

1° Patient's day

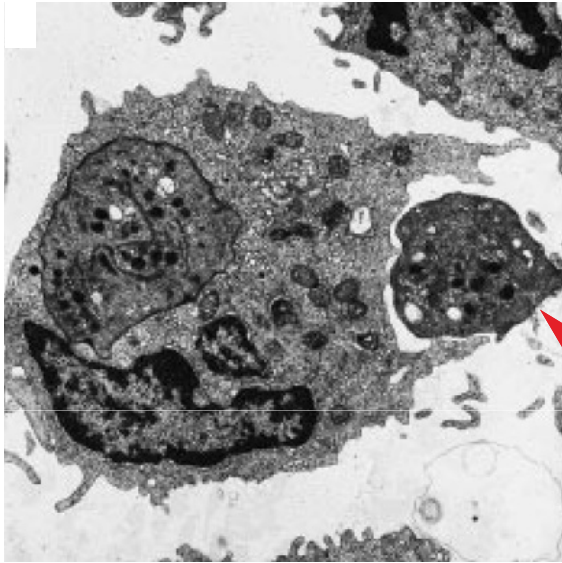
Piastrinopenia Immune Primitiva (ITP) La terapia “tradizionale”

Monica Carpenedo

U.O.C Ematologia e TMO,
Ospedale San Gerardo, Monza

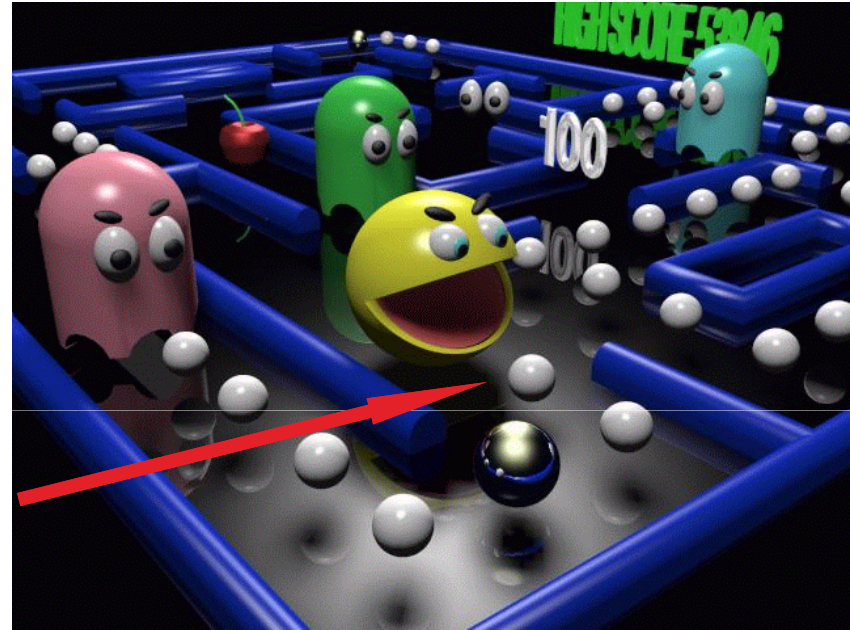


ITP: aumentata distruzione delle piastrine

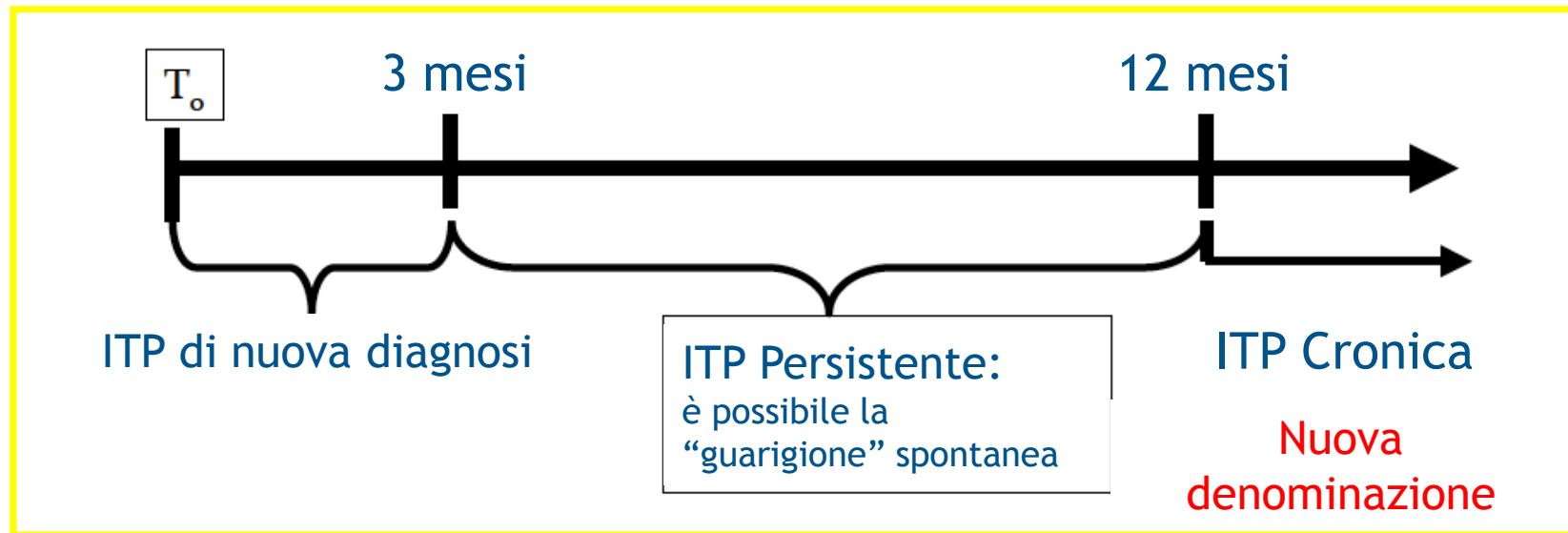
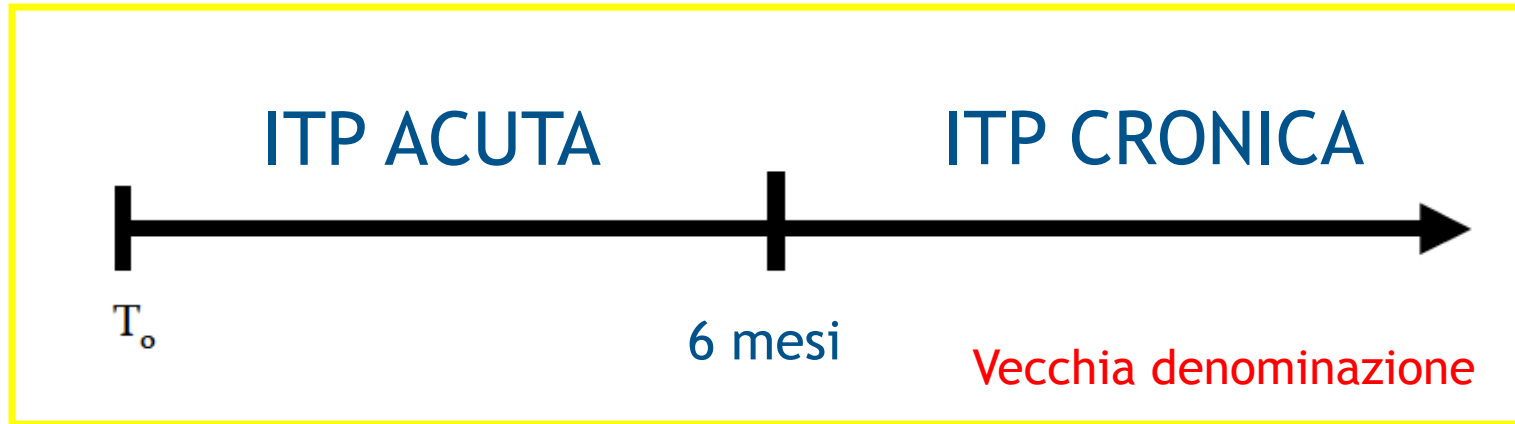


