenti o corticosteroidi-refrattari
INTERVENTO:	TPO mimetici
CONFRONTO:	Rituximab
OUTCOMES PRINCIPALI:	risposta entro 1 mese; risposta duratura; remissione; emorragia maggiore; riduzione o sospensione del cortisone-non riportato; infezioni; QOL; complicanze operatorie della splenectomia-non riportato; trombosi;
SETTING:	Studi inclusi: tutti gli RCT; tutti gli studi prospettici con almeno 50 pazienti (adulti).
PROSPETTIVA:	
CONTESTO:	Tra i nuovi trattamenti sviluppati per i pazienti con ITP steroide-refrattari o steroide-dipendenti, vi sono il Rituximab e gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA). Queste terapie sono molto differenti relativamente alla via di somministrazione e agli effetti collaterali. I TPO-RA richiedono un trattamento continuo con somministrazione giornaliera (eltrombopag) o settimanale (romiplostim) mentre il trattamento con Rituximab consta di sole 4 dosi settimanali per via endovenosa. Inoltre i profili di tossicità di questi trattamenti sono molto diversi. Poiché nessun trial randomizzato ha confrontato direttamente questi due approcci terapeutici, il beneficio di uno rispetto all'altro, relativamente a importanti patient-related outcomes, è ancora sconosciuto.
CONFLITTO DI INTERESSI:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	
				Rischio con Rituximab	Differenza tra rischi con TPO mimetici
risposta entro 1 mese	1188 (14 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,2,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^e	Popolazione in studio	
				621 per 1.000	621 meno per 1.000 (621 meno a 621 meno)
risposta duratura	559 (6 studi osservazionali) ^{12,13,14,3,4,6,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^f	Popolazione in studio	
				394 per 1.000	394 meno per 1.000 (394 meno a 394 meno)
remissione	571 (5 studi osservazionali) ^{1,12,13,14,15,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,g}	Non stimabile ^h	Popolazione in studio	
				235 per 1.000	235 meno per 1.000 (235 meno a 235 meno)
emorragia maggiore	1024 (11 studi osservazionali) ^{1,10,12,14,2,3,4,5,6,7,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ⁱ	Popolazione in studio	
				22 per 1.000	22 meno per 1.000 (22 meno)

Effetti desiderati moderati per TPO-RA nel confronto con Rituximab. Mancano alcuni dati a lungo termine per i TPO-RA. Si attribuisce un maggior peso all'esperienza del panel piuttosto che ai dati disponibili.

					a 22 meno)
infezioni	813 (9 studi osservazionali) ^{1,12,13,14,15,4,5,7,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^l	Popolazione in studio	
				37 per 1.000	37 meno per 1.000 (37 meno a 37 meno)
QOL	0 (3 studi osservazionali) ^{3,6,7,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,k}	Non stimabile ^l	Popolazione in studio	
				0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
trombosi	699 (10 studi osservazionali) ^{10,11,14,2,3,4,6,7,8,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^m	Popolazione in studio	
				22 per 1.000	22 meno per 1.000 (22 meno a 22 meno)

1. 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.
2. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N.. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med; 2006.
3. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med; 2010.
4. 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.
5. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N.. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med; 2007.
6. 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.

7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
- a. Risposta a 1 mese: Rituximab: 5 studi prospettici; TPO-RA: 8 RCT, 1 open-label; Risposta duratura: Rituximab: 3 studi prospettici; TPO-RA: 2 RCT, 1 open-label; Remissione: Rituximab: 5 studi prospettici; TPO-RA: Nessuno studio; Emorragia maggiore: Rituximab: 4 studi prospettici; TPO-RA: 6 RCT, 1 open-label; Infezioni: Rituximab: 6 studi prospettici ; TPO-RA: 3 RCT; Trombosi: Rituximab: 2 studi prospettici; TPO:-RA 7 RCTs 1 open-label; QOL: Rituximab: Nessuno studio; TPO-RA: 3 RCT
 - b. Non sono disponibili trials clinici che confrontano direttamente Rituximab e TPO-RA.
 - c. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra Rituximab e TPO-RA (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
 - d. Gli studi relativi a Rituximab sono osservazionali con rischio di bias di selezione e incertezza sulla misurazione degli outcomes
 - e. Risposta a 1 mese: TPO-RA 8 RCT, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 65% (95% CI 57-73%) [range degli studi tra 49% e 95%]; Rituximab; stima combinata da modello a effetti casuali: 62% (95% CI 58-66%) [range degli studi da 51% a 73%]
 - f. Risposta duratura: TPO-RA: 2 RCTs, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 66% (95% CI 32-89%) [range degli studi tra 42% e 92%]; Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 39% (95% CI 32-47%) [range degli studi da 32% a 44%].
 - g. Non disponibili stime dell'effetto per TPO
 - h. Remissione: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 25% (95% 16-37%) [range degli studies da 8% a 40%]

