

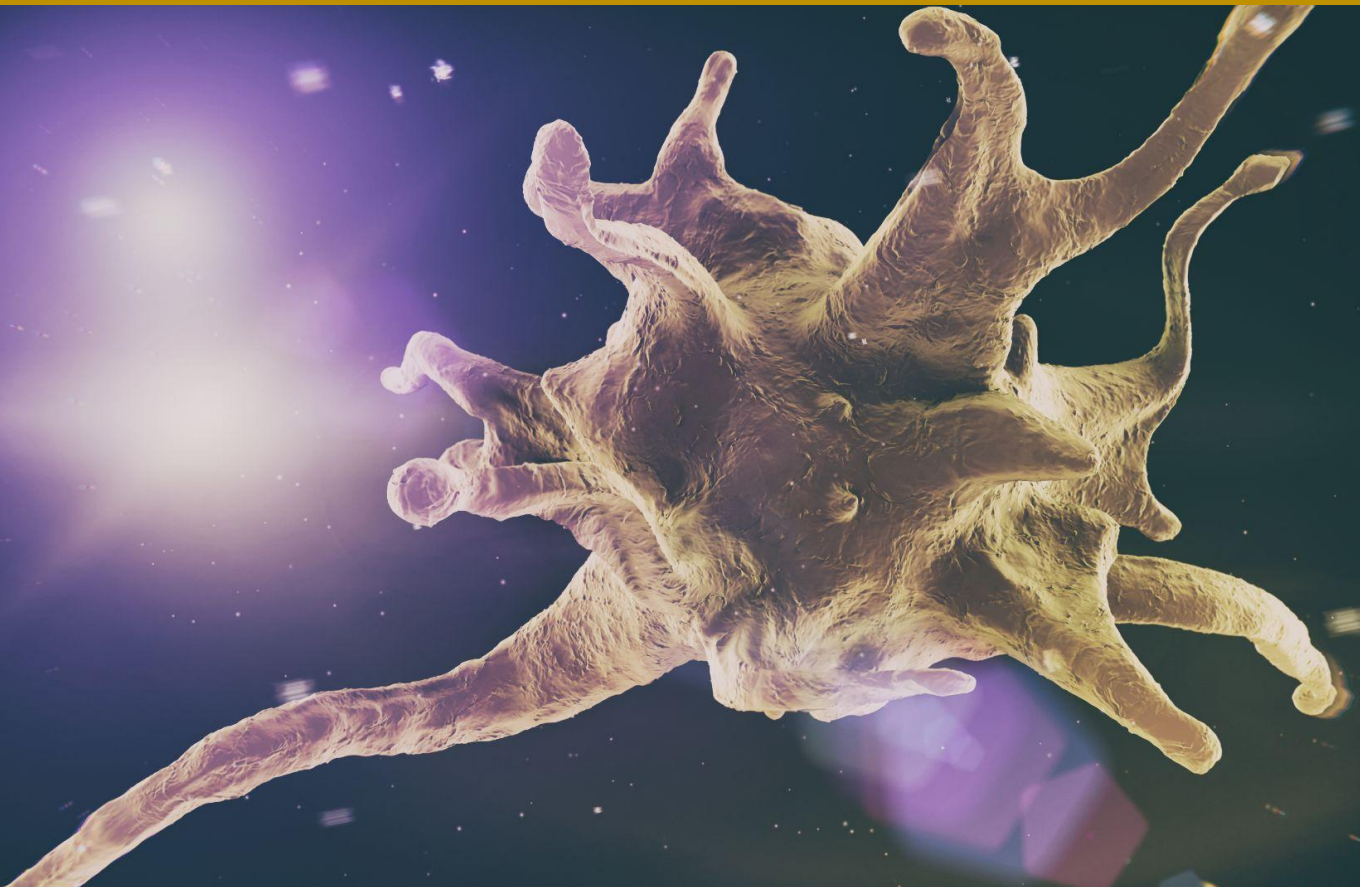
21 OTTOBRE 2021

WEBINAR

TROMBOCITOPENIA NEL PAZIENTE EPATOPATICO: COME MINIMIZZARE I RISCHI ED EFFICIENTARE GLI INVESTIMENTI

REGIONI: PIEMONTE - LIGURIA - VENETO - FVG

DOCUMENTO DI SINTESI



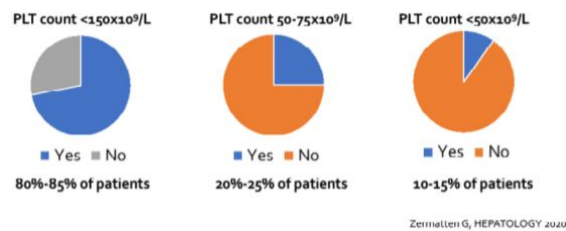
INTRODUZIONE DI SCENARIO

La trombocitopenia è una complicazione a cui va incontro circa l'80% dei pazienti affetti da malattia cronica di fegato (CLD) e può avere diverse cause (sequestro splenico, ridotta produzione di trombopoietina). L'11-13% dei pazienti va incontro ad una forma più grave (conta piastrinica inferiore alle 50.000 unità per microlitro) e tra coloro che sono candidati ad una procedura invasiva, esiste un aumentato rischio di sanguinamento traumatico o post-operatorio. La trombocitopenia grave potrebbe complicare significativamente le procedure standard di diagnosi e cura del paziente, come la biopsia epatica o procedure mediche indicate o elettive per pazienti cirrotici, con il risultato di un trattamento tardivo o annullato. Inoltre vi sono dati che evidenziano, riguardo l'assistenza sanitaria di un paziente affetto da trombocitopenia, un costo annuale più che triplicato rispetto a quello di un paziente con CLD senza trombocitopenia. Per questo motivo nasce la necessità di una copertura attraverso trasfusioni di concentrati piastrinici. Purtroppo questa procedura risulta avere diverse criticità, oltre alla disponibilità di materia prima: comporta rischi infettivi e sovraccarico