



RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER IL MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON ITP DURANTE L'EMERGENZA COVID-19

A cura di: F. Rodeghiero¹, N. Vianelli², S. Cantoni³, V. Carrai⁴, F. Chiurazzi⁵, V. De Stefano⁶, C. Santoro⁷, S. Siragusa⁸, F. Zaja⁹

¹Fondazione Progetto Ematologia, Vicenza; ²Istituto di Ematologia "Lorenzo e A. Seragnoli" - Università degli Studi di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Dipartimento di ematologia e oncologia, Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano, Ospedale Niguarda, Milano; ⁴A.O.U. Careggi - Ematologia, Firenze; ⁵Dipartimento di Ematologia e Trapianto di Midollo, Ospedale Universitario Federico II, Napoli; ⁶Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Sezione di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore – Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma; ⁷ Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Roma; ⁸Dipartimento Promise, Università degli Studi di Palermo, Palermo; ⁹ Dipartimento Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste

1. PREMESSA E SCOPO

L'attuale emergenza COVID-19 suggerisce di adottare alcune linee di comportamento nella gestione dell'ITP. La Fondazione Progetto Ematologia (FPE), su sollecitazioni pervenute da alcuni responsabili di centri per l'ITP oltre che da pazienti, ha coinvolto un gruppo di esperti – necessariamente limitato - per la formulazione e la rapida diffusione di alcune raccomandazioni pratiche. Quest'ultime hanno valore soltanto indicativo per la scarsa evidenza scientifica disponibile e il conseguente basso livello di raccomandazione e non seguono le procedure delle cosiddette "trustworthy guidelines" che sono richieste dagli standard internazionali (es. secondo l'approccio GRADE o i criteri dell'Institute of Medicine) (Institute of Medicine [US] Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, 2011; Guyatt *et al*, 2008). Entro questi limiti, intendiamo offrire un orientamento ai medici che trattano pazienti con ITP e nel contempo mettere a disposizione uno strumento utile per condividere con i pazienti il processo decisionale che li riguarda.

Nella stesura ci si è avvalsi dei risultati preliminari di una recente survey sul management dei pazienti con ITP durante questa pandemia, indagine tuttora in corso condotta da FPE assieme alla Fondazione GIMEMA, che coinvolge tutti i centri italiani referenti per l'ITP. Siamo grati ai colleghi inglesi e in particolare a Sue Pavord per

aver messo a nostra disposizione una loro pubblicazione in corso di stampa sul British Journal of Haematology (Pavord *et al*, 2020), fin d'ora disponibile collegandosi al link <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>. Inoltre un utile riferimento è fornito dal portale dell'American Society on Hematology (<https://hematology.org/covid-19/covid-19-and-ntp>).

Il termine COVID-19 definisce la malattia dovuta al nuovo coronavirus, denominato SARS-Cov-2. Per praticità useremo estensivamente il termine COVID-19 per riferirci alla malattia e ai pazienti infetti, utilizzando il termine SARS-Cov-2 ove richiesto dal contesto.