- i. Emorragia maggiore: TPO-RA: range da 2% a 5%; Rituximab: range degli studi da 1% a 7%
- j. Infezioni: TPO-RA: range da 0% a 17%; Rituximab: range da 0% to 40%
- k. Non disponibili stime dell'effetto per Rituximab
- l. 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 FACTh6 alla settimana 26 erano significativamente migliorati rispetto al basale.
- m. Trombosi: TPO-RA: range da 0% a 7%; Rituximab: range da 0% a 4%

Sono stati pubblicati sotto forma di abstract [Tjonnfjord E, et al.], i risultati a lungo termine dello studio RITP [Ghanima et al.]: i risultati sono disponibili per 90/109 pazienti originariamente inclusi nello studio RITP (follow-up mediano 72 mesi) tramite una valutazione retrospettiva; 13 pazienti nel braccio Rituximab e 22 nel braccio placebo sono stati sottoposti a splenectomia, con un trend per un maggior intervallo alla splenectomia nel braccio Rituximab (p=0.11). La durata media della risposta era 8.2 mesi (5.2-16.7) dopo risposta e 17 mesi (8-34) dopo CR nel braccio Rituximab, e 1.8 (1.3-3.7) e 11 mesi (4.5-NR), rispettivamente, nel braccio placebo. La differenza nella durata della risposta non era statisticamente significativa (p=0.09).

- Tjonnfjord E, Holme PA, Darne B, Khelif A, Waage A, Ghanima W. Extended follow up of patients treated in the rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia-the ritp study. *Hemasphere*. 2018;2:282-3.

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di 3 ulteriori studi:

1. Revisione sistematica relativa a RCT di trattamenti in pazienti adulti con ITP primaria refrattari o ricaduti dopo terapia di 1° linea che comprende una network meta-analysis [Yang et al. 2019]. La revisione sistematica raccoglie i dati di 13 RCT con intervento vs placebo; gli interventi sono: Eltrombopag in 6 RCT, Romiplostin in 3, Rituximab in 2, Avatrombopag in 1, Fostamatinib in 1. Gli outcome considerati sono: risposta globale (overall response - OR, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ al termine del trattamento); risposta precoce (early response - ER, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ a 2 settimane dall'inizio del trattamento); eventi avversi seri (di grado ≥ 3 secondo CTCAE v4.0). Relativamente ai trattamenti di interesse per il quesito posto:
 - OR: Romiplostin ed Eltrombopag sono superiori a Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 0.02, 95%CI:0.0-0.13; Rituximab vs Eltrombopag: RR 0.05, 95%CI: 0.01-0.23)
 - ER: Romiplostin ed Eltrombopag sono superiori a Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 0.01, 95%CI:0.0-0.21; Rituximab vs Eltrombopag: RR 0.02, 95%CI: 0.0-0.20)
 - AE: non differenze significative tra i trattamenti testati. La classificazione SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) ha indicato che il Rituximab ha il minor rischio di eventi avversi, mentre Romiplostin ed Eltrombopag sono associati ad un rischio moderato.

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. doi:10.1080/16078454.2019.1568659

2. Revisione sistematica relativa a RCT di trattamenti in pazienti adulti con ITP primaria persistente o cronica che comprende una network meta-analysis [Arai et al. 2018]. La revisione sistematica raccoglie i dati di 12 RCT; gli interventi sono: Eltrombopag in 5 RCT, Romiplostin in 4, Rituximab in 1, Avatrombopag in 1; il comparatore è placebo in 10 studi e

standard of care in 1 studio (vs Romiplostin); 1 RCT valutava l'aggiunta di un TPO-RA a Rituximab a bassa dose. Gli outcome considerati sono: risposta globale (overall response - OR, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ durante il trattamento o l'osservazione); l'incidenza di sanguinamenti clinicamente significativi (grado WHO ≥ 2); (early response - ER, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ a 1-2 settimane dall'inizio del trattamento); eventi avversi seri (di grado ≥ 3 secondo CTCAE v4.0); utilizzo di trattamenti di salvataggio (inclusi nuovi trattamenti, aumento del dosaggio di un trattamento basale concomitante, trasfusione di piastrine o somministrazione di IVIG durante il periodo di trattamento); eventi avversi specifici come sanguinamenti e trombosi; modifiche della qualità di vita. Relativamente ai trattamenti di interesse per il quesito posto:

- OR: Eltrombopag è superiore a Rituximab (Rituximab vs Eltrombopag: RR 0.28, 95%CI: 0.08-0.95); Romiplostin non è significativamente superiore a Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 0.31, 95%CI:0.08-1.18).
- ER: non disponibile confronto tra Rituximab e Romiplostin/Eltrombopag
- Sanguinamenti: Eltrombopag e Romiplostin non sono significativamente migliori di Rituximab Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 1.58, 95%CI:0.83-2.99; Rituximab vs Eltrombopag: RR 1.88, 95%CI: 0.88-4.01)
- AE: non differenze significative tra i trattamenti testati.

