

DOCUMENTO DI SINTESI

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

REGIONI: **PUGLIA - CALABRIA - SICILIA**

CON IL PATROCINIO DI



25 Novembre
2021



www.motoresanita.it



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.



TROMBOCITOPENIA: A CHE PUNTO SIAMO?

- La trombocitopenia è una complicanza 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);
- 11-13% dei pazienti va incontro ad una forma più grave (conta piastrinica < 50.000 unità per microlitro), e tra i candidati a procedure invasive standard di diagnosi e cura (es°biopsia epatica o procedure mediche elettive per pazienti cirrotici), esiste un aumentato rischio di sanguinamento traumatico o post-operatorio, che può dare significative complicazioni, con il risultato di un trattamento tardivo o annullato.
- 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 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 (circa 2.000€ tra degenza e procedura).



LA TROMBOCITOPENIA ED I SUOI RISCHI NEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA CRONICA DI FEGATO

Il quadro clinico di partenza del paziente cirrotico evidenzia come le piastrine siano ridotte. Questo si traduce in un fenomeno che tutti gli ematologi conoscono: la piastrinopenia. Le piastrine rappresentano un elemento fondamentale per qualunque setting dei malati di fegato, per lo più sul rischio sanguinamento da varici. Quando il paziente soffre di malattie di fegato, cominciano alcuni fenomeni che inibiscono la trombosi, favorendo il sanguinamento, contro una serie di altri fenomeni che favoriscono invece la trombosi. Il paziente con malattia cronica di fegato compensata riacquisisce un nuovo equilibrio, diverso dal paziente sano, perché instabile. Basta un'infezione, un'anemia, un danno renale, per cui il paziente si trova di nuovo ad avere un alto rischio emorragico o trombotico. Chi si occupa di pazienti con cirrosi epatica sa di dover fronteggiare il problema della piastrinopenia in una stragrande maggioranza di casi. La fisiopatologia di questo fenomeno è ben conosciuta e trova la sua spiegazione nell'ipersplenismo secondario ad ipertensione portale. La stretta associazione tra piastrinopenia ed ipertensione portale fa sì che la conta piastrinica abbia un valore prognostico nella cirrosi ed è di fatto inserita in tutti gli scores non invasivi per la diagnosi della cirrosi e dell'ipertensione portale. Ad oggi, ci sono evidenze meno chiare sul rischio di sanguinamento di questi pazienti, e molti gruppi di ricerca hanno di recente focalizzato la loro attenzione sulla migliore comprensione dei fattori predittivi del "bleeding" nei pazienti cirrotici, così come sulla ricerca di nuovi approcci terapeutici per il trattamento della piastrinopenia. La gestione dei pazienti con cirrosi e trombocitopenia è complessa, soprattutto in vista della necessità di eseguire una procedura invasiva. La trasfusione piastrinica rende più farraginoso l'esecuzione di procedure programmabili e non è infrequente che le procedure vengano rimandate a causa della mancata disponibilità delle sacche piastriniche. L'arrivo in pratica clinica dei farmaci TPO mimetici può ottimizzare la gestione del paziente con grandi vantaggi in termini di sicurezza.



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

La disponibilità di farmaci efficaci per il trattamento dell'epatite virale ha ridotto il numero di pazienti che sviluppano la cirrosi per queste cause. Dall'altro lato si registra un netto aumento di casi di cirrosi, associati alla sindrome metabolica e all'abuso di alcol. Il percorso clinico del paziente cirrotico è caratterizzato da una iniziale fase di relativa normalità, ad una fase avanzata, con lo sviluppo di complicanze della malattia. La gestione della cirrosi si identifica con la presa in carico delle complicanze. Da questo punto di vista risulta centrale la gestione degli aspetti legati alla coagulazione del sangue nel paziente cirrotico. Un fegato cronicamente danneggiato in modo irreversibile così come nel caso della cirrosi, è meno efficiente nel produrre i fattori che impediscono al sangue di coagulare troppo. Pertanto, nei vasi sanguigni come, ad esempio, nel sistema portale o nelle vene delle gambe, possono formarsi coaguli che mettono il paziente a rischio di vita. Tuttavia, la ricerca ha portato alla sperimentazione prima ed alla commercializzazione poi, di nuovi farmaci utili ed efficaci non solo nella gestione dell'assetto coagulativo del paziente cirrotico, ma anche nella preparazione ad eventuali manovre invasive, che questa tipologia di pazienti ora può affrontare con maggiore sicurezza ed una forte riduzione del rischio clinico. Uno di questi nuovi farmaci è il Lusutrombopag, agonista del recettore della TPO attivo per via orale. Lusutrombopag agisce sulle cellule staminali emopoietiche e sul dominio transmembrana dei recettori TPO umani espressi nei megacariociti, per stimolarne la proliferazione e la differenziazione attraverso una via di trasduzione del segnale per upregolare la produzione simile a quella utilizzata dalla TPO endogena, provocando così la trombocitopoiesi.