Piastrina

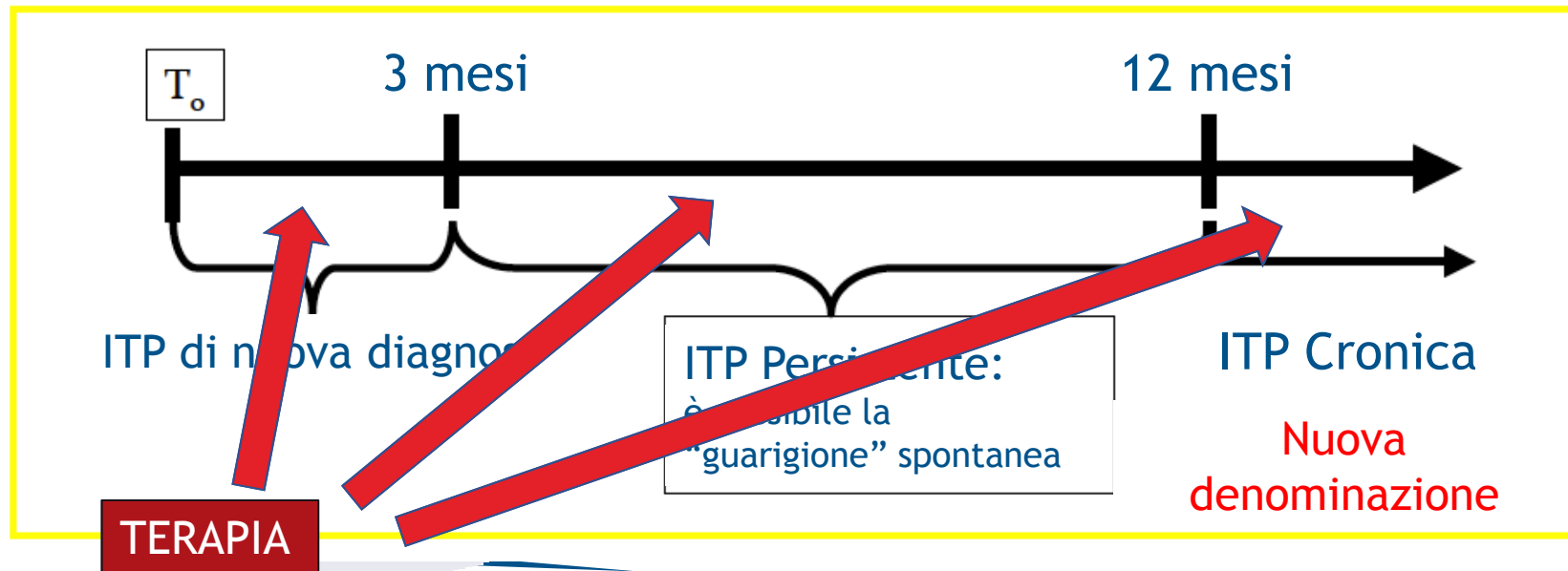
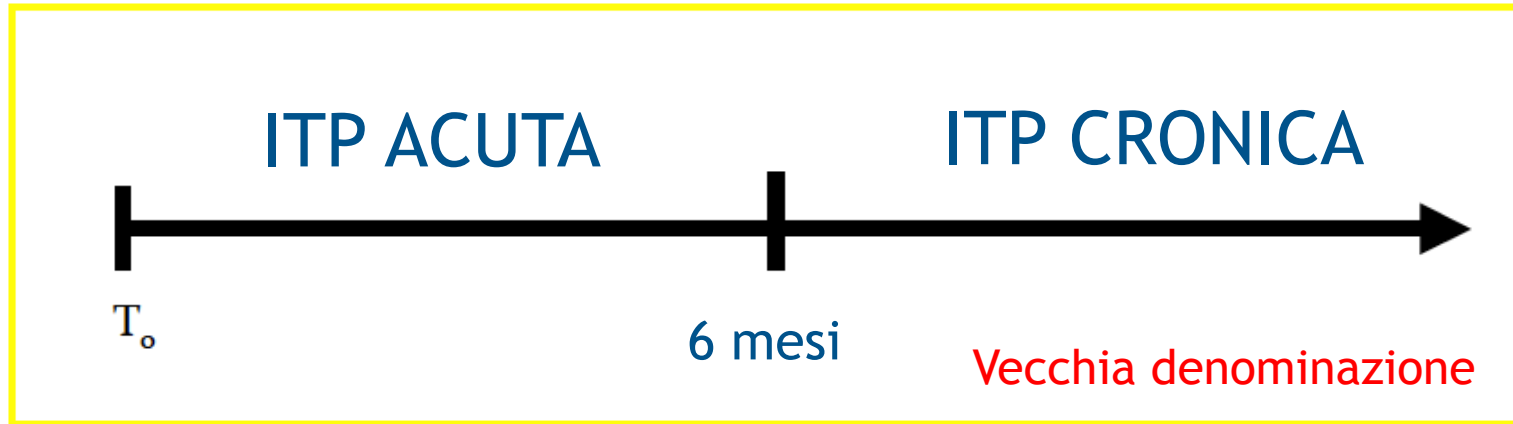
Zucker-Franklin & Karpatkin S, N Engl J Med 1977