2. PIASTRINOPENIA E COVID-19

2.1 Generalità

Il rilievo di piastrinopenia – definita come conta piastrinica $< 150.000/\mu\text{L}$ - risulta abbastanza frequente, fino a raggiungere il 36% dei casi (Guan *et al*, 2020) mentre sono piuttosto rari i casi con piastrinopenia moderata o severa. Tuttavia all'interno di un'analisi su 183 pazienti ospedalizzati per COVID-19, nei 21 pazienti deceduti si osservava una piastrinopenia $< 100.000/\mu\text{L}$ (7casi) e $< 50.000/\mu\text{L}$ (5 casi) (Tang *et al*, 2020) confermando un'associazione fra il livello della piastrinopenia e la gravità del quadro clinico dell'infezione da SARS-Cov-2 (Huang *et al* 2020; Tang *et al*, 2020). La piastrinopenia COVID-19 si accompagna generalmente a un quadro di coagulopatia complessa caratterizzata da allungamento di APTT/PT e aumento anche marcato del D-dimero mentre il fibrinogeno risulta nei limiti normali o anche notevolmente aumentato. Questa coagulopatia (simil-DIC) rappresenta una reazione sistemica alla iper-infiammazione e alla tempesta citochinica scatenate dall'infezione virale. Ne consegue uno stato protrombotico con probabile attivazione dell'endotelio e delle piastrine (Violi *et al*, 2020). Fenomeni simili si osservano anche in altre infezioni gravi (setticemie, SARS, MERS) che richiedono trattamento in Unità di Terapia Intensiva (UTI). Fra i molteplici fattori responsabili della piastrinopenia vanno inoltre annoverati l'esposizione a numerosi farmaci, l'emodialisi e l'ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxigenation). Non sono stati finora riportati casi di piastrinopenia indotta da eparina (HIT), che soltanto eccezionalmente si verifica con l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) di comune uso in Italia ma meno infrequentemente con l'uso dell'eparina standard. Questa evenienza va comunque considerata nelle diagnosi differenziali.

2.2 Ruolo dell'ematologo

Sulla base dell'esperienza degli estensori di queste raccomandazioni, in Italia gli internisti e gli anestesisti che trattano pazienti COVID-19 richiedono la consulenza ematologica quasi esclusivamente nei pazienti nei quali il sospetto di ITP appare verosimile a causa della rapida (1-3 giorni) insorgenza di una grave piastrinopenia con livelli $<30-50.000/\mu\text{L}$. In questi casi, la consulenza dell'ematologo, preferibilmente se esperto in emostasi e trombosi, può risultare determinante nell'escludere altre cause di piastrinopenia quali la piastrinopenia da eparina (peraltro assai rara con l'uso delle eparine a basso peso molecolare), la piastrinopenia da farmaci, da aplasia midollare/megacariocitaria, la porpora trombotica trombocitopenica. L'ematologo potrà anche essere consultato per l'interpretazione della coagulopatia e nella scelta dell'approccio profilattico o terapeutico dei fenomeni tromboembolici (vedi paragrafo 3.3)

Al momento non vi è alcuna dimostrazione di una maggior incidenza di ITP nei pazienti con infezione COVID-19, anche se cominciano ad essere riportati casi sporadici (Zulfiqar *et al*, 2020; Magdi *et al*, 2019). Quest'apparente bassa incidenza di ITP nei pazienti con COVID-19 andrà comunque confermata con l'accumularsi degli studi poiché è ben noto che alcune infezioni virali possono rappresentare un fattore favorente l'insorgenza dell'ITP che peraltro, soprattutto nei bambini, raramente assume un decorso cronico.

3. MANAGEMENT DEI PAZIENTI COVID-19 NEGATIVI NEI QUALI SI SVILUPPI ITP DI NUOVA DIAGNOSI O SI VERIFICHINO RICADUTE DI PREGRESSA ITP

3.1 Premessa

Questa sezione si riferisce ai pazienti COVID-19 negativi sulla base del tampone o del test sierologico oppure ai pazienti asintomatici con risultato non disponibile al momento dell'inizio della terapia. Probabilmente il maggior rischio per un paziente con sospetta ITP o ricaduta di ITP non di severità tale da porlo a rischio di un sanguinamento grave è quello di essere contagiato presso gli ambienti sanitari ospedalieri e non ospedalieri attraverso il contatto con oggetti contaminati o direttamente dal personale, soprattutto se il personale e i pazienti non sono adeguatamente dotati dei dispositivi individuali di protezione prescritti. Questo rischio va attentamente considerato nell'adeguare l'approccio diagnostico e terapeutico che si propone al paziente. Tuttavia, nel sospetto di ITP di nuova diagnosi o di ricaduta, si suggerisce comunque di effettuare il tampone o il test sierologico – ove