emodinamico, l'emivita bassa costringe ad effettuare la procedura non oltre il giorno prima dell'intervento, gravando sulla già elevata complessità organizzativa, l'efficacia non sempre è ottimale né prevedibile e non ultimo aspetto, ha un costo medio elevato, considerando anche solo la prospettiva dei costi diretti sanitari (circa 2.000 tra degenza e procedura). Oggi fortunatamente si è aggiunta una nuova opzione terapeutica che attraverso una semplice somministrazione orale, consente ai pazienti con CLD una gestione semplificata di questa complicanza, potendo eseguire la terapia direttamente a domicilio piuttosto che dovendo affrontare un'ospedalizzazione seguita da trasfusione piastrinica e consentendo all'organizzazione assistenziale la pianificazione delle procedure invasive con un timing più flessibile. Ma questo nuovo approccio deve essere multidisciplinare, con una scelta condivisa ed organizzata nella filiera di cura che va dall'ematologo, all'epatologo, all'internista, al chirurgo fino ad arrivare al farmacista ospedaliero ed al risk manager ospedaliero. Come si sono organizzati o si organizzeranno i percorsi di cura delle regioni di fronte a questo nuovo scenario è quanto Motore Sanità propone di discutere in questi eventi multiregionali, condividendo "proven practices" utili a minimizzare i rischi per i pazienti ed efficientare gli investimenti.

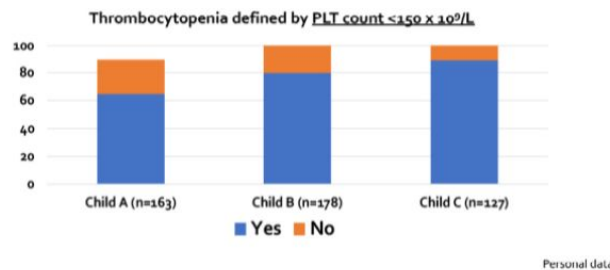
LA TROMBOCITOPENIA NEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA CRONICA DI FEGATO