ITP: fasi della malattia

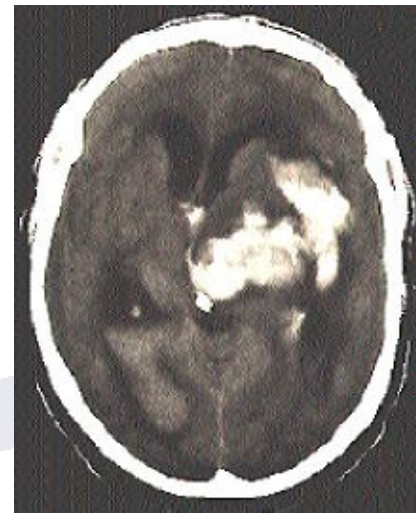
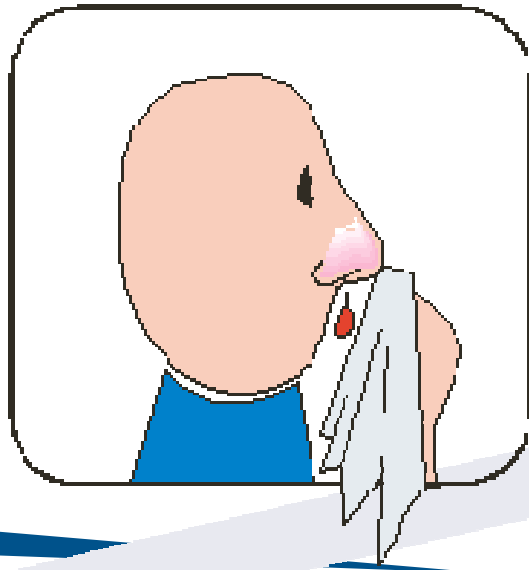


ITP: fasi della malattia



The background features an abstract graphic design. On the left side, there is a vertical dark blue bar. Overlapping this and extending across the page are several light gray, brush-stroke-like shapes. One shape starts from the top left and points towards the center. Another starts from the top right and points towards the center. A third, larger shape starts from the bottom left and extends towards the bottom right. The text is centered in the white space between these shapes.

Terapia della ITP in “fase acuta”



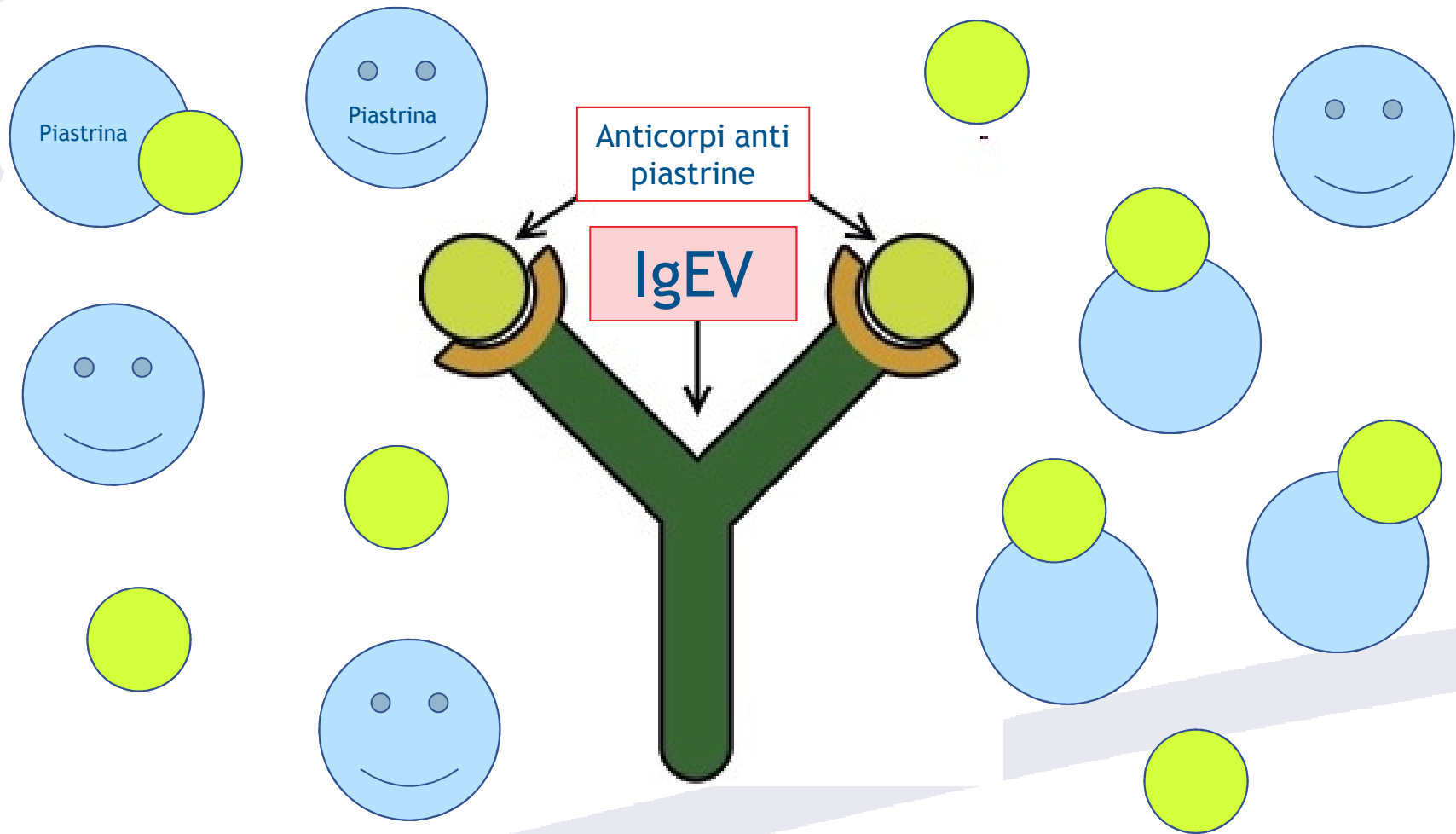
Quale è il nostro obiettivo in questa fase

- ▶ Ottenere rapidamente l'aumento della conta piastrinica
- ▶ Arrestare il sanguinamento in corso (se è presente)
- ▶ Se possibile, ottenere la stabilizzazione del numero di piastrine ad un numero "sufficiente" (cioè maggiore di 30.000/mmc)