siano disponibili e possano essere effettuati in assenza di un ragionevole rischio di contagio - per escludere un'infezione da SARS-Cov-2 in atto o pregressa. I pazienti asintomatici con risultato indisponibile al momento di iniziare la terapia si considerano da un punto di vista pratico alla stregua dei pazienti COVID-19 negativi. Ricordiamo tuttavia che il tampone ha una sensibilità variabile fra il 50% e il 70% (cioè con tasso dal 50% al 30% di falsi negativi) e quindi la sua negatività non significa certezza di assenza dell'infezione, che potrebbe manifestarsi nei giorni successivi, per cui in genere – ove fattibile - se ne consiglia la ripetizione almeno nei pazienti con sintomi dubbi. Anche i test sierologici soffrono di limitazioni, per esempio nei pazienti esposti negli ultimi mesi a rituximab, per l'insufficiente risposta anticorpale, e in genere la positività compare dopo circa 12 giorni dall'infezione, rendendo questi test poco utili per la diagnosi di infezione recente. Inoltre non è accertato che la presenza di anticorpi cosiddetti neutralizzanti o protettivi assicuri il soggetto dalla possibilità di essere nuovamente infettato da SARS-Cov-2.

Inoltre, sempre alla luce dei rischi di contagio, occorre innanzitutto considerare che tranne situazioni particolari (età avanzata, storia pregressa di emorragie maggiori) la maggior parte dei pazienti non presenta sintomi emorragici rilevanti in presenza di conte piastriniche $\geq 10\text{-}20.000/\mu\text{L}$. Pertanto, si raccomanda di diminuire la frequenza delle visite e dei controlli della conta piastrinica allo scopo di ridurre il rischio di contagio.

3.2 *Trattamento di prima linea*

Il trattamento di prima linea dell'ITP nei pazienti COVID-19 negativi non richiede sostanziali variazioni rispetto alle recenti linee guida internazionali (Provan *et al*, 2019; Neunert *et al*, 2019). Non vi sono evidenze che l'uso dei corticosteroidi aumenti il rischio di sviluppare l'infezione da COVID-19 o di peggiorarne il decorso. Il consenso generale degli esperti che hanno redatto le linee guida inglesi e di quelli che hanno formulato le sintetiche raccomandazioni per l'ASH ne sconsigliano comunque l'uso nei pazienti COVID-19 positivi a scopo prudenziale . (anche se l'OMS ne sconsiglia l'uso in caso di malattia da COVID-19 al di fuori di studi clinici, qualora siano disponibili terapie alternative più sicure ed efficaci) (WHO, 2020).

Il trattamento iniziale rimane pertanto quello basato sui corticosteroidi, ad esempio prednisone 1 mg/kg/die (dose massima iniziale 80 mg) per 3-4 settimane inclusa la fase di tapering. La pratica in atto presso alcuni centri di usare desametasone (40 mg/die per 4 giorni con più cicli ripetuti ad intervalli di 10 giorni fino a un massimo di 4 cicli) non trova supporto nelle indicazioni su ITP e COVID-19 prodotte dai colleghi inglesi e dall'ASH e pertanto potrebbe essere riservata a casi con conta piastrinica molto bassa ($< 10.000/\mu\text{L}$) soprattutto se con sintomatologia emorragica nei quali si ritiene clinicamente rilevante un incremento molto rapido della conta piastrinica. Tuttavia,



in simili casi - se praticabile - si preferisce la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIg), 400mg/die per 5 giorni o 1 g/kg/die per 1-2 giorni. In caso di emorragie maggiori con rischio di gravi danni organici (es. emorragia cerebrale) o per la vita, rimane comunque indicato ricorrere alla trasfusione piastrinica. Non risultano casi di trasmissione del SARS-Cov-2 attraverso trasfusioni piastriniche.