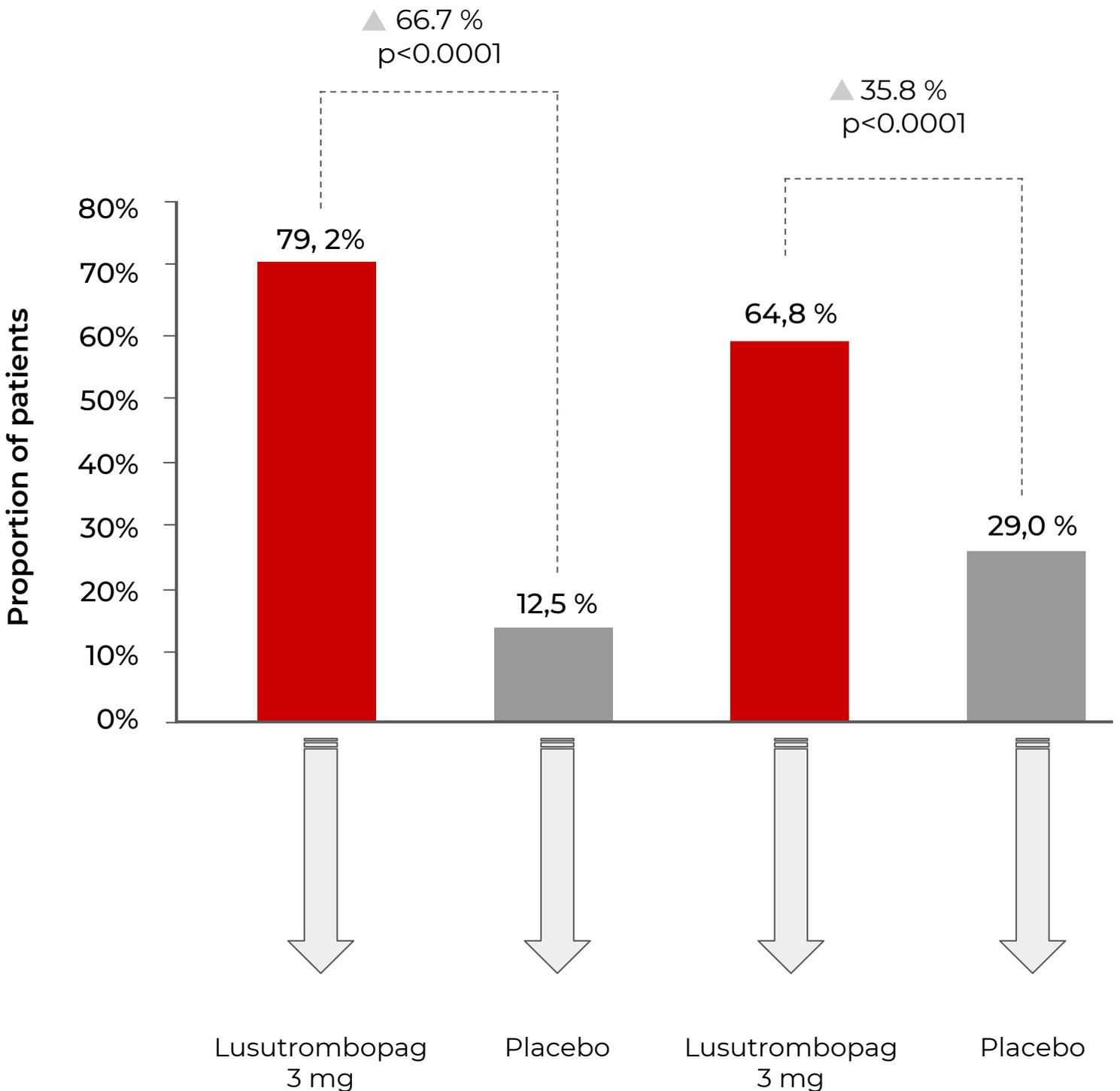


L-PLUS 1

Not requiring platelet transfusion prior to invasive procedure

L-PLUS 2

Not requiring platelet transfusion prior to invasive procedure and no rescue therapy for bleeding from randomisation through 7 days after invasive procedure