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. doi:10.1080/09537104.2018.1543864

3. Revisione sistematica relativa a RCT di trattamenti di 2° linea in pazienti adulti con ITP primaria persistente e cronica (fallimento del trattamento iniziale tra 3 e 12 mesi o maggiore di 12 mesi) che comprende una network meta-analysis [Puavilai, 2020]. La revisione sistematica raccoglie i dati di 14 RCT; gli interventi sono: Eltrombopag in 5 RCT, Romiplostin in 4, Rituximab in 2; in questi 11 studi il comparatore è placebo. 1 RCT valutava l'aggiunta di un TPO-RA a Rituximab a bassa dose; 1 RCT valutava l'aggiunta di rhTPO a danazolo; 1 RCT valutava l'aggiunta di ciclosporina a rhTPO. Gli outcome considerati sono: risposta globale (overall response - OR, definita come $Plt \geq 30$ o $\geq 50 \times 10^9/L$ a 4-6 settimane dall'inizio del trattamento di 2° linea); la conta piastrinica a 6 settimane dall'inizio del trattamento; l'incidenza di sanguinamenti di qualsiasi grado; eventi avversi seri di grado ≥ 3 secondo CTCAE v4.0 come endpoint composito (inclusi: morte, trombosi, infezioni severe). 12 studi sono stati inclusi nella network meta-analysis (esclusi 2 RCT che valutavano l'aggiunta di danazolo o ciclosporina a rh-TPO). Relativamente ai trattamenti e ai quesiti di interesse per il quesito posto:

- OR: Eltrombopag (RR 4.32, 95%CI: 2.36-7.88) e Romiplostin (RR 3.91, 95%CI: 1.88-8.16) sono superiori a placebo, mentre Rituximab (RR 0.95, 95%CI: 0.50-1.79) e Rituximab + rhTPO (RR 1.03, 95%CI: 0.35-3.05) non sono significativamente superiori a placebo. Eltrombopag (RR 4.56, 95%CI: 1.89-10.96) e Romiplostin (RR 4.13, 95%CI: 1.56-10.94) sono superiori a Rituximab.
- Sanguinamenti: il confronto tramite SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) ha mostrato che Rituximab aveva il rischio inferiore, seguito da eltrombopag e romiplostin.
- AE: non differenze significative tra i trattamenti testati. Il confronto tramite SUCRA ha mostrato che Rituximab aveva il rischio maggiore, seguito da eltrombopag e romiplostin.
- L'analisi globale con clustered ranking ha mostrato che Romiplostin aveva il miglior bilancio tra efficacia a breve termine ed effetti avversi, seguito da eltrombopag.

Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, Thakkinian A. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):450-459.

	<p>Nel complesso, le 3 revisioni sistematiche con network meta-analysis confrontano i risultati di RCT relativamente ai trattamenti per ITP persistente e cronica in pazienti ricaduti o refrattari e riportano un confronto indiretto tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab; i loro risultati possono essere riassunti come di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risposta globale: secondo una RS con NMA (Puavilai), Eltrombopag e Romiplostim sono significativamente superiori a placebo, mentre Rituximab non è significativamente superiore a placebo. Secondo 2 RS con NMA (Yang, Puavilai), Eltrombopag e Romiplostim sono superiori a Rituximab, mentre secondo una RS con NMA (Arai), Eltrombopag è significativamente superiore a Rituximab mentre Romiplostim non è significativamente superiore a Rituximab. - Emorragie: in 1 RS con NMA (Arai) non sono state riscontrate differenze significative tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab; in 1 RS con NMA (Puavilai) il confronto tramite SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) ha mostrato che Rituximab aveva il rischio inferiore, seguito da eltrombopag e romiplostim. - Eventi avversi: nelle 3 RS con NMA considerate (Yang, Arai, Puavilai) non è stata riscontrata una differenza significativa tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab. <p>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, non essendo adeguatamente standardizzata la valutazione della qualità delle evidenze in una RS con NMA, gli evidence profiles non sono stati aggiornati.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderati

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Minimi <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non noto	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="width: 15%;">Esiti</th> <th style="width: 35%;">N° dei partecipanti (studi) Follow up</th> <th style="width: 10%;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th style="width: 10%;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th style="width: 20%;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">Rischio con Rituximab</th> <th style="width: 50%;">Differenza tra rischi con TPO mimetici</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Popolazione in studio</td> </tr> </table> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)					<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">Rischio con Rituximab</th> <th style="width: 50%;">Differenza tra rischi con TPO mimetici</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Popolazione in studio</td> </tr> </table>	Rischio con Rituximab	Differenza tra rischi con TPO mimetici	Popolazione in studio		<p>Alcuni panelisti sostengono che vi sia un piccolo vantaggio per il Rituximab negli effetti non desiderati; altri ritengono di non poter dare un giudizio per la mancanza di dati. Raggiunto un consenso su "non si sa"; lievi effetti indesiderati per i TPO-RA, effetti a lungo termine dei TPO-RA sconosciuti.</p>
Esiti	N° dei partecipanti (studi) Follow up	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)												
				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 50%;">Rischio con Rituximab</th> <th style="width: 50%;">Differenza tra rischi con TPO mimetici</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Popolazione in studio</td> </tr> </table>	Rischio con Rituximab	Differenza tra rischi con TPO mimetici	Popolazione in studio									
Rischio con Rituximab	Differenza tra rischi con TPO mimetici															
Popolazione in studio																

risposta entro 1 mese	1188 (14 studi osservazionali) ^{1,10,11,12,13,14,2,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	Non stimabile ^e	621 per 1.000	621 meno per 1.000 (621 meno a 621 meno)
risposta duratura	559 (6 studi osservazionali) ^{12,13,14,3,4,6,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^f	Popolazione in studio 394 per 1.000	394 meno per 1.000 (394 meno a 394 meno)
remissione	571 (5 studi osservazionali) ^{1,12,13,14,15,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,g}	Non stimabile ^h	Popolazione in studio 235 per 1.000	235 meno per 1.000 (235 meno a 235 meno)
emorragia maggiore	1024 (11 studi osservazionali) ^{1,10,12,14,2,3,4,5,6,7,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ⁱ	Popolazione in studio 22 per 1.000	22 meno per 1.000 (22 meno a 22 meno)
infezioni	813 (9 studi osservazionali) ^{1,12,13,14,15,4,5,7,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^j	Popolazione in studio 37 per 1.000	37 meno per 1.000 (37 meno a 37 meno)
QOL				Popolazione in studio	

	0 (3 studi osservazionali) ^{3,6,7,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c,k}	Non stimabile ^l	0 per 1.000	0 meno per 1.000 (0 meno a 0 meno)
trombosi	699 (10 studi osservazionali) ^{10,11,14,2,3,4,6,7,8,9,a}	⊕○○ ○ MOLTO BASSA ^{b,c}	Non stimabile ^m	Popolazione in studio	
				22 per 1.000	22 meno per 1.000 (22 meno a 22 meno)

1. 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.
2. Bussel, J. B., Kuter, D. J., George, J. N.. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. N Engl J Med; 2006.
3. Kuter, D. J., Rummel, M., Boccia, R.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med; 2010.
4. 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.
5. Bussel, J. B., Cheng, G., Saleh, M. N.. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med; 2007.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

- a. Risposta a 1 mese: Rituximab: 5 studi prospettici; TPO-RA: 8 RCT, 1 open-label; Risposta duratura: Rituximab: 3 studi prospettici; TPO-RA: 2 RCT, 1 open-label; Remissione: Rituximab: 5 studi prospettici; TPO-RA: Nessuno studio; Emorragia maggiore: Rituximab: 4 studi prospettici; TPO-RA: 6 RCT, 1 open-label; Infezioni: Rituximab: 6 studi prospettici ; TPO-RA: 3 RCT; Trombosi: Rituximab: 2 studi prospettici; TPO:-RA 7 RCTs 1 open-label; QOL: Rituximab: Nessuno studio; TPO-RA: 3 RCT
- b. Non sono disponibili trials clinici che confrontano direttamente Rituximab e TPO-RA.
- c. Non è stato calcolato l'effetto relativo tra Rituximab e TPO-RA (pertanto non è disponibile l'intervallo di confidenza)
- d. Gli studi relativi a Rituximab sono osservazionali con rischio di bias di selezione e incertezza sulla misurazione degli outcomes
- e. Risposta a 1 mese: TPO-RA 8 RCT, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 65% (95% CI 57-73%) [range degli studi tra 49% e 95%]; Rituximab; stima combinata da modello a effetti casuali: 62% (95% CI 58-66%) [range degli studi da 51% a 73%]
- f. Risposta duratura: TPO-RA: 2 RCTs, 1 open-label; stima combinata da modello a effetti casuali: 66% (95% CI 32-89%) [range degli studi tra 42% e 92%]; Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 39% (95% CI 32-47%) [range degli studi da 32% a 44%].
- g. Non disponibili stime dell'effetto per TPO
- h. Remissione: Rituximab: stima combinata da modello a effetti casuali: 25% (95% 16-37%) [range degli studies da 8% a 40%]
- i. Emorragia maggiore: TPO-RA: range da 2% a 5%; Rituximab: range degli studi da 1% a 7%
- j. Infezioni: TPO-RA: range da 0% a 17%; Rituximab: range da 0% to 40%
- k. Non disponibili stime dell'effetto per Rituximab
- l. 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.
- m. Trombosi: TPO-RA: range da 0% a 7%; Rituximab: range da 0% a 4%