E' tuttavia ragionevole poter evitare o limitare l'uso degli steroidi in una situazione pandemica grave, pertanto, in assenza della necessità di un rapido incremento delle piastrine, si suggerisce il ricorso anticipato (*off label*) a un TPO-RA (eventualmente accompagnato da IVIg), consapevoli che l'eventuale efficacia richiederà 1-2 settimane per manifestarsi e considerando che l'aggiustamento delle dosi potrebbe essere effettuato sulla base di contatti telefonici o per via elettronica (email), con esecuzione della conta piastrinica in laboratori posti in prossimità dei pazienti. Questo approccio è l'unico praticabile nei pazienti con importanti controindicazioni all'uso di steroidi. Si ritiene utile nel controllo dei sanguinamenti dalle mucose quali epistassi, menorragie, gengivorragie - ancorché non supportato da chiare evidenze - l'uso di acido tranexamico (circa 15 mg/kg/die ogni 8 ore). In pratica si somministrano per os (o endovena) 2 fiale da 500 mg ogni 8 ore nell'adulto; di uso generale in Italia Ugurool o Tranex, fiale da 500 mg. Gli antifibrinolitici vanno evitati in caso di ematuria.

3.3 Management di seconda o ulteriore linea

Le attuali linee guida, in mancanza di studi di confronto diretti in termini di rischio/beneficio, non permettono di affermare alcuna superiorità fra i tre principali approcci terapeutici: TPO-RA, rituximab e splenectomia. Tuttavia, dalla lettura attenta delle parti del documento ove si discutono i vantaggi e gli svantaggi dei singoli trattamenti nel contesto di una buona pratica clinica, emerge una generale preferenza degli estensori per l'uso dei TPO-RA rispetto a rituximab. Discutiamo di seguito i singoli trattamenti. La splenectomia, ove effettuabile in condizioni di sicurezza anche dal punto di vista organizzativo ospedaliero, rimane un'opzione praticabile anche nell'attuale situazione di pandemia. Non vi sono evidenze che possano indicare un maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-Cov-2. Fra i due TPO-RA disponibili in Italia (romiplostim ed eltrombopag) nei pazienti che iniziano il trattamento non vi sono elementi per preferire eltrombopag a romiplostim in auto-somministrazione, attivando comunque per entrambi un monitoraggio a distanza. Ci viene segnalato che in alcune ASL è stata attivata per entrambi i TPO-RA la consegna al domicilio del paziente, pratica lodevole da incoraggiare estensivamente. Per gli eventuali pazienti già in trattamento non vi è motivo di transitare da un TPO-RA ad un altro se non in caso di perdita della riposta. Da considerare tuttavia che l'uso di TPO-RA si associa ad aumentato rischio tromboembolico (Ghanima *et al*, 2019; Rodeghiero *et al*, 2016) che in caso di sviluppo di infezione da COVID-19 potrebbe ulteriormente aumentare. Nei casi di inefficacia o intolleranza ai TPO-RA (intorno al 70%), appare ragionevole

suggerire come terza linea l'uso di dosaggi minimi di corticosteroidi (≤ 10 mg/die) per il tempo strettamente necessario, o di immunosoppressori alla minima dose efficace, od eventualmente di dapsona per i centri che ne abbiano esperienza d'uso. E' sconsigliata la somministrazione di rituximab, anche a dosi ridotte, in conformità anche a quanto suggerito dagli estensori delle "linee guida" UK e ASH. Queste ultime - qualora nel caso individuale si dovesse ricorrere a rituximab in mancanza di terapie alternative - raccomandano di prevedere la possibilità di somministrazione di plasma da donatori convalescenti da COVID-19. Da rimarcare, infatti, che il paziente recentemente trattato con rituximab (fino a 6 mesi prima) potrebbe non avere adeguata risposta anticorpale all'infezione (Nazi Blood 2013) e - aspetto ancor più rilevante - non rispondere ai vaccini anti COVID-19 se e quando disponibili. Non vi sono dati per quanto riguarda l'uso di fostamatinib nei pazienti con COVID-19.