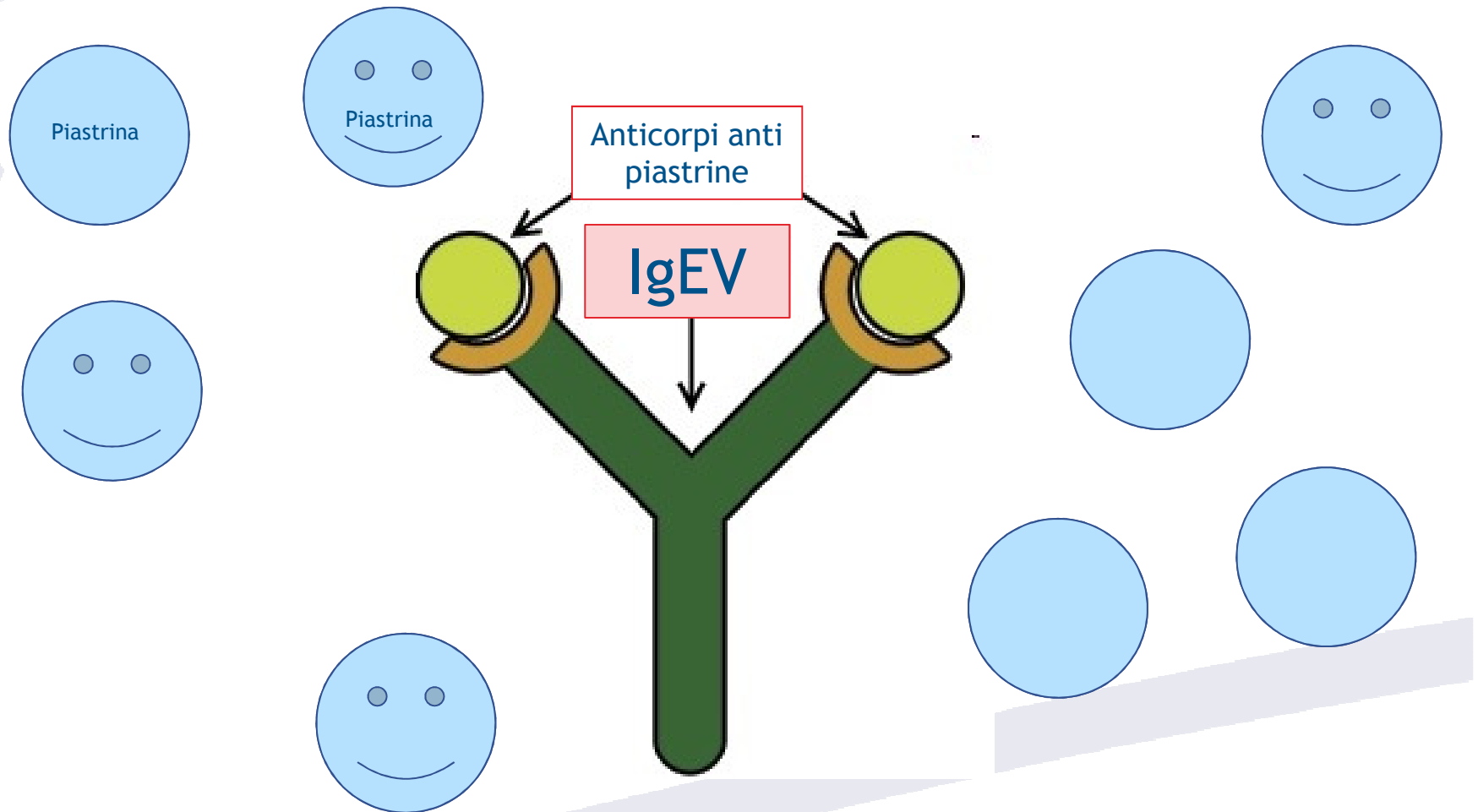
Le Immunoglobuline (IgEV)

- ▶ Sono proteine essenziali nella difesa dell'organismo dalle infezioni batteriche e virali.
- ▶ Le immunoglobuline endovena (IGE) sono ottenute dal plasma proveniente da un elevato numero di donazioni.

Cosa fanno le Immunoglobuline

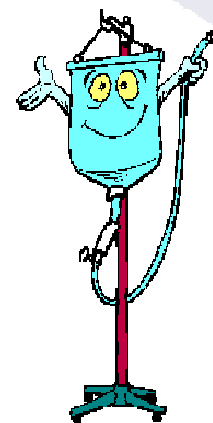


Cosa fanno le Immunoglobuline (IgEV)



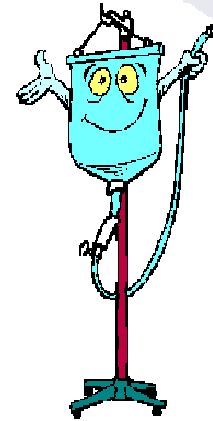
Le Immunoglobuline (IgEV)

- ▶ Si somministrano per via endovenosa
- ▶ In genere si usano per 2-4 giorni consecutivi
- ▶ La terapia con IgEV è di solito ben tollerata.
- ▶ Nella maggior parte dei pazienti hanno un effetto rapido (entro pochi giorni) e consentono di arrestare il sanguinamento, perché causano un efficace aumento delle piastrine
- ▶ La risposta è però molto variabile come intensità di effetto e soprattutto per la sua durata. Per la maggior parte dei pazienti sono efficaci infatti solo per un periodo breve (pochi giorni o poche settimane).
- ▶ E' una terapia ripetibile all'occorrenza, anche più volte nella storia della malattia



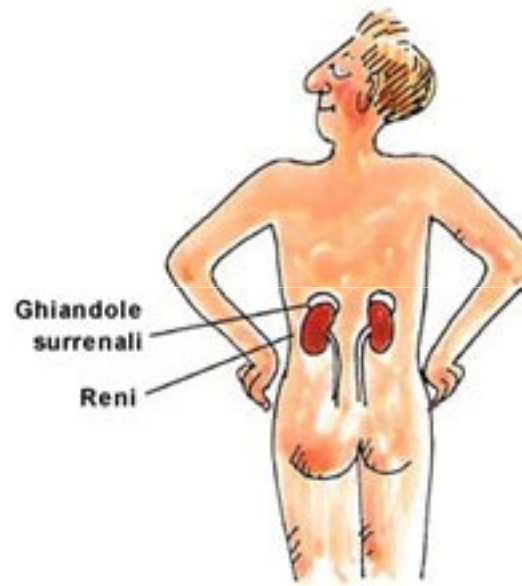
Le Immunoglobuline (IgEV)

- ▶ I più comuni effetti collaterali sono :
 - ▶ mialgia (dolori muscolari)
 - ▶ febbre
 - ▶ cefalea
 - ▶ nausea e vomito
 - ▶ più raramente sono stati segnalati rush cutanei, tachicardia e variazioni della pressione arteriosa.
- ▶ Rari ma gravi eventi avversi sono:
 - ▶ l'anafilassi (grave reazione "allergica")
 - ▶ l'insufficienza renale acuta



