

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

(Versione 2.0; gennaio 2021)

A cura di: F. Rodeghiero¹, S. Cantoni², G. Carli³, M. Carpenedo⁴, V. Carrai⁵, F. Chiurazzi⁶, V. De Stefano⁷, C. Santoro⁸, S. Siragusa⁹, F. Zaja¹⁰, N. Vianelli¹¹

¹Fondazione Progetto Ematologia, Vicenza; ²Dipartimento di ematologia e oncologia, Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano, Ospedale Niguarda, Milano; ³Divisione Ematologia, Ospedale S. Bortolo Vicenza, Vicenza; ⁴Azienda Ospedaliera "S. Gerardo", Monza; ⁵A.O.U. Careggi - Ematologia, Firenze; ⁶Dipartimento di Ematologia e Trapianto di Midollo, Ospedale Universitario Federico II, Napoli; ⁷Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Sezione di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore – Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma; ⁸Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Roma; ⁹Dipartimento Promise, Università degli Studi di Palermo, Palermo; ¹⁰Dipartimento Clinico di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Trieste; ¹¹Istituto di Ematologia "Lorenzo e A. Seragnoli" - Università degli Studi di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

1. PREMESSA E SCOPO

L'attuale emergenza COVID-19, tuttora in pieno svolgimento, suggerisce di mantenere aggiornate - dandone ampia diffusione grazie alla collaborazione di GIMEMA, SISET, EMATOLOGIA IN PROGRESS, AIPIT - le linee di comportamento nella gestione dell'ITP che La Fondazione Progetto Ematologia (FPE), su sollecitazioni pervenute da alcuni responsabili di centri per l'ITP oltre che da pazienti aveva già rilasciato in una prima versione nel giugno 2020.

Questo aggiornamento è stato coordinato dal Dr Nicola Vianelli in collaborazione con FPE con lo scopo di adeguare alcune delle precedenti raccomandazioni pratiche alle nuove conoscenze oltre che ad alcuni suggerimenti raccolti durante alcuni recenti forum di dibattito, organizzati da FPE. Inoltre, oltre ad allargare il panel di esperti, ci si è avvalsi dei risultati preliminari di una recente survey sul management dei pazienti con ITP durante questa

pandemia, condotta congiuntamente da FPE e GIMEMA con il coinvolgimento di tutti i centri italiani referenti per l’ITP. Si ribadisce il valore esclusivamente indicativo delle raccomandazioni per la loro scarsa evidenza scientifica e il conseguente basso livello di raccomandazione rispetto alle cosiddette “trustworthy guidelines” (Guyatt *et al*, 2011; Graham *et al*, 2011). 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.

Inoltre, dopo il rilascio della prima versione del documento, si sono svolti alcuni forum di dibattito fra i direttori dei maggiori centri promossi da FPE e sono state definitivamente pubblicate le raccomandazioni dei colleghi inglesi (Pavord *et al*, 2020) e una versione aggiornata delle FAQ a cura dell’ASH, riportata integralmente alla fine del documento.

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 nei pazienti con COVID-19, 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 $< 100.000/\mu\text{L}$ (7 casi) 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). Secondo una recente revisione, pazienti ospedalizzati per COVID-19 con piastrinopenia severa (valori inferiori a $50.000/\mu\text{L}$) hanno un rischio relativo di morte 13.7 volte maggiore, rispetto a pazienti con piastrine normali (Yang *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 dapprima una reazione locale vascolare polmonare e successivamente sistemica, alla iper-infiammazione e alla tempesta citochinica scatenate dall'infezione virale, nell'ambito della quale il virus interferisce direttamente con il sistema coagulativo o agisce indirettamente, attraverso la risposta immune che ha evocato (Marchandot *et al* 2020; Nopp *et al*, 2020; Jiménez *et al*, 2020). 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 Oxygenation). 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 trombotici, 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. Tuttavia sono stati riportati almeno 30 casi di piastrinopenia grave classificabile come associata a COVID-19 con ridotta risposta ai cortisonici e alle immunoglobuline (le referenze delle singole pubblicazioni sono disponibili su richiesta). 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.

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

3.1 Premessa

Questa sezione si riferisce ai pazienti COVID-19 negativi sulla base del test molecolare mediante tampone o del test antigenico 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 test idonei ad accertare l'assenza di infezione da SARS-CoV-2, pregressa o in atto, ove questi siano disponibili e possano essere effettuati in assenza di un ragionevole rischio di contagio. Il test molecolare mediante tampone nasofaringeo od orofaringeo utilizzando la tecnica rt-Real Time PCR rimane il test di riferimento. Ove non possibile o in caso di risposta in tempi brevi, si consideri un test antigenico rapido, ricordando tuttavia che la sensibilità di questo tipo di test può risultare appena superiore od uguale al 70% dei casi positivi (fino al 30% di casi positivi non identificati). Il test sierologico ha un ruolo minimo e potrebbe essere riservato agli asintomatici per escludere una malattia COVID-19 pregressa o agli inizi. Inoltre 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. Si veda anche il sito dell'ISS:

https://www.iss.it/documents/20126/0/COVID+19_+test+v4k_last.pdf/9ab1f211-7d88-bcb1-d454-cfed04aa8b05?t=1604483686312.

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.

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, nei pazienti stabili, anche se con valori di piastrine bassi purché asintomatici, 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 (Mahèvas *et al*, 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), 400 mg/die per 5 giorni o 1 g/kg/die per 1-2 giorni. In caso di emorragie maggiori con rischio per la vita o associate a gravi danni organici, come l'emorragia cerebrale (Magdi *et al*, 2019) rimane comunque indicato ricorrere alla trasfusione piastrinica. Non risultano casi di trasmissione del SARS-CoV-2 attraverso trasfusioni piastriniche.

E' tuttavia ragionevole cercare di evitare o limitare l'uso degli steroidi in una situazione pandemica grave (si veda al paragrafo 4.2 per l'uso dei cortisonici nei pazienti COVID-19 sintomatici), 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 Ugurol 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 ed ancor più rispetto alla splenectomia. 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 risposta. Da considerare tuttavia che l'uso di TPO-RA si associa ad aumentato rischio tromboembolico (Ghanima *et al*, 2019; Rodeghiero, 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. In alcuni pazienti l'associazione di TPO-RA a basse dosi di steroide o immunosoppressore può ripristinare una conta piastrinica clinicamente efficace, riducendo l'impiego di dosi elevate dei singoli principi attivi.

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 *et al*, 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 sull'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.

Si segnala inoltre che sulla base dei risultati del cosiddetto Recovery Trial (RECOVERY Collaborative Group *et al*, 2020) la somministrazione di 6 mg al giorno di desametasone (equivalente a circa 60 mg di prednisone) per una durata non superiore a 10 giorni, permetteva di ridurre significativamente la mortalità a 28 giorni dalla randomizzazione nei soli pazienti che richiedevano ventilazione meccanica invasiva o semplice assistenza con ossigeno, ma non in quelli senza necessità di supporto respiratorio.

Particolare attenzione va riservata alla profilassi e all'eventuale trattamento antitrombotico con eparina a basso peso molecolare (EBPM) o eparina sodica in infusione continua in ambito di UTI, 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, che hanno un 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 a partenza dai capillari degli alveoli polmonari (Ackermann *et al*, 2020; Marchandot *et al*, 2020; Nopp *et al*, 2020; Jiménez *et al*, 2020).

Da una review sistematica della letteratura con meta-analisi (Nopp *et al*, 2020), condotta su 66 studi clinici comprendenti 28.173 pazienti COVID-19 positivi con età media 62.6 anni (60% maschi), si è osservata una prevalenza globale di VTE del 14.1%. Una sottoanalisi ha evidenziato una prevalenza di VTE del 22.7% nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva (UTI) e del 7.9% nei pazienti non UTI. La prevalenza di embolia polmonare (PE) nei pazienti UTI e non UTI è stata rispettivamente del 13.7 e 3.5%. Un più alto livello plasmatico di D-Dimero è emerso come unico fattore predittivo significativo per VTE.

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 (Klok *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 \geq 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/ μ L; dosi più elevate richiedono una conta >50.000/ μ 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 (Rodeghiero, 2018), 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 a livello del letto vascolare polmonare,

con successiva estensione del fenomeno a livello locale polmonare e di altri distretti (cuore, encefalo, reni) (Corbett *et al*, 2015; Marongiu *et al*, 2020; Marchandot *et al*, 2020; Nopp *et al*, 2020; Jiménez *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. L'impiego di metodiche diagnostiche bedside come la tromboelastografia potrebbero rivelarsi utili nel guidare l'approccio alla grave coagulopatia nei pazienti ricoverati in UTI (Tsantes *et al*, 2020), tuttavia sono necessari ulteriori dati confermativi.

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/kg/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). 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 emocolturali. 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

Il rischio di outcome avverso in gravidanza in donne con COVID-19 è stimato essere intorno al 2.4% e dell'1.8% per il neonato (Zaigham *et al*, 2020; Mazur-Bialy *et al*, 2020).

Dati epidemiologici pubblicati indicano che, sebbene la mortalità per COVID-19 in Italia sia stata inizialmente superiore rispetto a quella cinese, la prognosi delle gravide nel nostro Paese è comparabile con quella cinese. In uno studio italiano comprendente 42 gravidanze in donne positive per SARS-CoV-2, su 7.000 parti osservati tra febbraio e aprile 2020 in Lombardia, ha documentato due parti pretermine, sette accessi delle gestanti in UTI con ottima risoluzione, e nessuna morte fetale o neonatale (Ferrazzi *et al*, 2020). Sono tuttavia stati descritti in letteratura casi di trasmissione verticale da madre a feto (Alzamora *et al*, 2020).

Anche per le donne gravide con ITP positive per SARS-CoV-2 quindi, si possono mantenere le raccomandazioni derivate dalla popolazione ITP non gravida, con gli accorgimenti specifici adottati in gravidanza, in particolare

riguardo le controindicazioni all'uso dei TPO-RA e dei farmaci immunosoppressori. E' raccomandabile un costante approccio multidisciplinare per la gravida con ITP, che includa il coinvolgimento di diversi specialisti (ematologo, ginecologo, intensivista e infettivologo).

Non vi sono controindicazioni specifiche alla gravidanza nelle pazienti ITP negative al COVID-19, per le quali sono applicabili le indicazioni comunemente accettate in questo setting. Non vi è controindicazione al vaccino anti-COVID-19 nelle gravide. Nel caso di pazienti gravide COVID-19 positive, nelle quali insorga ITP de novo, si potrà utilizzare lo steroide a dosaggio ridotto e le immunoglobuline come da pratica usuale.

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.

9. VACCINAZIONE anti COVID-19

Dal gennaio 2021 è stata avviata in Europa ed in particolare in Italia una campagna vaccinale anti SARS-CoV-2 rivolta inizialmente agli operatori sanitari e in sequenza alle categorie più fragili della popolazione (anziani oltre gli 80 anni, ecc.), con priorità ancora da stabilire con esattezza. La presenza di ITP in atto o pregressa non dovrebbe costituire criterio di precedenza nella vaccinazione.

I dati disponibili sui due vaccini finora disponibili (Pfizer e Moderna), sono presentati da due lavori di fase 3 pubblicati sul New England Journal of Medicine (Polack *et al*, 2020; Baden *et al*, 2020). Questi studi, seppur condotti su un numero relativamente contenuto di individui, osservati per un breve periodo di tempo, non hanno mostrato come effetto collaterale l'insorgenza di piastrinopenia immune o in generale di piastrinopenia. Dopo il richiamo vaccinale con il vaccino Pfizer alcuni soggetti manifestano sintomi di malessere generale e stanchezza ed è opportuno renderne edotti i pazienti. Non vi sono dati per sostenere rischi particolari della vaccinazione anti SARS-CoV-2.

La piastrinopenia immune, soprattutto se in fase di stabilità, non dovrebbe rappresentare una controindicazione alla vaccinazione. Nei pazienti con rischio di sanguinamento a seguito di somministrazione intramuscolare (es. conta piastrinica < 20.000/ μ L) si raccomanda adeguata informazione al paziente ed eventuale osservazione prolungata.

La vaccinazione è fortemente suggerita per i pazienti nei quali si preveda la necessità in tempi brevi di trattamento con Rituximab o con agenti immunosoppressori (da eseguire se possibile almeno un mese prima dell'inizio di queste terapie).

I dati sull'uso del vaccino durante la gravidanza sono al momento molto limitati. Studi di laboratorio condotti su animali non hanno mostrato effetti dannosi in gravidanza. Al momento non tutte le aziende sanitarie consentono la vaccinazione delle donne gravide. Pur mancando raccomandazioni specifiche fondate su trials clinici, la vaccinazione non è ritenuta controindicata in modo assoluto in gravidanza e, valutato positivamente il rapporto rischio/beneficio mediante colloquio della paziente con l'ematologo, l'infettivologo e il ginecologo, può essere considerata praticabile. Le stesse considerazioni valgono per le donne che allattano (Rasmussen *et al*, 2020; Dashraath *et al*, 2020). Si vedano a questo proposito anche i link AIFA: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1279946/FAQ-Vaccinazione_anti_COVID-19_con_vaccino_Pfizer.pdf/ea9099cd-c71c-d443-e447-6da60137da37 e CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>).

CAVEAT

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

LINK UTILI

FAQ American Society of Hematology: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp>
Linee guida inglesi – “General Haematology”, sezione “Guidance on management of ITP (Last Updated 15/07/2020)”: <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli estensori del documento non hanno ricevuto alcun compenso. Non è posta nessuna limitazione alla diffusione del presente documento, purché nella stesura originale.



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

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Fondazione GIMEMA, Siset, AIPIT e EMATOLOGIA IN PROGRESS per aver accettato di pubblicare sul loro sito web queste raccomandazioni, e le altre eventuali istituzioni che vorranno pubblicizzarle.

Si ringrazia per la collaborazione la Dott.ssa Lisanna Ghiotto (Fondazione Progetto Ematologia, Vicenza).

BIBLIOGRAFIA

COVID-19 and ITP. Frequently Asked Questions. pp. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-itp>. American Society of Hematology.

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128.

Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*. 2020 Jun;37(8):861-865.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Kehtan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30:NEJMoa2035389. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub ahead of print.

Corbett V, Hassouna H, Girgis R. In Situ Thrombosis of the Pulmonary Arteries: An Emerging Perspective on Pulmonary Embolism. *Medical Student Research Journal*. 2015;4(Winter):54-8.

Dashraath P, Nielsen-Saines K, Madhi SA, Baud D. COVID-19 vaccines and neglected pregnancy. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):e22.

Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I, Vergani P, Spinillo A, Prefumo F, Pellegrini E, Gargantini G. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jun;149(3):377-378.

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. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1112-1123.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94.

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. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., editors. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. COMMITTEE ON STANDARDS FOR DEVELOPING TRUSTWORTHY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES.

Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2020 Nov 17:S0012-3692(20)35146-1.

Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147.

Magdi M, Rahil A. Severe Immune Thrombocytopenia Complicated by Intracerebral Haemorrhage Associated with Coronavirus Infection: A Case Report and Literature Review. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019 Jul 12;6(7):001155.

Mahévas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, Guillotin V, Malphettes M, Galicier L, Noel N, Darnige L, Terriou L, Guerverno C, Sanchis-Borja M, Moulinet T, Meunier B, Ebbo M, Michel M, Godeau B. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(4):e224-e229.

Marchandot B, Trimaille A, Curtiaud A, Matsushita K, Jesel L, Morel O. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Nov;50(4):799-808.

Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1511-1513.

Mazur-Bialy AI, Kołomańska-Bogucka D, Tim S, Opławski M. Pregnancy and Childbirth in the COVID-19 Era- The Course of Disease and Maternal-Fetal Transmission. *J Clin Med.* 2020 Nov 21;9(11):3749.

Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002.

Nazi I, Kelton JG, Larché M, Snider DP, Heddle NM, Crowther MA, Cook RJ, Tinmouth AT, Mangel J, Arnold DM. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013 Sep 12;122(11):1946-53.

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. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):252.

Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Sep 25;4(7):1178–91.

Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, Makris M, Newland AC, Provan D, Grainger JD, Hill QA. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(6):1038-1043.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.

Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol.* 2020 Dec 23; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/AOG.0000000000004290. Epub ahead of print.

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ.

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print.

Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):39-45.

Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol.* 2018 Apr;181(2):183-195.

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

Tsantes AE, Tsantes AG, Kokoris SI, Bonovas S, Frantzeskaki F, Tsangaris I, Kopterides P. COVID-19 Infection-Related Coagulopathy and Viscoelastic Methods: A Paradigm for Their Clinical Utility in Critical Illness. *Diagnostics (Basel).* 2020 Oct 14;10(10):817.

Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* 2020 Jun;120(6):949-956.

World Health Organization. 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. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):318-356.

Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1469-1472.

Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):823-829.

APPENDICE

COVID-19 and ITP: Frequently Asked Questions

(Version 5.0; last reviewed November 18, 2020)

Input from Drs. Jim Bussel, Doug Cines, Nichola Cooper, Cindy Dunbar, Marc Michel, and Francesco Rodeghiero

Note: Please review ASH's disclaimer regarding the use of the following information.

What are the potential considerations in selecting treatment agents for ITP in the context of the pandemic, whether the ITP patient has COVID-19 disease or not?

The many effective treatment options for ITP each possess possible advantages and disadvantages in the setting of the COVID-19 pandemic. A “common sense” approach to patient management using contemporary standard ITP guidelines is advisable in the absence of extensive clinical data in the context of ITP and COVID-19 to suggest otherwise. Visits to medical facilities should be minimized to limit exposure to infection. This puts more emphasis on managing symptoms rather than relying on frequent platelet counts which may be better obtained “locally”. Severe COVID-19 infection is accompanied by a risk of thrombosis, but there is no evidence that this risk is increased by raising platelet counts to hemostatic levels or exacerbated by any specific form of ITP management, even splenectomy and thrombopoietic (TPO) agents which may be associated with some excess thrombosis in non-COVID ITP settings.

Viral infections can trigger acute ITP or result in exacerbations in those with stable disease, thus testing for SARS-CoV-2 is indicated in this setting, as supported by a recent case series documenting new onset of ITP associated with COVID-19¹ and anecdotal reports of patients with ITP whose platelet counts fell in association with SARS-Cov2 infection.

IVIg is not immunosuppressive, rapidly increases the platelet count, and potentially has useful immunomodulatory effects, but currently does not contain antibodies to the SARS-Cov-2 virus. Since IVIg requires prolonged and often repeated visits to an infusion center, IVIg increases attendant SARS-Cov2 exposures; home administration is

a pro-active possibility. Two of the 3 available thrombopoietic agents can be taken orally, whereas the third is administered by subcutaneous injection requiring a weekly visit to a medical facility in some countries. Steroid treatment is the most widely-used first-line treatment of ITP and carries a theoretical risk of increasing viral susceptibility early in infection; however, steroid exposure has not been associated with worse outcomes in COVID-19 disease, and dexamethasone has been shown to be beneficial for mitigation of severe COVID-19 hyperinflammatory disease, although with different dosing than that recommended in ITP. No data suggests that splenectomy poses any additional risk of SARS-Cov-2 virus infection. No consensus exists as to whether anti-CD20 increases the risk of infection or severity of COVID-19 disease; however, anti-CD20 agents impair humoral responses to de novo infections and vaccines for 6 months or longer, which theoretically would delay or impair immunity following natural infection or vaccination for COVID. There is no data on platelet transfusion in COVID-19 patients. Fostamatinib can be used to treat ITP and is under study as an anti-inflammatory therapy for severe COVID infection.

For a new adult patient with ITP requiring treatment due to severe thrombocytopenia but without active infection, how would you approach initial treatment options in the setting of the COVID-19 pandemic?

Ideally, testing for active SARS-Cov2 infection would occur prior to treatment decisions. Initial therapies should be individualized based on the severity/location of bleeding and comorbidities, standard practices for managing ITP, shared decision making with patient, and minimization of exposure to SARS-Cov-2 infection. Most adults with ITP do not experience severe bleeding at platelet counts $\geq 20,000/\text{ul}$ in the absence of additional risk factors (including older age). Thus, if patients are generally low-risk and stable, it may be feasible to decrease frequency of measuring platelet counts and to avoid excess visits to health care facilities. Effective ITP treatments that are not immunosuppressive, such as IVIG or oral thrombopoietic (TPO) agents (eltrombopag or avatrombopag), would be reasonable initial treatment choices, although there is no evidence to date suggesting a benefit to avoidance of steroids. Romiplostim is equally effective but may require weekly visits for injections. If an urgent platelet count increase is needed, IVIG 0.4-1 gm/kg for 1-2 days can be given with additional doses as needed, while awaiting response to other treatment, e.g. TPO agents. For patients without major bleeding or wet purpura, oral TPO agents could be used as single agents to avoid the risks of IVIG (exposure) and steroids (immunosuppression). For patients not responsive or intolerant to the various TPO-RA agents, fostamatinib could be considered.