4. MANAGEMENT DI PAZIENTI COVID-19 POSITIVI NEI QUALI SI SVILUPPI ITP DI NUOVA DIAGNOSI O SI VERIFICHINO RICADUTE DI PREGRESSA ITP

4.1 Pazienti paucisintomatici non ricoverati in UTI

Nei pazienti COVID-19 paucisintomatici che non siano ricoverati in UTI si seguiranno gli approcci dettati dalle linee guida per il trattamento di prima linea secondo le precisazioni esposte precedentemente (paragrafi 3.2 e 3.3). Tuttavia, in mancanza di evidenze sull'effetto degli steroidi sul decorso dell'infezione da COVID-19, nei pazienti senza manifestazioni emorragiche il consenso generale, per prudenza, è di ridurre il dosaggio e la durata di somministrazione (es. dose iniziale prednisone 20-25 mg/die indipendentemente dal peso corporeo con aumento della dose se necessario dopo 3-5 giorni fino a un massimo di 80 mg/die). In ogni caso vanno evitate somministrazioni prolungate ed il tapering va avviato entro 2 settimane dall'inizio della terapia. L'uso delle IVIg è generalmente incoraggiato e potrebbe influire positivamente l'evoluzione dell'infezione (Xie *et al*, 2020). Nessuna controindicazione all'infusione di plasma ottenuto da pazienti convalescenti da COVID-19. Si richiede comunque la consulenza ematologica.

4.2 Pazienti ricoverati in UTI

I pazienti con ITP ospedalizzati per COVID-19, in reparti internistici ed ancor più in UTI, hanno numerosi fattori di rischio tromboembolico in aggiunta allo stato infettivo (immobilizzazione, insufficienza respiratoria, ventilazione meccanica, uso di cateteri venosi centrali). Inoltre l'infezione COVID-19 con il disordine citochinico e coagulativo associato rappresenta motivo di preoccupazione particolare in assenza di evidenze sul suo trattamento. Per i pazienti ricoverati in UTI ogni intervento terapeutico va discusso, caso per caso, dall'ematologo consulente

con il medico intensivista che segue il paziente. Pur rimanendo generalmente validi i suggerimenti appena esposti per i trattamenti con corticosteroidi, IVIg e TPO-RA, si segnala che nei pazienti in nutrizione parenterale incapaci di assumere cibo potrebbe risultare vantaggioso l'uso di un TPO-RA somministrabile per via sottocutanea. Particolare attenzione va riservata alla profilassi e all'eventuale trattamento antitrombotico con eparina a basso peso molecolare (EBPM) e all'eventuale uso di farmaci antifibrinolitici.

4.3 *Rischio tromboembolico e microtrombosi arteriosa diffusa*

È evidenza ormai consolidata che i pazienti COVID-19, anche se solamente ospedalizzati, senza necessità di essere trattati in UTI, hanno un rischio tromboembolico 3-4 volte superiore rispetto ai pazienti internistici in genere, rischio stimabile intorno al 10%. Inaspettatamente, anche in casi inizialmente asintomatici può svilupparsi molto rapidamente un grave quadro infettivo che spesso si complica con una coagulopatia complessa. Quest'ultima, oltre che con alterazione dei test emocoagulativi, si esprime clinicamente con un ulteriore marcato incremento del rischio tromboembolico e può associarsi alla presenza di microtrombi disseminati nelle arteriole di vari organi (cuore, cervello, reni) in un quadro di endotelite diffusa che si manifesta a livello dei capillari, per esempio (ma non solo) coinvolgendo gli alveoli polmonari (Ackermann *et al*, 2020).

In una serie di 182 pazienti ricoverati in UTI con polmonite da COVID-19, sono state identificate complicanze tromboemboliche venose ed arteriose nel 31% dei casi, nell' 81% dei quali rappresentate da embolie-polmonari (Klock *et al*, 2020).