Sono stati pubblicati sotto forma di abstract [Tjonnfjord E, et al.], i risultati a lungo termine dello studio RITP [Ghanima et al.]: i risultati sono disponibili per 90/109 pazienti originamente inclusi nello studio RITP (follow-up mediano 72 mesi) tramite una valutazione retrospettiva; 13 pazienti nel braccio Rituximab e 22 nel braccio placebo sono stati sottoposti a splenectomia, con un

trend per un maggior intervallo alla splenectomia nel braccio Rituximab (p=0.11). La durata media della risposta era 8.2 mesi (5.2-16.7) dopo risposta e 17 mesi (8-34) dopo CR nel braccio Rituximab, e 1.8 (1.3-3.7) e 11 mesi (4.5-NR), rispettivamente, nel braccio placebo. La differenza nella durata della risposta non era statisticamente significativa (p=0.09).

- Tjonnfjord E, Holme PA, Darne B, Khelif A, Waage A, Ghanima W. Extended follow up of patients treated in the rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia-the ritp study. *Hemasphere*. 2018;2:282-3.

Con l'aggiornamento della ricerca bibliografica, sono stati valutati i risultati di 3 ulteriori studi:

1. Revisione sistematica relativa a RCT di trattamenti in pazienti adulti con ITP primaria refrattari o ricaduti dopo terapia di 1° linea che comprende una network meta-analysis [Yang et al. 2019]. La revisione sistematica raccoglie i dati di 13 RCT con intervento vs placebo; gli interventi sono: Eltrombopag in 6 RCT, Romiplostin in 3, Rituximab in 2, Avatrombopag in 1, Fostamatinib in 1. Gli outcome considerati sono: risposta globale (overall response - OR, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ al termine del trattamento); risposta precoce (early response - ER, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ a 2 settimane dall'inizio del trattamento); eventi avversi seri (di grado ≥ 3 secondo CTCAE v4.0). Relativamente ai trattamenti di interesse per il quesito posto:
 - OR: Romiplostin ed Eltrombopag sono superiori a Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 0.02, 95%CI:0.0-0.13; Rituximab vs Eltrombopag: RR 0.05, 95%CI: 0.01-0.23)
 - ER: Romiplostin ed Eltrombopag sono superiori a Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 0.01, 95%CI:0.0-0.21; Rituximab vs Eltrombopag: RR 0.02, 95%CI: 0.0-0.20)
 - AE: non differenze significative tra i trattamenti testati. La classificazione SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) ha indicato che il Rituximab ha il minor rischio di eventi avversi, mentre Romiplostin ed Eltrombopag sono associati ad un rischio moderato.

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. doi:10.1080/16078454.2019.1568659