I pazienti affetti da cirrosi epatica frequentemente acquisiscono alterazioni emodinamiche ed emostatiche che possono alterare l'equilibrio emostatico sia in senso emorragico che pro trombotico. Inoltre, l'attivazione delle vie emostatiche può svolgere un ruolo nella progressione della malattia prevalentemente attraverso l'attivazione di meccanismi infiammatori. Negli ultimi anni i paradigmi dell'emostasi nella cirrosi sono stati meglio compresi ed approfonditi superando percezioni cliniche precedentemente radicate. È indispensabile promuovere un confronto multi specialistico nella gestione della trombocitopenia severa nel paziente epatopatico e nel percorso del paziente cirrotico piastrino penico sottoposto a manovre interventistiche.

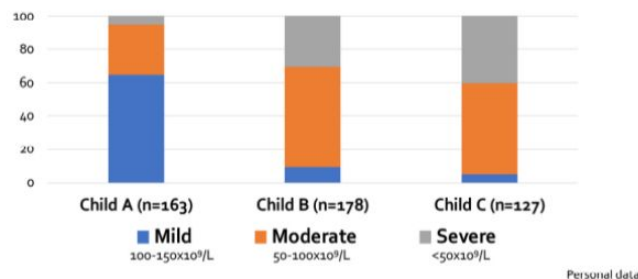
La trombocitopenia è la più comune alterazione della emostasi osservata nei pazienti con cirrosi:



La prevalenza della trombocitopenia è correlata alla classe del bambino (come marcatore surrogato dell'ipertensione portale)



La severità della trombocitopenia è inoltre correlata con la classe del bambino



Take home message per la trombocitopenia nel paziente addetto da cirrosi:

- La Trombocitopenia è una patologia molto comune nei pazienti con cirrosi, in particolare per quei pazienti che sono scompensati.
- L'implicazione clinica della trombocitopenia nei pazienti cirrotici non è ancora stata del tutto compresa.
- Attenta valutazione dei bisogni del paziente in un contesto multidisciplinare, che includa un epatologo con competenze specifiche in emostasi e nella sua gestione.

LUSUTROMBOPAG: UN NUOVO TRATTAMENTO PER LA GESTIONE DELLA PIASTRINOPENIA DEL PAZIENTE CIRROTICO

Lo sviluppo di molecole attive nell'incrementare la conta piastrinica nei pazienti cirrotici avviati a manovre invasive ad elevato rischio emorragico è un interessante progresso terapeutico, ma richiede una rimodulazione organizzativa ed un attento monitoraggio. Usutrombopag è un farmaco agonista del recettore della trombopoietina (TPO) indicato per il trattamento della trombocitopenia grave ($< 50.000/mm^3$) nei pazienti adulti, con malattia epatica cronica (MELD score ≥ 24), che devono essere sottoposti a una procedura invasiva pianificata. Il farmaco va assunto per 7 giorni e raggiunge il massimo dell'efficacia tra il 10° e 13° giorno (finestra terapeutica per programmare una o anche più procedure invasive). Gli studi effettuati hanno dimostrato una minore richiesta di trasfusione di piastrine o di qualsiasi procedura di soccorso per sanguinamento fino a 7 giorni post-procedura. Importante notare anche che il profilo di safety del farmaco è risultato buono, con un rischio di eventi avversi (incluso quello di trombosi) simile al braccio di controllo. Questo farmaco potrebbe rappresentare un'ottima alternativa nei pazienti epatopatici cronici (solitamente affetti da problemi emocoagulativi) che necessitano di essere sottoposti a procedure invasive con più o meno elevato rischio emorragico (come legatura di varici esofagee, biopsia epatica, TIPS, procedure dentali, trattamento radiologici locoregionali, ecc.). Al momento attuale i pazienti vengono trattati mediante trasfusioni di piastrine o plasma, che sono gravate dal rischio di reazioni avverse e offrono una efficacia limitata e transitoria, con frequente necessità di trasfusioni ripetute e conseguente aumento della spesa sanitaria.

CASI CLINICI

Come evitare l'infusione piastrinica nel paziente cirrotico

11.09.2020

- F.A., maschio, 52 anni.
- Ricoverato in ospedale a causa di "sanguinamento gastrointestinale inferiore in pazienti con cirrosi".
- Consultazione GI.