In una serie monocentrica di 198 pazienti trattati nei vari dipartimenti medici (n=123) o nell'UTI (n =75) dell'Università di Amsterdam, sono stati studiati gli eventi tromboembolici, con metodi oggettivi, anche nei pazienti asintomatici. Il tromboembolismo venoso nei pazienti con permanenza in UTI risultava molto più elevato (47% pari a 35/75 fino al 60-70% nei casi di permanenza in UTI prolungata) rispetto ai pazienti ospedalizzati in reparti internistici (3.2% pari a 4/124). Nei pazienti ricoverati in UTI l'elevata incidenza del tromboembolismo si riduceva di circa la metà ove si considerassero soltanto i pazienti sintomatici. Quest'allarmante frequenza di complicanze tromboemboliche si verificava nonostante a tutti i pazienti fosse somministrata nadroparina a dosi profilattiche e ne fosse stata in seguito raddoppiata la dose (pazienti UTI 2,850 U.I. antiXa bid se peso corporeo <100 kg oppure 5,700 U.I. antiXa bid se peso corporeo ≥100 kg; pazienti non UTI dose dimezzata, pari a quella standard per la profilassi chirurgica) (Middeldorp *et al*, 2020).

In un altro studio, condotto in Cina su 449 pazienti con COVID-19 grave con mortalità intorno al 30%, l'uso della

EBPM nei 99 pazienti trattati (22%) ha dimostrato di ridurre la mortalità soltanto nei pazienti con le forme più gravi di coagulopatia (dal 60 al 40%) pur usando dosi profilattiche di enoxaparina (40-60 mg/die) (Tang *et al*, 2020). In entrambi questi studi si trattava di dosaggi sostanzialmente profilattici (a parte i pazienti in UTI dello studio olandese) e rimane perciò da stabilire se non fosse preferibile un aumento del dosaggio dell'eparina.

In ogni caso si raccomanda di non somministrare EBPM anche solo a dosi profilattiche se la conta piastrinica è $<30.000/\mu\text{L}$; dosi più elevate richiedono una conta $>50.000/\mu\text{L}$. L'uso dell'EBPM in questi casi va comunque condiviso con il medico/anestesista che ha in cura il paziente per COVID-19. Si raccomanda uno stretto monitoraggio con riguardo sia al rischio emorragico, comunque aumentato anche nei pazienti gravi con COVID-19 senza piastrinopenia, che a quello trombotico.

Il rischio trombotico venoso ed arterioso potrebbe essere ulteriormente accentuato nei pazienti con pregressa splenectomia, ancor più se trattati con TPO-RA. D'altra parte, la necessità di una generalizzata profilassi antitrombotica con EBPM e ancor più la necessità di usare dosi terapeutiche, giustifica l'adozione di una terapia appropriata anche con TPO-RA, per ottenere un livello piastrinico che consenta di effettuare i trattamenti antitrombotici in relativa sicurezza.

Come sopra accennato, non si può escludere che oltre al tromboembolismo classico, la perturbazione emostatica e l'iper-infiammazione diano luogo alla formazione in situ di microtrombi, che possono localizzarsi nelle arteriole dei vari organi e nei capillari degli alveoli polmonari a causa dell'intensa infiammazione locale (Corbett *et al*, 2015; Marongiu *et al*, 2020).

Poiché la coagulopatia da COVID-19 si associa a un'intensa fibrinolisi (come documentato dall'aumento della concentrazione del D-dimero) che potrebbe risultare protettiva (Fox *et al*, 2020), l'uso dell'acido tranexamico va riservato a pazienti con sanguinamento attivo e soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Gli antifibrinolitici vanno evitati in caso di DIC manifesta. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Tuttavia i rapporti fra infezione COVID-19 e sistema coagulativo e fibrinolitico rappresentano un'area d'intensa ricerca sperimentale e clinica.

5. MANAGEMENT DI PAZIENTI CON ITP CRONICA

5.1 Nei pazienti COVID-19 negativi

Nei pazienti stabili, con risposta soddisfacente ai trattamenti in corso, non vi è necessità di apportare particolari



variazioni rispetto ai trattamenti di seconda linea proposti nel paragrafo 3.3. Ogni cambio di terapia potrebbe comportare un aumento dei rischi legato alla necessità di un monitoraggio più frequente e alla possibilità di mancata risposta.