Lusutrombopag è un farmaco agonista del recettore della trombopoietina (TPO) indicato per il trattamento della trombocitopenia grave ($<50.000/\text{mmc}$) 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, 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

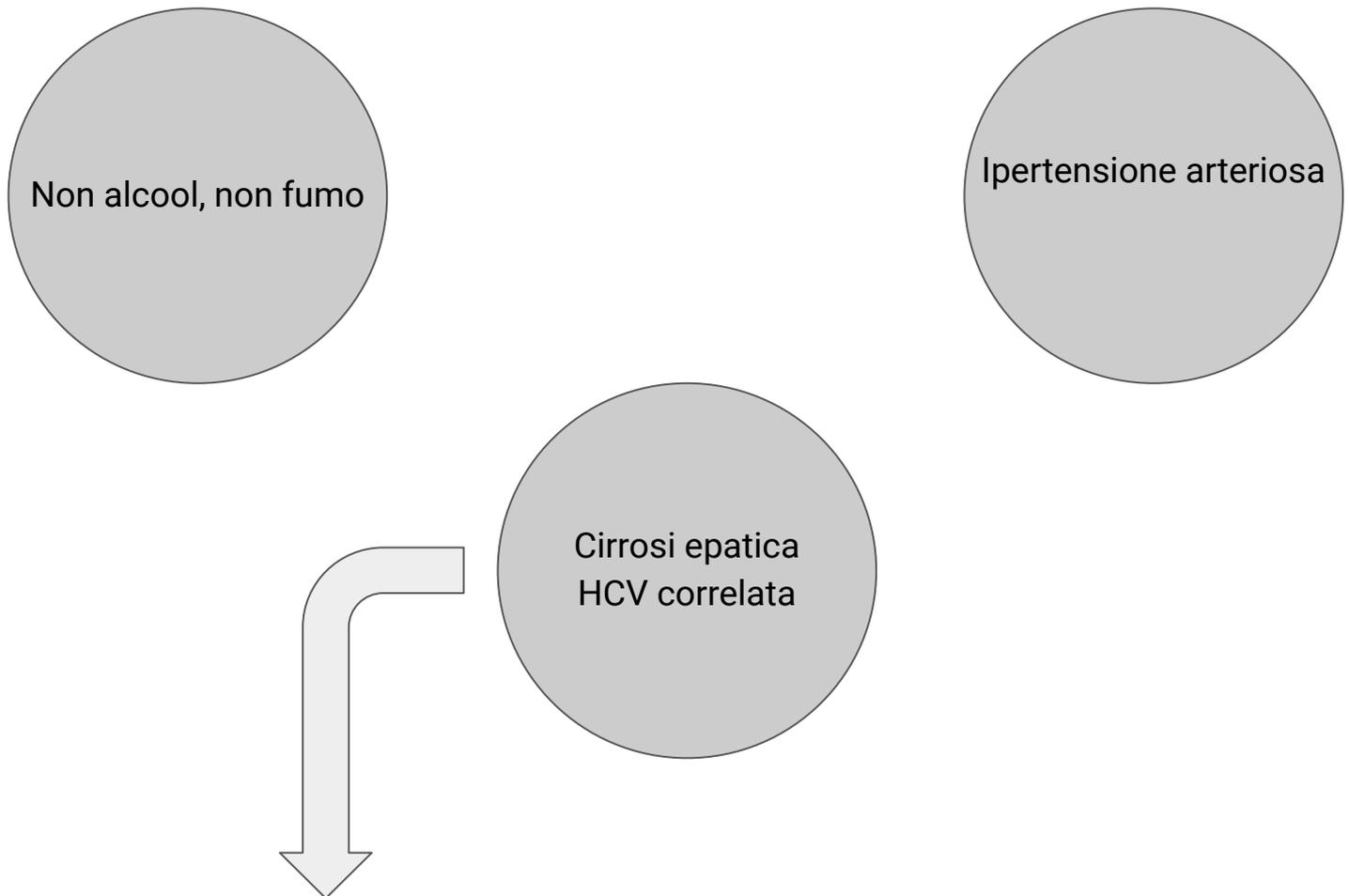


CASI CLINICI

Come evitare l'infusione piastrinica nel paziente cirrotico

Caso clinico - n°1

B.G., Maschio, 71 anni



- Trattamento con Peg-IFN e RBV nel 2000
- 2015 riferimento nel centro specialistico
- Trattamento con Sofosbuvir / Ledipasvir / RBV (LTR)