Esaminazione fisica

- Segni vitali: PAO 125/70, FC 82R, sat O2 97%, TC 36,7°.
- Generale:
 - Vigile, orientato al tempo, al luogo, alla persona e alla situazione.
 - Pelle calda e asciutta; nessuna pigmentazione anormale, sanguinamento, eruzione cutanea o altre lesioni.
- Polmoni: limpidi all'auscultazione e alla percussione. Niente rantoli, sibili o sfregamenti.
- Addome: nessun timpano anormale. Aumento dei suoni intestinali; nessun diretto o tenerezza di rimbalzo, rigidità o protezione. Bordo irregolare del fegato. Nessuna ascite.
- Milza non palpabile.
- Rettale: Emorroidi di grado 3. Aumento del tono dello sfintere. Niente masse.

Laboratorio ed imaging

Ultrasuoni (24,08,2020): fegato nodulare, margini irregolari, vena porta ingrossata senza trombosi della vena porta, splenomegalia

EGDS (06,06,2019): piccole varici esofagee con pochi segni rossi (F1,Li,CB,RWM+--,CRS--)

| Labs | 10.09.2020 |
|---------------------------------|------------|
| Hb, g/dL | 7.6 |
| MCV, fL | 70 |
| PLT count, x10 ⁹ /L | 26 |
| INR | 1.4 |
| Creatinine, mg/dL | 1.8 |
| eGFR, mL/min/1.73m ² | 52 |
| Total bilirubin, mg/dL | 2 |
| Albumin, g/dL | 36 |
| AST/ALT, U/L | 21/17 |

Storia

Emicrania parossistica cronica

Malattia renale cronica (fase 2)

Ricovero per sanguinamento gengivale dopo estrazione dentale

Reazione "allergica" alla trasfusione di cellule rosse

Frattura traumatica dell'anca

Storia familiare: padre con CRC

Sommario:

Paziente con Cirrosi (SVR+) correlata ad HCV decompensato da VH

Ospedalizzato per sanguinamento minore

Asintomatico. PAO 125/70 FC92 bpm.

Trombocitopenia severa

AKI su CKD

Child classe A

Punteggio MELD:18

Interventi per migliorare il rischio di sanguinamento

Test di seconda linea per emostasi

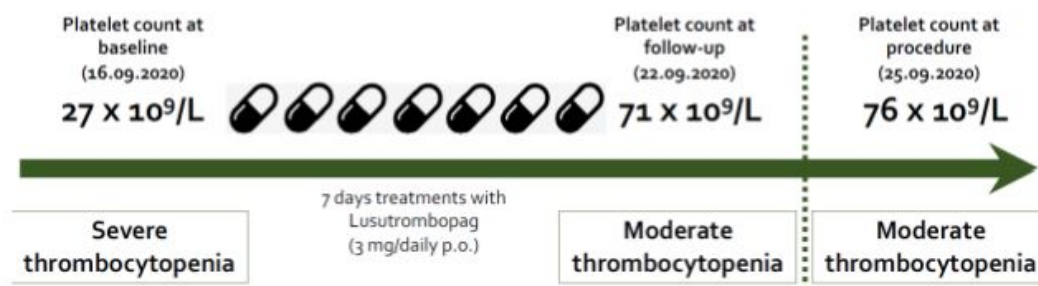
- Tromboelastometria
- PFA-200

Interventi per mitigare il rischio di sanguinamento

Pre-renal AKI in CKD – Idratazione e stop a NSAIDs

Severa trombocitopenia – Uso di Lusutrombopag

Il trattamento con Lusumotrombopag è stato associato con un significativo aumento della conta piastrinica



Immediato follo-up post procedurale

1. Buona condizione clinica
2. Nessuna decompensazione del fegato
3. Nessun sanguinamento relativo alla procedura
4. Dimissione in ambulatorio

Take Home messages

- La gestione delle alterazioni emostatiche nei pazienti con cirrosi sottoposti a procedure mediche può essere complessa.
- Mentre la correlazione tra trombocitopenia e sanguinamento correlato alla procedura nella cirrosi appare scarsa, potrebbe esserci un gruppo di pazienti con cirrosi in cui la trombocitopenia grave è correlata al rischio di sanguinamento.
- Attenta valutazione delle esigenze del singolo paziente da parte di un team multidisciplinare, comprendente epatologo e ematologo con competenze specifiche nella gestione della coagulopatia correlata alla cirrosi.