5.2 Nei pazienti COVID-19 positivi

Valgono le stesse raccomandazioni proposte nel paragrafo 3.3, richiamando - per ragioni di prudenza pur in assenza di evidenze dirette - la necessità di evitare alte dosi di corticosteroidi o di farmaci immunosoppressivi, a meno che non strettamente indicati dai protocolli di cura adottati. E' sconsigliato definitivamente l'uso di rituximab, per le ragioni esposte sopra, ma se assolutamente necessario si dovrebbe accertare la disponibilità di plasma da donatori convalescenti da COVID-19.

Qualora in un paziente con ITP nota si sviluppi un'infezione da COVID-19 e si verifichi una caduta della conta piastrinica a livelli rischiosi ($< 10-20.000/\mu\text{L}$), l'approccio consigliato è l'uso delle IVIg, eventualmente ripetute secondo necessità, riservando la trasfusione piastrinica in caso di sanguinamento maggiore. Qualora il paziente fosse già in trattamento con TPO-RA, la dose potrebbe essere aumentata fino al massimo consentito. Potrebbe essere considerato anche l'uso a breve termine di steroidi (es. prednisone 1 mg/die per 5 giorni), o eventualmente un ciclo di desametasone (40 mg/die per 4 giorni).

Finora non esistono dati che dimostrino un'aumentata incidenza di infezione da COVID-19 nei pazienti con ITP in atto o pregressa, né manifestazioni più severe dell'infezione.

6. PAZIENTI SPLENECTOMIZZATI

E' ragionevole ritenere che i pazienti splenectomizzati non siano a maggior rischio di infezione da COVID-19; tuttavia essi sono più suscettibili verso alcune infezioni batteriche. E' importante accertare il loro stato vaccinale e se necessario rivaccinarli per Pneumococco, Meningococco e Hemophilus influenzae tipo b, nonché per l'influenza stagionale. Inoltre, qualora non fossero in terapia antibiotica profilattica permanente, come di routine prescritto in alcuni paesi (es. Inghilterra), si raccomanda fin dal primo insorgere di febbre oltre 37.5° , di iniziare senza indugio terapia antibiotica, preferibilmente, se possibile, per via endovenosa (es. amoxicillina associata ad acido clavulanico, in Italia è spesso usato Augmentin). Qualora la situazione non dovesse mostrare un rapido miglioramento, si raccomanda l'ospedalizzazione, per la necessità di stretta sorveglianza e di esecuzione di indagini cliniche e di laboratorio, che devono necessariamente comprendere esami emoculturali. Questa

raccomandazione deriva dalla possibile insorgenza (sia pure molto rara) di setticemia a decorso acuto o fulminante e dalla possibilità di superinfezioni batteriche resistenti ai comuni antibiotici.

7. GRAVIDANZA

Non vi sono controindicazioni specifiche alla gravidanza nelle pazienti negative al COVID-19.

8. MISURE DI PREVENZIONE DEL CONTAGIO

Applicazione scrupolosa delle indicazioni sul distanziamento interpersonale e sull'uso delle mascherine e dei guanti. Nessuna controindicazione specifica alla ripresa dell'attività lavorativa, se vengono assicurate adeguate misure di protezione dal contagio. E' comunque opportuna una verifica con l'ematologo di riferimento.

CAVEAT

Questo documento offre suggerimenti di carattere generale e rimane responsabilità del singolo ematologo decidere se seguirli o meno nel caso specifico.

LINK UTILI

<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp>

<https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli estensori del documento non hanno ricevuto alcun compenso. I costi amministrativi dell'iniziativa sono stati sostenuti dalla Fondazione Progetto Ematologia che si è avvalsa di un contributo non condizionato di Amgen Italia. Non è posta nessuna limitazione alla diffusione del presente documento, purché nella stesura originale.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Fondazione GIMEMA per aver accettato di pubblicare sul suo sito web queste raccomandazioni, e le altre eventuali istituzioni che vorranno pubblicizzarle.

BIBLIOGRAFIA

Ackermann, M. (2020) Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. May 21. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Online ahead of print.