2015

EGDS: Varici esofagee F2 con segni rossi, inizia Propanolo.
US: cavernoma portale (pregressa trombosi)

2017

EGDS: VE F3 senza segni rossi, gastropatia congestizia del fondo, continua beta-bloccante
US: cavernoma portale (pregressa trombosi), circoli collaterali splenorenali, no ascite.

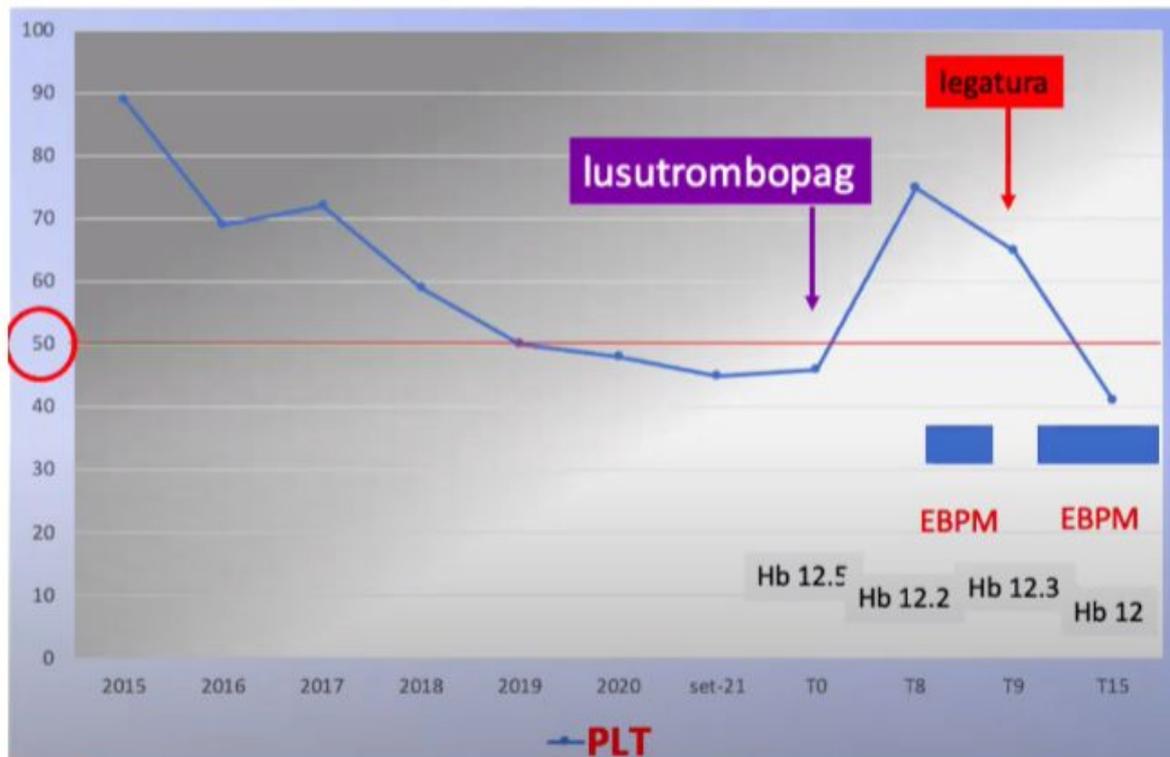
Dic. 2019

EGDS: Varici esofagee F3 con segni rossi, continua Propanolo
US/MR: cavernoma portale (pregressa trombosi), circoli collaterali s-r, no ascite.

Sett. 2021

EGDS: VE F3 con segni rossi, gastropatia ipertensiva grado lieve, legatura non eseguita per trombocitopenia severa.
US/RM; cavernoma portale (pregressa trombosi), circoli collaterali s-r, no ascite.