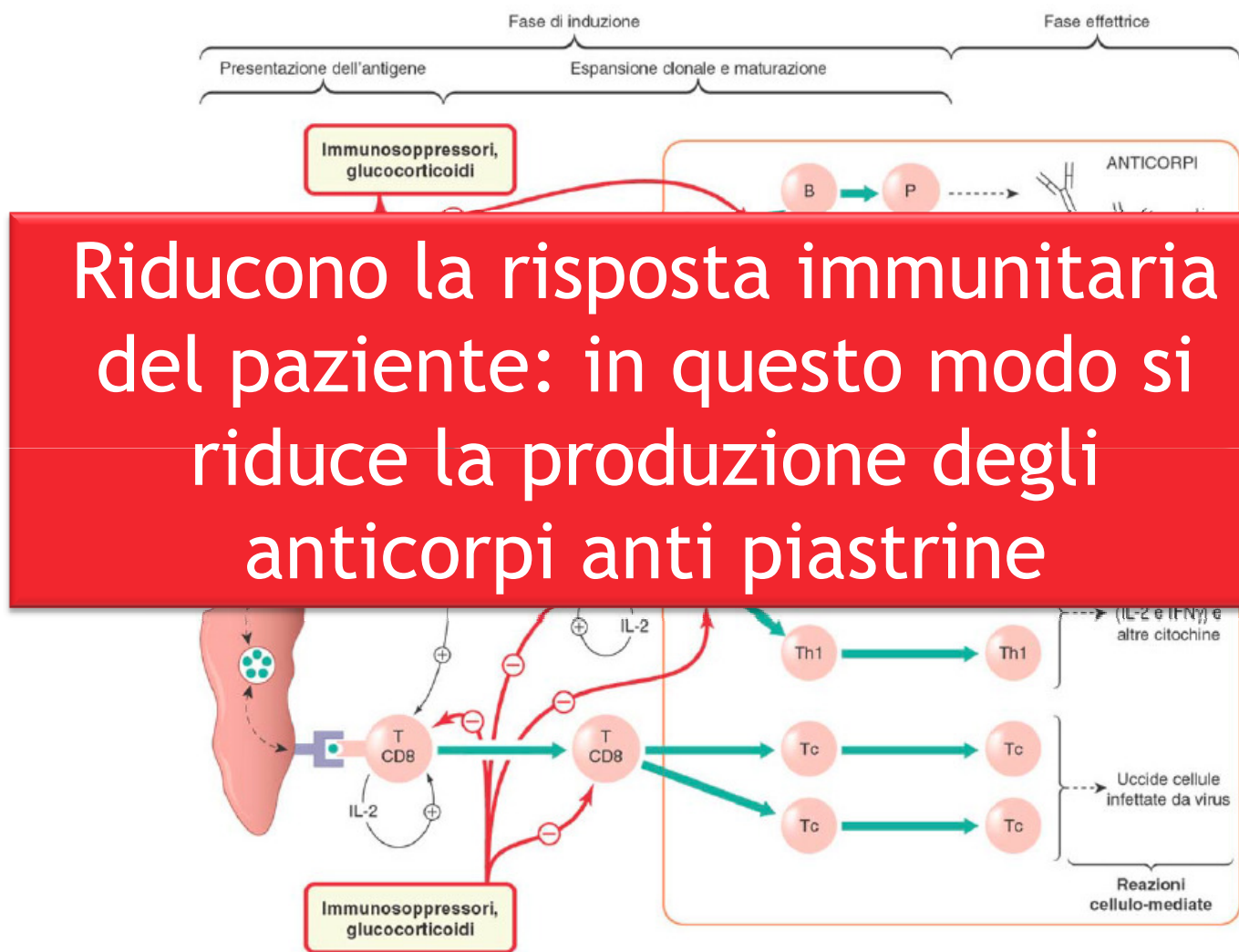
Il “cortisone” (...cioè i corticosteroidi)

- ▶ I corticosteroidi sono farmaci con una struttura chimica simile al CORTISOLO, un ormone prodotto normalmente dalle ghiandole surrenali.



- ▶ Questi farmaci riproducono in particolare una delle funzioni di questo ormone: la sua capacità di “regolare” le reazioni infiammatorie e complessivamente l'attività del sistema immunitario.

Come funzionano i corticosteroidi



Come si usano i corticosteroidi

- ▶ Esistono diversi schemi di terapia:
 - ▶ Terapia orale con dose elevata iniziale (Prednisone), poi riduzione nelle settimane successive
 - ▶ Terapia orale a “cicli” con alte dosi (Desametasone) ripetute ogni 2-3 settimane per un numero variabile di cicli (4-6 cicli)
- ▶ Obiettivi:
 - ▶ ottenere una rapida risalita delle piastrine
 - ▶ far cessare il sanguinamento
 - ▶ Se possibile, ottenere una risposta “completa” cioè il ritorno alla normalità anche dopo la sospensione del cortisone

Euforia
(sebbene alcune volte
siano colti da depressione
o sintomi psicotici, e labilità
emotiva)

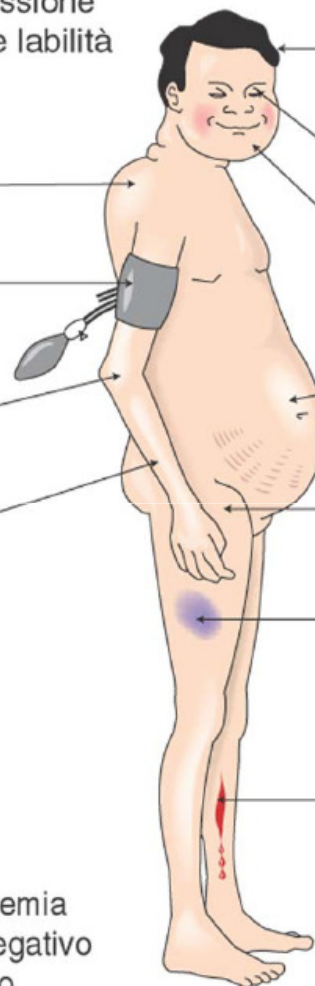
Gobba di bufalo

(Ipertensione)

Assottigliamento
della pelle

Gambe e
braccia sottili:
distruzione

Anche:
Osteoporosi
Tendenza all'iperglicemia
Bilancio dell'azoto negativo
Aumento dell'appetito
Aumento della sensibilità alle infezioni
Obesità



(Ipertensione endo-
cranica benigna)

(Cataratte)

Faccia tonda con
guance rossastre

Aumento del
grasso addominale

(Necrosi ischemica
della testa del
femore)

Ecchimosi facili

Scarsa
cicatizzazione
delle ferite

Che risposta abbiamo con i corticosteroidi?