2. Revisione sistematica relativa a RCT di trattamenti in pazienti adulti con ITP primaria persistente o cronica che comprende una network meta-analysis [Arai et al. 2018]. La revisione sistematica raccoglie i dati di 12 RCT; gli interventi sono: Eltrombopag in 5 RCT, Romiplostin in 4, Rituximab in 1, Avatrombopag in 1; il comparatore è placebo in 10 studi e standard of care in 1 studio (vs Romiplostin); 1 RCT valutava l'aggiunta di un TPO-RA a Rituximab a bassa dose. Gli outcome considerati sono: risposta globale (overall response - OR, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ durante il trattamento o l'osservazione); l'incidenza di sanguinamenti clinicamente significativi (grado WHO ≥ 2); (early response - ER, definita come $Plt \geq 50 \times 10^9/L$ a 1-2 settimane dall'inizio del trattamento); eventi avversi seri (di grado ≥ 3 secondo CTCAE v4.0); utilizzo di trattamenti di salvataggio (inclusi nuovi trattamenti, aumento del dosaggio di un trattamento basale concomitante, trasfusione di piastrine o somministrazione di IVIG durante il periodo di trattamento); eventi avversi specifici come sanguinamenti e trombosi; modifiche della qualità di vita. Relativamente ai trattamenti di interesse per il quesito posto:
 - OR: Eltrombopag è superiore a Rituximab (Rituximab vs Eltrombopag: RR 0.28, 95%CI: 0.08-0.95); Romiplostin non è significativamente superiore a Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 0.31, 95%CI:0.08-1.18).
 - ER: non disponibile confronto tra Rituximab e Romiplostin/Eltrombopag
 - Sanguinamenti: Eltrombopag e Romiplostin non sono significativamente migliori di Rituximab (Rituximab vs Romiplostin: RR 1.58, 95%CI:0.83-2.99; Rituximab vs Eltrombopag: RR 1.88, 95%CI: 0.88-4.01)

- AE: non differenze significative tra i trattamenti testati.

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. doi:10.1080/09537104.2018.1543864

3. Revisione sistematica relativa a RCT di trattamenti di 2° linea in pazienti adulti con ITP primaria persistente e cronica (fallimento del trattamento iniziale tra 3 e 12 mesi o maggiore di 12 mesi) che comprende una network meta-analysis [Puavilai, 2020]. La revisione sistematica raccoglie i dati di 14 RCT; gli interventi sono: Eltrombopag in 5 RCT, Romiplostin in 4, Rituximab in 2; in questi 11 studi il comparatore è placebo. 1 RCT valutava l'aggiunta di un TPO-RA a Rituximab a bassa dose; 1 RCT valutava l'aggiunta di rhTPO a danazolo; 1 RCT valutava l'aggiunta di ciclosporina a rhTPO. Gli outcome considerati sono: risposta globale (overall response - OR, definita come $Plt \geq 30$ o $\geq 50 \times 10^9/L$ a 4-6 settimane dall'inizio del trattamento di 2° linea); la conta piastrinica a 6 settimane dall'inizio del trattamento; l'incidenza di sanguinamenti di qualsiasi grado; eventi avversi seri di grado ≥ 3 secondo CTCAE v4.0 come endpoint composito (inclusi: morte, trombosi, infezioni severe). 12 studi sono stati inclusi nella network meta-analysis (esclusi 2 RCT che valutavano l'aggiunta di danazolo o ciclosporina a rh-TPO). Relativamente ai trattamenti e ai quesiti di interesse per il quesito posto:

- OR: Eltrombopag (RR 4.32, 95%CI: 2.36-7.88) e Romiplostin (RR 3.91, 95%CI: 1.88-8.16) sono superiori a placebo, mentre Rituximab (RR 0.95, 95%CI: 0.50-1.79) e Rituximab + rhTPO (RR 1.03, 95%CI: 0.35-3.05) non sono significativamente superiori a placebo. Eltrombopag (RR 4.56, 95%CI: 1.89-10.96) e Romiplostin (RR 4.13, 95%CI: 1.56-10.94) sono superiori a Rituximab.
- Sanguinamenti: il confronto tramite SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) ha mostrato che Rituximab aveva il rischio inferiore, seguito da eltrombopag e romiplostin.
- AE: non differenze significative tra i trattamenti testati. Il confronto tramite SUCRA ha mostrato che Rituximab aveva il rischio maggiore, seguito da eltrombopag e romiplostin.
- L'analisi globale con clustered ranking ha mostrato che Romiplostin aveva il miglior bilancio tra efficacia a breve termine ed effetti avversi, seguito da eltrombopag.

Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):450-459.

Nel complesso, le 3 revisioni sistematiche con network meta-analysis confrontano i risultati di RCT relativamente ai trattamenti per ITP persistente e cronica in pazienti ricaduti o refrattari e riportano un confronto indiretto tra Eltrombopag, Romiplostin e Rituximab; i loro risultati possono essere riassunti come di seguito:

- Risposta globale: secondo una RS con NMA (Puavilai), Eltrombopag e Romiplostin sono significativamente superiori a placebo, mentre Rituximab non è significativamente superiore a placebo. Secondo 2 RS con NMA (Yang, Puavilai), Eltrombopag e Romiplostin sono superiori a Rituximab, mentre secondo una RS con NMA (Arai), Eltrombopag è significativamente superiore a Rituximab mentre Romiplostin non è significativamente superiore a Rituximab.