Andamento piastrinico:





Osservazioni:

- Nessuna complicanza emorragica in corso di procedura e post-procedura
- Nessun effetto collaterale/evento avverso in corso di Lusutrombopag
- Nessuna modifica ecografica alla dimissione
- In seconda giornata diarrea – terlipressina 2mg/6h → 1mg/6h
- In terza giornata tachiaritmia da FA – stop terlipressina inizia amiodarone
- In quarta giornata: ritmo sinusale
- In sesta giornata dimissione

Caso clinico – n°2

D.S.,maschio, 80 anni

Non alcool, non fumo

Vasculopatia
cerebrale cronica
(terapia con
Fenobarbital per
crisi comiziali)

IRC stadio 3a (VFG 53
ml/min CDK-Epi
al sett. 2011)

BAV 1° grado

Anemia cronica
sideropenica

2016: emicolectomia
dx per ca
colon (T3N0)

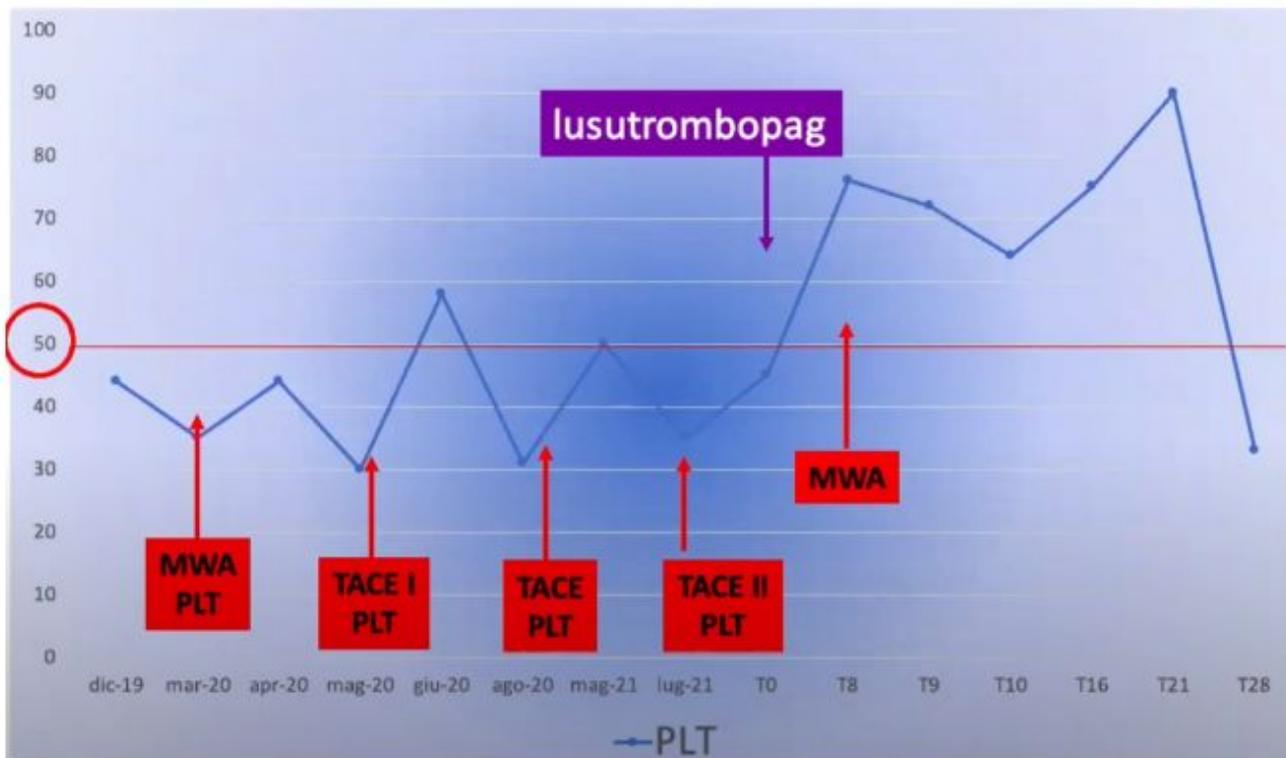


HCC-Cirrosi epatica VCH + , C-P A5

- Cirrosi epatica HCV correlata
 - nel 200 trattamento con Peg-IFN e RBV (NR)
 - nel 2016 proposta terapia con il DAAs previa sostituzione di Fenobarbital con Levetiracetam (il Paziente rifiuta il trattamento)
- Dic 2019: diagnosi CT di HCC (S7, Ø 27mm)
- Mar 2020: MWA in S7ù
- Apr 2020: HCC (altri 3 noduli: in S8 Ø 30mm e 15mm, S5 Ø 14mm)
- Mag 2020: TACE prima seduta
- Giu 2020: persistenza di malattia in S8 (sede di TACE), ricorrenza malattia in S7 (sede di MWA); nodulo ipodenso in S5
- Ago 2020: programmata TACE su S8 e S7, ma non evidenza arteriografica dei noduli descritti in CT
- Nov 2020: CT non eseguita per trauma cervico-cranio-facciale con frattura di C2
- Mag 2021: evidenza in CT di due noduli in S7 (Ø15mm e 8mm), e un nodulo in s8 (Ø15mm)
- Lug 2021: TACE seconda seduta su noduli in S7 e S8
- Set 2021: aumento volumetrico del nodulo in S7(Ø26mm), stabile il micronodulo adiacente (Ø8mm), esiti ipodensi in S8 e S5; asse splenoportale pervio, assente ascite
- Set 2021: si programma MWA (seconda seduta) su noduli S7
- Ott 2021: ricovero



Andamento delle piastrine



Osservazioni:

- Nessuna complicanza emorragica in corso di procedura e post procedura
- Nessun effetto collaterale/evento avverso in corso di lusutrombopag
- Us: asse splenoportale pervio alla dimissione



TROMBOCITOPENIA GRAVE: IMPATTO CLINICO, ASSISTENZIALE ED ECONOMICO

Costi della trasfusione piastrinica vs trattamento con Lusutrombopag