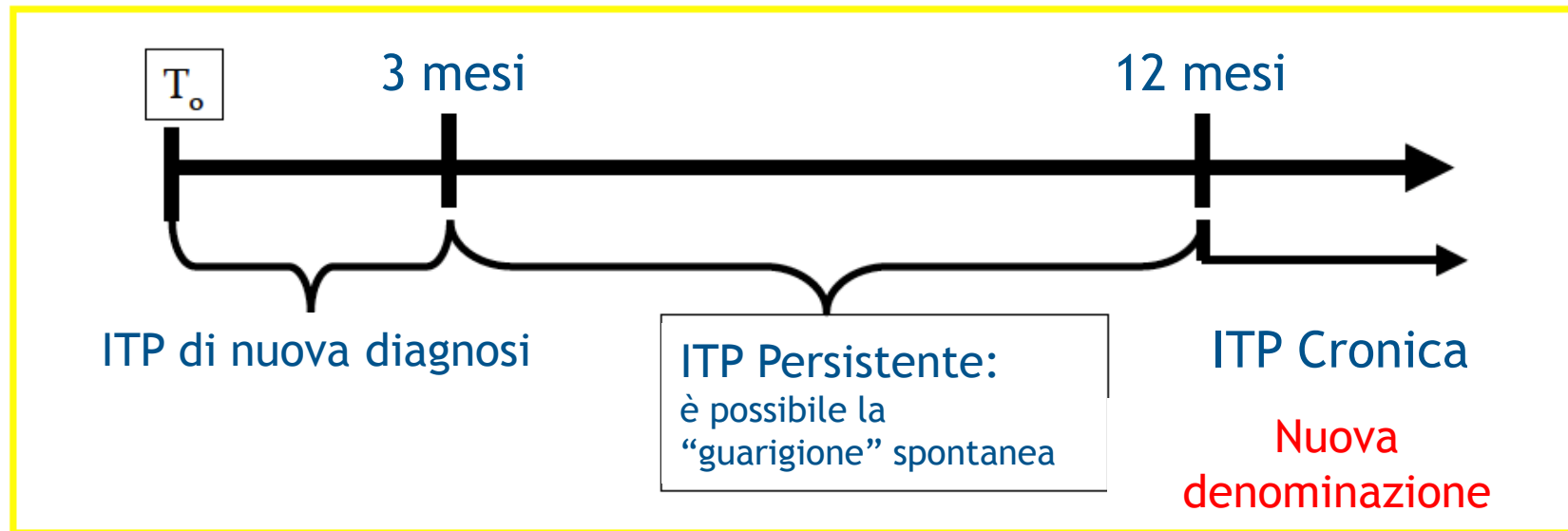
- ▶ Circa il 70-80% dei pazienti ha una risposta iniziale al cortisone: le piastrine risalgono e il sanguinamento si controlla, però....

Quasi la metà dei pazienti, dopo la risposta iniziale ai corticosteroidi, ricade cioè ha un nuovo calo di piastrine non appena il cortisone viene ridotto o sospeso



Terapia della ITP in “fase persistente” (cioè fra 3 e 12 mesi dalla diagnosi)

ITP: fasi della malattia



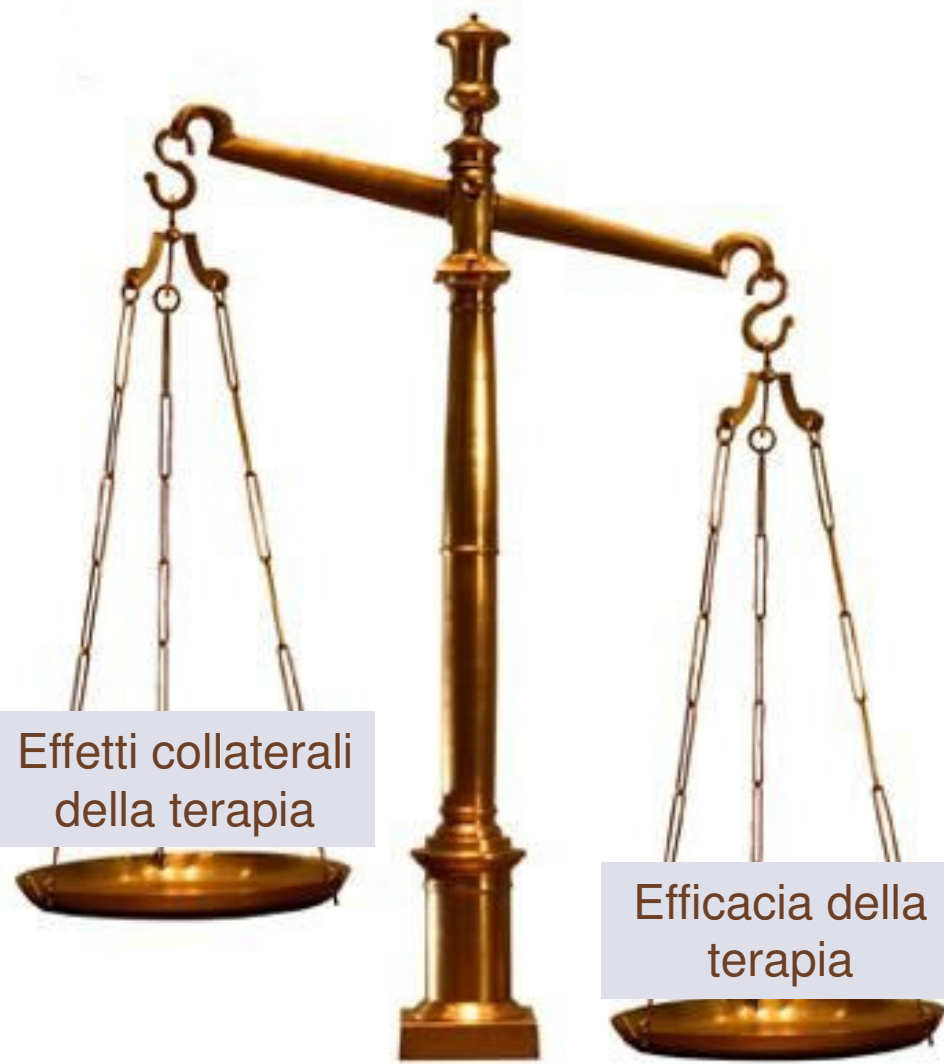
Quale è il nostro obiettivo in questa fase

- ▶ Evitare nuovi episodi di sanguinamento
- ▶ Se possibile, ottenere la stabilizzazione del numero di piastrine ad un numero “sufficiente” (cioè maggiore di 30.000/mmc)
- ▶ Se possibile ottenere il recupero di un valore normale di piastrine, in modo stabile dopo la sospensione delle terapie
- ▶ Ritardare il più possibile l'introduzione di terapie che possono dare tossicità

- ▶ Iniziare la preparazione alla splenectomia (se questo intervento è ritenuto suggeribile per il paziente)

I farmaci per la ITP persistente

- ▶ Immunoglobuline
 - ▶ Corticosteroidi
 - ▶ Eventualmente Rituximab
 - ▶ In qualche caso i nuovi farmaci “fattori di crescita per le piastrine”
-
- ▶ In ogni caso l’obiettivo è quello di dare **meno effetti collaterali possibile** con una terapia che può durare anche molti mesi, ma cercando di ottenere una risposta adeguata