TROMBOCITOPENIA GRAVE: IMPATTO CLINICO, ASSISTENZIALE ED ECONOMICO

La piastrinopenia severa (valore di piastrine $< 50000/\text{mm}^3$) è presente in percentuali variabili tra il 20% e il 40% dei pazienti con malattia avanzata di fegato. Nonostante questa condizione non necessariamente aumenti il rischio di eventi emorragici spontanei, può influenzare il rischio di sanguinamento a seguito dell'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche di tipo invasivo. Alcuni esempi di procedure invasive, che devono essere eseguite nei pazienti con malattia epatica avanzata e piastrinopenia, sono le biopsie del fegato, l'asportazione di polipi del tratto gastroenterico riscontrati agli esami endoscopici, le estrazioni dentarie, i trattamenti loco-regionali del tumore primitivo del fegato. Sino ad oggi è condivisa, anche se non supportata da evidenze scientifiche molto solide, la pratica di sottoporre i pazienti con piastrinopenia severa alla trasfusione di piastrine nelle fasi precedenti l'effettuazione della procedura invasiva. Tale procedura avrebbe lo scopo di incrementare il numero di piastrine circolanti al di sopra della soglia delle $50000/\text{mm}^3$, ritenuta la soglia di sicurezza per poter eseguire le procedure invasive con un rischio di complicanze emorragiche standard. Il limite della trasfusione di piastrine è principalmente la sua reale efficacia nell'incrementare il numero totale delle piastrine circolanti, assai modesta negli studi effettuati sull'argomento. In aggiunta, gli emoderivati rappresentano una risorsa terapeutica limitata e non facilmente reperibile in tutti gli ospedali, in concomitanza con la necessità di eseguire una procedura invasiva programmata. Da poco tempo è disponibile una nuova categoria di farmaci somministrabili per via orale, denominata agonisti del recettore della trombopoietina, il cui effetto è di incrementare in modo fisiologico la produzione midollare di piastrine nei pazienti con malattia epatica avanzata. Dopo un trattamento di durata variabile da 5 a 7 giorni, una quota importante di pazienti con piastrinopenia severa raggiunge, nell'arco di ulteriori pochi giorni, un valore di piastrine superiore alla soglia delle $50.000/\text{mm}^3$, che perdura anche per numerosi giorni dopo la sospensione del trattamento, consentendo con molta più facilità la pianificazione dell'esecuzione delle procedure invasive. L'ottima tollerabilità, accanto all'efficacia di questi farmaci, rende ad oggi la pratica della sistematica trasfusione di piastrine non più giustificata per il trattamento della piastrinopenia nel paziente con malattia epatica severa, che deve essere sottoposto a procedure diagnostiche o terapeutiche invasive.

CONCLUSIONI

La trombocitopenia è una complicazione a cui va incontro circa l'80% dei pazienti affetti da malattia cronica di fegato (CLD) e può avere diverse cause. I dati evidenziano, per l'assistenza sanitaria di un paziente affetto da trombocitopenia, un costo annuale più che triplicato rispetto a quello di un paziente con CLD senza trombocitopenia. Per questo motivo nasce la necessità di una conseguente copertura attraverso trasfusioni di concentrati piastrinici che però, oltre alla disponibilità di materia prima, risulta avere diverse criticità:

- Rischi infettivi e sovraccarico emodinamico.
- L'emivita bassa costringe ad effettuare la procedura non oltre il giorno prima dell'intervento, gravando sulla già elevata complessità organizzativa.
- L'efficacia non sempre è ottimale né prevedibile.
- Costo medio elevato, considerando anche solo la prospettiva dei costi diretti sanitari.