È fondamentale, come per tutti i nuovi farmaci, una corretta analisi dei costi, per poter capire se il nuovo farmaco, oltre ai benefici in ambito clinico, possa comportarne anche dal punto di vista economico. Per il farmaco Lusutrombopag è stata effettuata una valutazione HTA, che ha preso in esame solo i costi diretti e non i costi indiretti, nella quale è stato evidenziato un risparmio di circa il 33% grazie all'uso del Lusutrombopag (costo di infusione 856 euro) rispetto alla trasfusione (costo 716 euro). Inoltre, anche se non conteggiati all'interno della valutazione HTA, in particolare, l'uso del farmaco potrebbe permettere:

- di evitare il ricorso al Ricovero Ordinario o alla degenza post-procedura prolungata, qualora fosse necessario
- di ridurre i costi relative a procedure annullate/non eseguite
- maggiore disponibilità di sacche piastriniche nella struttura, in quanto risorsa scarsa donatore-dipendente da riservare per le procedure in emergenza

Cosa cambiare e come riorganizzare i percorsi. Il punto di vista dell'endoscopista, radiologo/ecografista:

Nella struttura presa in esame durante il panel, si praticano circa 200 procedure l'anno, dove negli anni 2000 veniva utilizzato nell'80% dei casi la trasfusione di piastrine. Nel 2019 sono passati al 25%, perché gli specialisti hanno identificato che la trasfusione di piastrine non era la risposta: non sono funzionanti, sono state vissute problematiche enormi nell'approvvigionamento e nell'esecuzione di piastrine, e c'è stata la necessità di ripetere trasfusioni anche dopo aver attivato la procedura. Questo ha reso gli specialisti più prudenti e li ha indotti ad usare presidi che garantivano una sicurezza maggiore nell'emostasi, che però avevano costi altissimi. L'introduzione di una nuova opportunità terapeutica fa nutrire agli specialisti grandi speranze. Questo cambiamento ha indotto da una parte una migliore programmazione, percorsi ben scanditi nel tempo, dall'altra maggiore sicurezza nell'effettuazione della procedura. Sicurezza data dalla programmazione e dall'evidenza scientifica con accessi importanti. La nuova opportunità terapeutica dà una finestra più ampia di 4/5 giorni, e consente di trattare bene eventuali complicanze.