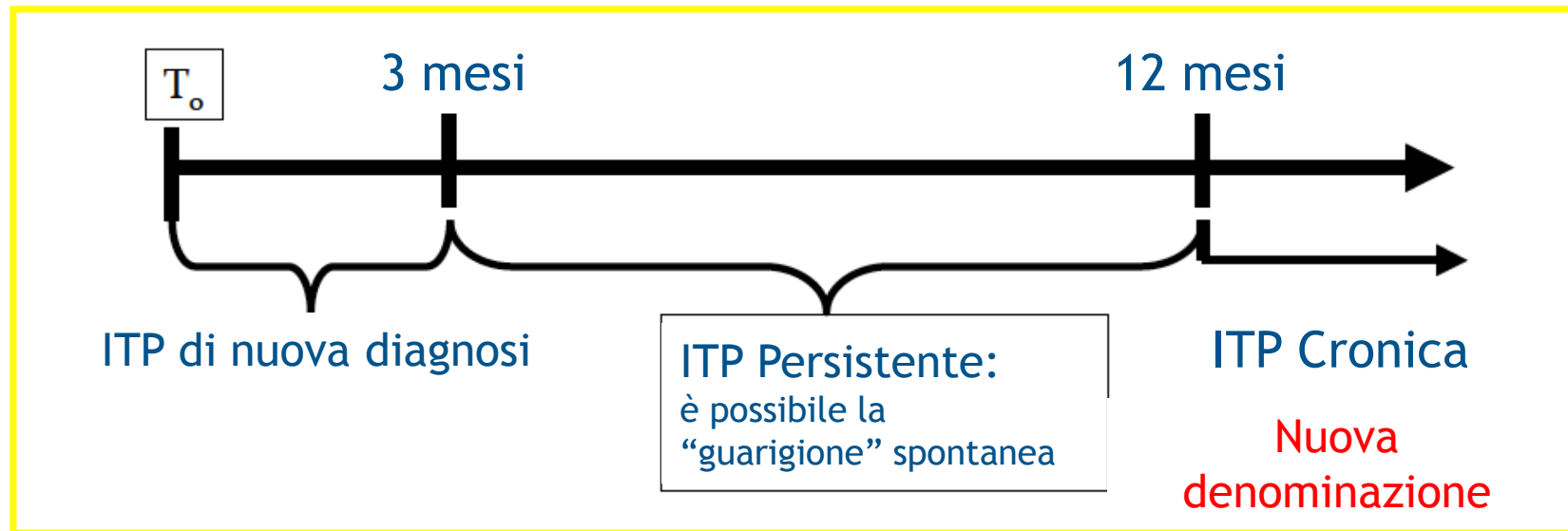
Effetti collaterali
della terapia

Efficacia della
terapia



Terapia della ITP in “fase cronica” (cioè dopo 12 mesi dalla diagnosi)

ITP: fasi della malattia



Quale è il nostro obiettivo in questa fase

- ▶ Evitare nuovi episodi di sanguinamento
- ▶ Se possibile, ottenere la stabilizzazione del numero di piastrine ad un numero “sufficiente” (cioè maggiore di 30.000/mmc)
- ▶ Se possibile ottenere il recupero di un valore normale di piastrine, in modo stabile (in particolare con la splenectomia)

▶ Ottenere un bilancio ottimale fra “malattia” e “terapia”: raggiungere e mantenere la migliore possibile Qualità di Vita per il paziente.

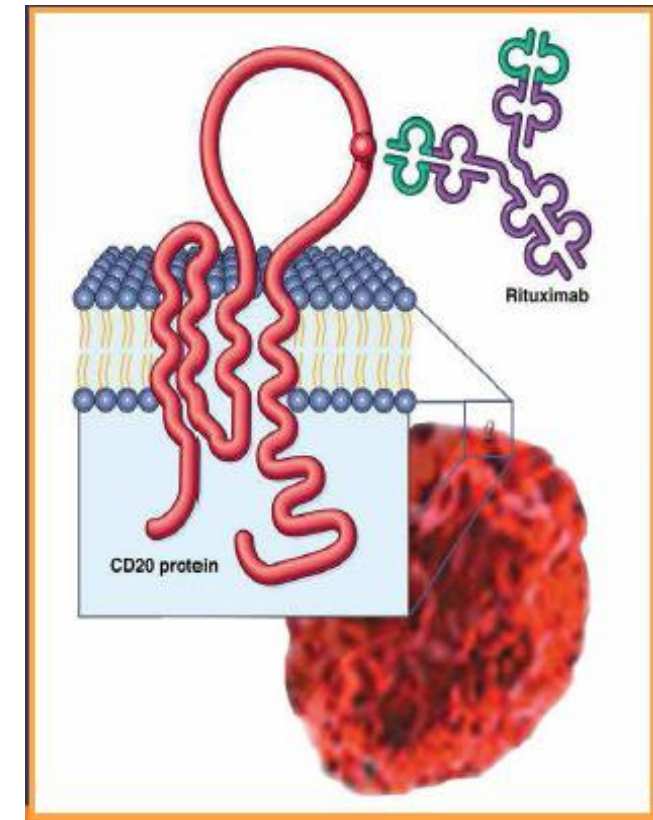
Definire per il paziente, ma insieme al paziente,
la migliore strategia di terapia

Le possibili terapie per la ITP cronica

- ▶ La splenectomia
- ▶ Rituximab
- ▶ I nuovi farmaci “fattori di crescita per le piastrine”
- ▶ I Corticosteroidi
- ▶ Gli altri “immunosoppressori” e “immunomodulatori”
 - ▶ Azatioprina
 - ▶ Ciclosporina
 - ▶ Ciclofosfamide
 - ▶ Vincristina
 - ▶ Danazolo (ormone con azione simil-steroidica)
 - ▶ Dapsone
 - ▶ Micofenolato mofetil
 - ▶

Rituximab

- ▶ E' un anticorpo che si lega in modo specifico ad una proteina (chiamata CD20) presente sulla superficie del "LINFOCITA B"
- ▶ In questo modo il linfocita B diventa "meno attivo": il sistema immunitario del paziente riduce o smette la distruzione delle piastrine



Rituximab

Ha un effetto di
“immunosoppressione”:
riduce la produzione degli
anticorpi anti piastrine e
riduce la reattività delle
cellule che favoriscono la
distruzione delle piastrine

Rituximab

- ▶ Si somministra per via endovenosa
- ▶ In genere si somministrano 4 dosi a distanza di una settimana
- ▶ L'effetto si può vedere in alcuni pazienti già dopo 2-3 settimane, ma in altri la risposta può arrivare molte settimane dopo l'ultima dose
- ▶ Nel complesso circa il 50-60% dei pazienti ha una buona risposta, ma a distanza di cinque anni sembra che l'effetto rimanga solo nel 20-30% dei pazienti

Rituximab

▶ Possibili effetti collaterali:

- ▶ Reazione allergica anche grave (dose test alla prima somministrazione)
- ▶ Brivido, reazione febbrile
- ▶ Rash cutaneo
- ▶

▶ Possibile rischio infettivo:

- ▶ Per effetto della immunosoppressione, i pazienti sono esposti ad un rischio di infezioni, qualche volta anche grave (soprattutto polmoniti), per almeno 4-6 mesi dopo il termine della terapia
- ▶ E' raccomandabile la "profilassi" con un antibiotico e un antivirale, da assumere per 4-6 mesi e informare tempestivamente l'ematologo curante in caso di febbre, nelle settimane e nei mesi successivi alla terapia

Gli altri farmaci



Gli immunosoppressori

- ▶ Hanno un effetto immunosoppressivo non specifico per questa malattia (si usano cioè anche in molte altre malattie autoimmunitarie)
- ▶ Possono in alcuni pazienti causare “tossicità” cioè alterazioni delle funzioni di fegato o rene, quindi è necessario un attento monitoraggio clinico e di laboratorio
- ▶ In alcuni pazienti basse dosi di uno di questi farmaci possono mantenere un numero di piastrine sufficienti, ma devono essere assunti cronicamente



E se questi farmaci non funzionano?