For chronic ITP patients without active COVID-19 disease, would you modify treatment regimens in the setting of the COVID-19 pandemic?

No modification is needed for stable patients on low doses of immunosuppressive drugs. Changing treatments requires increased monitoring and could result in relapse, and thus may be riskier than continuing the status quo. However, for those patients who would have to remain for months on prednisone at doses > 10mg/day or on “high” doses of immunosuppressive drugs based on this strategy, use of TPO agents or fostamatinib in those unresponsive or intolerant to TPO-RA might allow tapering of doses. The suggestion to taper immunosuppressive agents is made despite no robust evidence for poorer COVID-19 outcomes with immunosuppressive agents. We believe anti-CD20 agents should be avoided if possible, at least for now (see above).

Should blood count monitoring or thresholds to initiate treatment be modified in the setting of the higher risk currently for uninfected patients being physically present at medical care settings for blood draws and treatment?

When possible, most ITP patients should be managed by phone, text, or email according to symptoms, with decreased frequency of blood counts, and if needed and possible, home blood draws. Certain patients: the elderly, those on anti-platelet agents, those with a history of major bleeding or other risk factors and those whose condition is unstable, may need to continue frequent monitoring.

How would you approach an ITP patient infected with SARS-Cov2?

Thus there does not appear to be an increased incidence of infection or severe COVID-19 disease in ITP patients. If a patient with known ITP develops SARS-Cov2 infection and the platelet count falls to very low levels, i.e., less than 10-20,000/uL, IVIG should be given with platelet transfusion reserved for major bleeding or invasive procedures. If the patient is already on a TPO agent, the dose could be increased, another TPO agent could be substituted, or fostamatinib added. Treatments for COVID-19 illness, such as dexamethasone for severe disease, should be given as appropriate. The benefit and safety of dexamethasone during the early phase of SARS-Cov2 infection is not established; although, there is no evidence currently suggesting that early administration of steroids worsens the clinical course of COVID19 infection.

ITP patients diagnosed with COVID-19 who recently received rituximab or other immunosuppressive therapies and are not expected to be able to make their own anti-SARS-Cov2 antibodies, particularly if they have additional risk factors for progression to severe COVID-19 disease, may be good candidates for administration of anti-SARS-Cov2 antibodies via convalescent plasma or engineered monoclonal antibodies, if available.

LMWH and unfractionated heparin are used widely as thromboprophylaxis in all hospitalized COVID-19 patients, and should be administered even to ITP patients unless they are bleeding or severely thrombocytopenic (<20-30,000/ μ L). Anticoagulation can be given at lower platelet counts in patients at high risk for pulmonary embolism or deep vein or visceral thrombosis. The potential benefits vs risk of heparin and other anticoagulants and the optimizing dosages and schedules must be weighed carefully in each ITP patient, in consultation with a hematologist.

What if my patient has had a splenectomy?

Treatment of a febrile splenectomized patient is unchanged in the setting of COVID-19 disease. Urgent administration of IV antibiotics is mandatory until bacterial cultures are documented as negative, even if the fever is attributed to proven or suspected SARS-Cov-2 infection.

Should I immunize my ITP patient to SARS-Cov2 and influenza?

Even though vaccine administration in general can occasionally result in a drop in the platelet count in otherwise stable ITP patients, the expected benefits of receiving the influenza vaccine and a SARS-CoV-2 vaccine likely outweigh this concern. The ASH vaccine FAQ discusses points to consider in the use of SARS-CoV-2 vaccines, as they become available, in immunocompromised and/or splenectomized patients, such as those with ITP, and potential impact of long-lasting B cell depletion or other types of immunosuppression or immunodeficiency common in ITP patients.

References

1. Mahévas M et al, Clinical characteristics, management and outcome of Covid-19-associated immune thrombocytopenia. A French multicenter series. Br J Haematol. 2020 Jul 17. doi: 10.1111/bjh.17024