Corbett, V. (2015) In Situ Thrombosis of the Pulmonary Arteries: An Emerging New Perspective on Pulmonary Embolism. *Medical Student Research Journal*. 4:54-58

Fox, S.E., Akmatbekov, A., Harbert, J., Li, G., Brown, Q., Vander Heide, R.S. (2020) Pulmonary and Cardiac Pathology in COVID-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv* 2020.04.06.20050575; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>

Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. (2019) Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. **104**(6):1112-1123

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., et al (2020) for the China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. **382**:1708-1720

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; **64**(4):383-394

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *The Lancet*. **395**:497-506

Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. Washington, DC: National Academies Press; 2011



Klok, F.A., Kruijpb, M.J.H.A., van der Meer,N.J.M., Arbousd, M.S., Gommerse, D.A.M.P.J., Kantf, K.M., Kapteina, F.H.J., van Paassend, J., Stalsa, M.A.M., Huismana, M.V., Endeman, H.(2020) *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

Magdi M, Rahil A. (2019) Severe immune thrombocytopenia complicated by intracerebral haemorrhage associated with coronavirus infection: a case report and literature review. *EJCRIM* **6**:
doi:10.12890/2019_001155

Marongiu, F., Grandone, E., Barcellona, D. (2020) Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14818>

Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T.F., Foppen, M.,Vlaar, A.P., Muller, M.C., Bouman, C.C., Beenen, L.F., Kootte, R.S., Heijmans, J., Smits, L.P., Bonta, P.I., van Es, N. (2020) Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* . May 5. doi: 10.1111/jth.14888. [Epub ahead of print]

Nazi, I., Kelton, J.G., Larche, M., Snider, D.P., Heddle, N.M., Crowther, M.A., Cook, R.J., Tinmouth, A.T., Mangel, J. & Arnold, D.M. (2013) The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*, **122**, 1946-1953

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. (2019) American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. 3(23):3829-3866. Erratum in: *Blood Advances* . 4(2):252

Pavord, S., Thachil, J., Hunt, B., Murphy, M., Lowe, G., Laffan, M., Makris, M., Newland, A., Provan, D., Grainger, J. and Hill, Q. (2020), Practical guidance for the management of adults with Immune Thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol*. In Print. doi:10.1111/bjh.16775

Provan, D., Stasi, R., Newland, A.C., Blanchette, V.S., Bolton-Maggs, P., Bussel, J.B., Chong, B.H., Cines, D.B., Gernsheimer, T.B., Godeau, B., Grainger, J., Greer, I., Hunt, B.J., Imbach, P.A., Lyons, G., McMillan, R., Rodeghiero, F., Sanz, M.A., Tarantino, M., Watson, S., Young, J. & Kuter, D.J. (2010) International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 115, 168-186.

Provan, D., Arnold, D., Bussell, J.Chong, B.H., Cooper, N., Gernsheimer, T., Ghanima, W., Godeau, B., González-López, T.J., Grainger, J., Hou, M., Kruse, C., McDonald, V., Michel, M., Newland, A.C., Pavord, S, Rodeghiero, F., Scully, M., Tomiyama, Y., Wong, R.S., Zaja, F., Kuter, D.J. (2019) Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. **3**:3780–3817

Rodeghiero F. (2016) Is ITP a thrombophilic disorder? *American Journal of Hematology*. **91**(1):39-45

Rodeghiero F. (2018) A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *British Journal of Haematology*. **181**(2):183-195

Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., Sun, Z. (2020) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **18**(5):1094-1099

Violi, F., Pastori, D., Cangemi, R., Pignatelli, P., Loffredo, L. (2020) Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thrombosis Haemostasis* DOI:10.1055/s-0040-1710317

World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020

Xie, Y., Cao, S., Dong, H., Li, Q. Chen, E., Zhang, W., Yang L., Fu, S., Wang, R. (2020) Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia. *Journal of Infection*, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044>

Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. (2020) Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. **382**(18):e43



FONDAZIONE
PROGETTO
EMATOLOGIA

ONLUS - Iscritta al n.181 del Registro delle Persone Giuridiche della Prefettura di Vicenza e al nr. 253 del Registro delle Persone Giuridiche della Regione Veneto