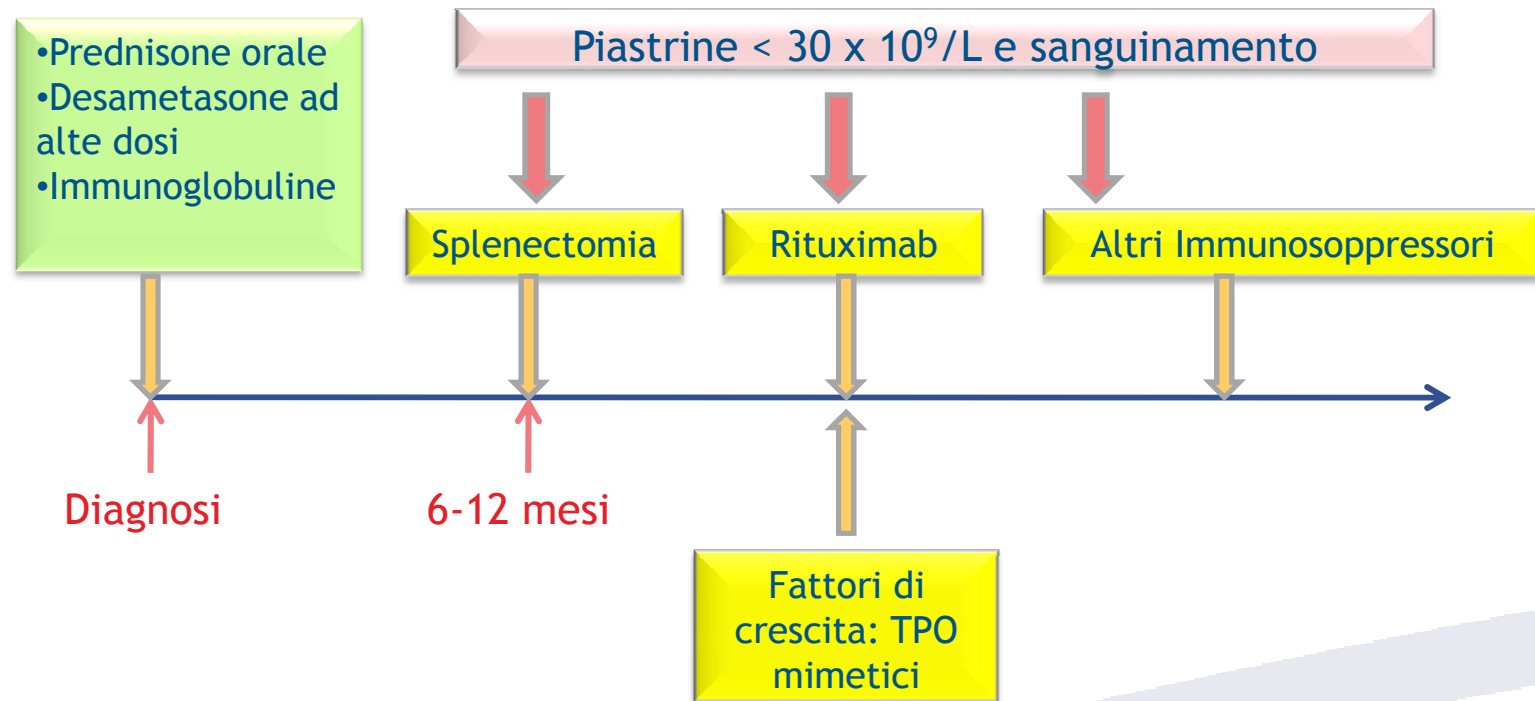
Strategie nella ITP cronica refrattaria o non responsiva

- ▶ Associazione di diversi farmaci (cercando di limitare gli effetti collaterali)
- ▶ Trattamento dei soli “episodi emorragici” o quando è necessario aumentare le piastrine per affrontare un intervento o una procedura (è il trattamento “on demand”)

Strategie nella ITP cronica refrattaria o non responsiva

- ▶ Associazione di diversi farmaci (cercando di limitare gli effetti collaterali)
- ▶ Trattamento dei soli “episodi emorragici” o quando è necessario aumentare le piastrine per affrontare un intervento o una procedura (è il trattamento “on demand”)
- ▶ Oggi si possono usare i nuovi farmaci ad effetto di “crescita piastrinica”, i TPO-mimetici

ITP: Come la affrontiamo



The background features an abstract graphic design. On the left side, there is a vertical dark blue bar. Overlapping this bar and extending into the white space are several light gray, semi-transparent geometric shapes, including a large 'L' shape, a diagonal line, and a horizontal line. The overall aesthetic is clean and modern.

La terapia della ITP in gravidanza

Terapia della ITP in gravidanza: obiettivi

- ▶ Evitare episodi emorragici materni durante la gestazione
- ▶ Limitare la tossicità da farmaci sul feto
- ▶ Garantire una conta piastrinica sufficiente per il parto

- ▶ La modalità del parto (parto vaginale oppure parto cesareo) deve essere decisa insieme ai ginecologi, in base al numero di piastrine misurate nelle ultime settimane di gravidanza e la risposta alle terapie

- ▶ Gli anticorpi anti-piastrine materni possono passare attraverso la placenta e agire anche sulle piastrine del feto

- ▶ Circa il 10-15% dei neonati di madre con ITP sarà piastrinopenico, ma in genere è una piastrinopenia transitoria, che regredisce entro alcune settimane

Terapia della ITP in gravidanza: farmaci possibili

- ▶ Corticosteroidi (con i possibile effetti collaterali sulla mamma)
- ▶ Immunoglobuline
- ▶ Ciclosporina (usata ad esempio nelle donne con un organo trapiantato)
- ▶ Azatioprina

San Gerardo, Monza



7 gravidanze in donne con ITP severa negli ultimi due anni
1 neonato piastrinopenico, con recupero fino ad una conta piastrinica normale dopo nove giorni



2 : 5