È riconosciuto che il sanguinamento precoce nelle procedure invasive endoscopiche, come le polipectomie, non è legato solo alla presenza di un numero adeguato di piastrine, ma ad altre problematiche coagulative che spesso in pazienti pluritrattati sono importanti. Altro aspetto importante è la riduzione dei costi. Il percorso non può coinvolgere solo il medico, ma tutto il personale paramedico, in accordo con la farmacia ospedaliera e territoriale, che deve fornire il farmaco nei tempi giusti.

Il punto di vista dell'epatologo:

Con questo nuovo farmaco l'epatologo si trova ad affrontare una evoluzione rispetto alle usuali strategie e procedure. Di norma l'epatologo deve affrontare il grosso dilemma legato al rischio per il paziente, se sottoposto a determinate procedure, dovendo adattarsi alla situazione, rallentando i tempi per i percorsi e sottoponendo i pazienti a ricoveri prolungati. Adesso, grazie alla nuova molecola, gli epatologi possono programmare in sicurezza le procedure, rivoluzionando i percorsi.

Questa nuova programmazione, oltre ai benefici clinici dovuti alla nuova molecola, può ridurre di molto i tempi delle lista di attesa.

Il punto di vista del chirurgo:

Questa molecola permette di modificare un marcatore di outcome clinico fondamentale ai chirurghi.

Aspetti pratici per l'organizzazione assistenziale

La variabilità clinica di pazienti che hanno la cirrosi e complicanze varie è tale che rende l'introduzione della nuova opportunità terapeutica una ricchezza enorme, ma questo significa essere sempre in grado di selezionare le situazioni in cui o il farmaco o le trasfusioni hanno la priorità.



CONCLUSIONI

In Italia si calcola che circa 200mila persone siano affette da cirrosi epatica e di questi ogni anno circa l'8% muore a causa delle complicanze legate a questa malattia. Inoltre, negli anni si è verificata una modificazione nelle cause che conducono a cirrosi. 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 copertura attraverso trasfusioni di concentrati piastrinici che, 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. È necessario un nuovo approccio multidisciplinare che comporta 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, impedire che i pazienti possano proseguire correttamente il loro 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 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 possono verificarsi anche nel periodo peri-procedurale. Gli studi attualmente a disposizione sul lusutrombopag dimostrano che il farmaco è estremamente efficace per ottenere un'adeguata conta piastrinica senza doverle trasfondere.

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

É fondamentale un confronto tra Regioni su come si sono organizzati o si organizzeranno i percorsi di cura di fronte a questo nuovo scenario.

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.

Ogni struttura specialistica si deve dotare di team multidisciplinari per la presa in carico del paziente.

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):**

Daniele Amoruso, Giornalista Scientifico

Stefania Antonacci, Direttore F.F. Area Servizio Farmaceutico Azienda Sanitaria Locale della provincia di Bari

Vincenza Calvaruso, Professore Associato Sezione Gastroenterologia presso Università degli studi di Palermo

Francesco Cavallone, Unità di Epatologia Polo Ospedali Riuniti Medicina Interna Ospedaliera Università di Foggia

Pietro Gatti, Direttore U.O.C. Medicina Interna P.O. Perrino ASL Brindisi

Girolamo Geraci, Professore Ordinario Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche Università degli Studi di Palermo

Francesco Losito, Dirigente Medico UOC Gastroenterologia IRCCS "Saverio De Bellis" Castellana Grotte (BA)

Simona Mirarchi, Farmacista Responsabile dell'Ufficio "DPC Regionale" , Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza

Ludovico Montebianco Abenavoli, Professore Associato Malattie Digestive Università "Magna Græcia" di Catanzaro, Dirigente Medico UO Fisiopatologia Apparato Digerente AOU "Mater Domini", Catanzaro

Grazia Niro, Dirigente Medico Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo, Foggia

Angelo Ostuni, Direttore SC Unità Operativa Medicina Trasfusionale AOU Policlinico di Bari

Duilio Pagano, Dirigente Medico Chirurgia Addominale presso ISMETT

Piera Polidori, Direttore UOC Farmacia Villa Sofia-Cervello, Palermo

Stefano Rodinò, Primario Direttore SOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'AO "Pugliese-Ciaccio" Catanzaro

Maurizio Russello, Direttore UOD Epatologia Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione GARIBALDI, Catania

Rodolfo Sacco, Direttore Gastroenterologia OSP Policlinico Riuniti Azienda Ospedaliero Universitaria Foggia

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità



MOTORE
SANITÀ

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI

 **SHIONOGI**