	<ul style="list-style-type: none"> - Emorragie: in 1 RS con NMA (Arai) non sono state riscontrate differenze significative tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab; in 1 RS con NMA (Puavilai) 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 (Yang, Arai, Puavilai) non è stata riscontrata una differenza significativa tra Eltrombopag, Romiplostim e Rituximab. <p>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, non essendo adeguatamente standardizzata la valutazione della qualità delle evidenze in una RS con NMA, gli evidence profiles non sono stati aggiornati.</p>	
--	---	--

Certeza delle evidenze

Qual è la certezza generale dell'evidenza degli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto basso ○ Basso ○ Moderato ○ Alto ○ Nessuno studio incluso 		

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente importanti incertezze o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		<p>Probabilmente è a favore dei TPO-RA. Si sta confrontando una terapia di mantenimento con farmaco che deve dare remissioni prolungate. Alcuni sostengono che i TPO-RA sono più costosi ma più efficaci, mentre il Rituximab è meno costoso ma meno efficace.</p>
Risorse richieste		
Quanto sono grandi i requisiti di risorse (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili <input type="radio"/> Moderati risparmi <input type="radio"/> Elevati risparmi <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 	<p>Rituximab 375 mg/m² settimanale x 4 dosi assumendo sup. corporea di 1.8 mq: 5410.4 euro</p> <p>Dose di Eltrombopag variabile tra 25 e 75 mg per 30 giorni. Costo variabile da 1224 a 3671.9 euro.</p> <p>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 6090.1 euro.</p> <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h (prezzi ex-factory)</p>	<p>Maggiori costi per TPO-RA (spesa continuativa).</p>
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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input checked="" type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
---	--	--

Rapporto costo/efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		

Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per le principali parti interessate?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		Potrebbe esserci una diversa accettabilità da parte dei pazienti per uno dei due approcci terapeutici per varie ragioni o preferenze.

Fattibilità

L'intervento è fattibile?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		

SINTESI DELLE DECISIONI

PRIORITY	GIUDIZIO						
	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 si	Si		Variabile	Non noto
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		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 trombocitopenia immune di durata > 6 mesi dipendenti o non responsivi ai corticosteroidi, il panel suggerisce il trattamento con TPO-mimetici piuttosto che il Rituximab (raccomandazione condizionale, basata su certezza delle evidenze molto bassa).

Giustificazione

Vedi framework EtD

Considerazioni per sottogruppi

Considerazioni per implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

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.

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														
Fenaux, 1990	200 mg 2x or 3x per day	22		13/22 (59%)	11-77	6/21 (29%) adults [7/22 overall] (32%) 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								

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., Koumariou, A., Blickle, 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti naïve: 1 dose di vaccino coniugato Hib - Pazienti precedentemente vaccinati: ripetere 1 dose di vaccino coniugato Hib 	<ul style="list-style-type: none"> - 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

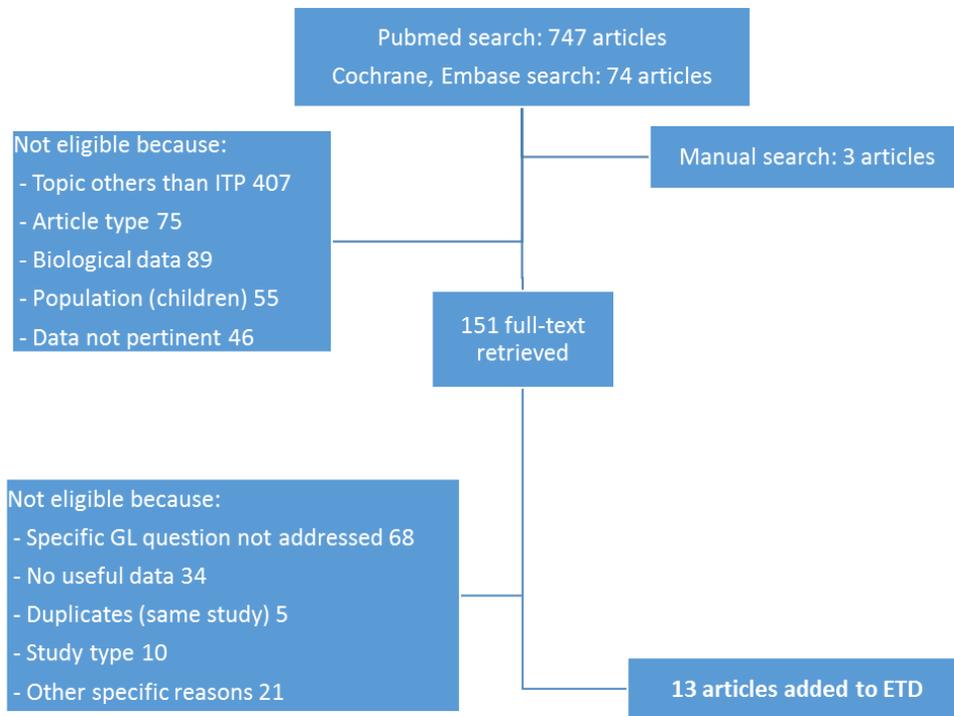
Strategia di ricerca EMBASE e Cochrane Library

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



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)	

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 si no

1b Consulenza si no

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

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

2a Sovvenzioni si 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) si no

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si no

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

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

3a Linea Guida settore Ematologia si no

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si no

4. INVESTIMENTI

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

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

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

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

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

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

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

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

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

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

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

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [] no []

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

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

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

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

8a 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 "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

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

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si	Importo del	Periodo di
[specificare il n. di domanda e la categoria]	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse	riferisce l'interesse	Pagamento o valore monetario	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	Silvia Cantoni	Monica Carpenedo	Federico Chiurazzi	Momcilo Jankovic	Mariasanta Napolitano	Barbara Lovrencic
1a Impiego	no	no	no	no	no	no	no
1b Consulenza	no	no	si	no	no	no	si
2a Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no	no
2b Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	no	no	no	no
2c Supporto per conferenze / attività di formazione	si	no	no	no	no	no	no
3a Linee guida	no	no	no	no	no	no	no
3b Altri progetti	si	no	no	no	no	no	no
4 Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no	no
5a Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no	no
5b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no	no
6a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no	no
6b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no	no
7a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no	no
7b Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no	no
7c Pagamenti/onorari per parlare di LG	si	si	si	no	no	no	no
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	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
1b	Consulenza	no	no	si	no
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	si	no
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	no	no
3a	Linee guida	no	no	no	no
3b	Altri progetti	no	no	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	si
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	si	si
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	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 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).
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-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.

-
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2011;86(5):420-429.
- ²⁴ Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015;170(2):141-149.
- ²⁵ Blatt J, Weston B, Gold S. Fatigue as marker of thrombocytopenia in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 27(1):65-67.
- ²⁶ Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:369-384.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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
- ³¹ Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):557-573.
- ³² 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
- ³³ 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, Tassetto A, Stasi R. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596-606.
- ³⁴ Rodeghiero F, Tassetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller 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
- ³⁵ Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2003;70(4):251-252
- ³⁶ 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.
- ³⁷ 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
- ³⁸ Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol*. 2007;44(4 suppl 5):S24-S34

-
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):557-573
- ⁴² 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.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ 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
- ⁴⁹ 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
- ⁵⁰ 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. Gimema protocol ITP0207. *Haematologica*. 2019;104:5-6.
- ⁵¹ Scheda tecnica Romiplostin: Accessibile: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_it.pdf
- ⁵² Scheda tecnica Eltrombopag: Accessibile: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_it.pdf
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ González-Porrás JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, Alonso R, Caparrós I, Arratibel MC, Fernández-Fuertes F, Corti MJ, Pascual C, Sánchez-González B, Bernat S, Fuertes-Palacio MA, Vázquez-Paganini JA, Olivera PE, Alvarez-Román MT, Jarque I, Cortés M, Martínez-Robles V, Díaz-Gálvez FJ, Calbacho M, Fernández-Miñano C, Garcia-Frade J, González-López TJ. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015 Apr;169(1):111-6.
- ⁵⁶ 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.
- ⁵⁷ 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.

-
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ 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.
- ⁶⁰ Tremblay G, Dolph M, Bhor M, Said Q, Elliott B, Briggs A. Cost-consequence model comparing eltrombopag versus romiplostim for adult patients with chronic immune thrombocytopenia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:705-713.
- ⁶¹ Allen R, Bryden P, Grotzinger KM, Stapelkamp C, Woods B. Cost-effectiveness of eltrombopag versus romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in England and Wales. *Value Health*. 2016;19(5):614-622.
- ⁶² 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.
- ⁶³ 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.
- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ 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.
- ⁶⁶ 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/>
- ⁶⁷ 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.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):450-459.
- ⁷⁰ 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.
- ⁷¹ 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.
- ⁷² Ballow M, Shehata N. Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2021.)
- ⁷³ Arnold DM. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2021.)
- ⁷⁴ 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.
- ⁷⁵ 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.
- ⁷⁶ 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.
- ⁷⁷ Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA2 γ 9. *Engl J Med*. 1986;314(9):560–564.

-
- ⁷⁸ 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
- ⁷⁹ 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.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, Robinson SH. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*. 1986;80(6):1051-1054.
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ 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.