Attualmente esiste però una nuova opzione terapeutica che attraverso una semplice somministrazione orale consente ai pazienti con CLD una gestione migliore e semplificata:

- terapia direttamente a domicilio
- timing organizzativo più flessibile nella pianificazione delle procedure invasive

Per riuscire però ad erogare correttamente questa terapia deve cambiare il paradigma di presa in carico del paziente. E' necessario un nuovo approccio multidisciplinare che comporti una scelta condivisa ed organizzata nella filiera di cura tra ematologo, epatologo, internista, chirurgo, farmacista ospedaliero e risk manager ospedaliero.

IL PANEL CONDIVIDE

- È sempre più grande l'esigenza per i pazienti di accedere a nuove potenzialità terapeutiche, per non dover rallentare o rimandare le cure o, addirittura, proseguire correttamente il percorso terapeutico.
- A oggi dal punto di vista terapeutico l'unica opzione è la trasfusione di piastrine, ma spesso la disponibilità nelle strutture sanitarie è inesistente o scarsa, e in ogni caso vi sono comunque rischi infettivi.
- Con lusutrombopag si ottengono livelli di piastrine molto elevati, oltre le 50 mila piastrine e per un periodo piuttosto lungo e stabile. In questo modo si protegge il paziente dall'eventualità di sanguinamenti che possano verificarsi anche nel periodo peri-procedurale. Gli studi attualmente a disposizione sul lusutrombopag dimostrano che questo farmaco è estremamente efficace per ottenere un ampio numero di piastrine senza doverle traspondere.
- La nuova molecola può avere risvolti positivi nella vita dei pazienti e limitare i disagi e le problematiche con cui convivono quotidianamente, ma anche rappresentare una grande opportunità per il SSN, riducendo i costi di intervento e di presa in carico del paziente, che non deve essere ricoverato parecchi giorni prima dell'intervento.

ACTION POINTS

1. È fondamentale un confronto tra Regioni su come abbiano organizzato o organizzeranno i percorsi di cura di fronte a questo nuovo scenario.
2. Per riuscire ad erogare questo nuovo farmaco a domicilio serve una stretta collaborazione tra medicina territoriale e strutture specialistiche. Le nuove case della comunità previste dal PNRR potrebbero essere luoghi eleggibili per l'erogazione di questi farmaci.
3. Ogni struttura specialistica si deve dotare di team multidisciplinari per la presa in carico del paziente.
4. Essendo una terapia che comporta costi maggiori di farmacia e risparmi invece per altri reparti, per poterne garantire la sostenibilità economica, bisogna che i singoli nosocomi superino il sistema a compartimenti stagni dei budget di spesa.

SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):

Laura Avalor, Giornalista

Andrea Cane, Vice Presidente IV Commissione Sanità, Regione Piemonte

Wilma Debernardi Venon, Divisione di Gastroepatologia AOU San Giovanni Battista Città della Salute e della Scienza di Torino

Fabio Farinati, Direttore UOC Gastroenterologia AOU Padova

Angelo Gratarola, Coordinatore del Dipartimento Interaziendale Regionale Emergenza- Urgenza della Liguria e Direttore del Dipartimento Emergenza-Accettazione di IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova

Alfredo Guglielmi, Direttore Universitario di Struttura Complessa di Chirurgia Generale ed Epatobiliare AOUI Verona

Melania Marmifero, Responsabile SSD Centro Trasfusionale ASL CN2 Regione Piemonte

Alfredo Marzano, Responsabile SS Gastroepatologia AOU San Giovanni Battista Città della Salute e della Scienza di Torino

Pierluigi Toniutto, Direttore Unità di Epatologia e Trapianti di Fegato ASUI Udine

Alberto Zanetto, Gastroenterologia e Trapianto Multiviscerale, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche, e Gastroenterologiche, Azienda Ospedale-Università di Padova

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità** con il patrocinio di **ALISA, AOU Padova, Università degli Studi di Udine, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino***

Con il contributo incondizionato di:

