

13 OTTOBRE 2021

WEBINAR

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

REGIONI: TOSCANA - EMILIA-ROMAGNA - MARCHE

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.

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

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 o plasma, 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:

Esperienze con l'uso di TPO-RAs nel paziente con cirrosi epatica

Emostasi riequilibrata nei pazienti CLD

Il CLD è caratterizzato da un deficit variabile di fattori della coagulazione, che determina un nuovo equilibrio tra sistema procoagulante, anticoagulante e fibronolitico a causa della carenza di fattori sia procoagulanti che anticoagulanti. L'equilibrio emostatico è più precario e può portare a sanguinamento o trombosi a seconda di fattori di rischio circostanziali

Opzioni di trattamento per la trombocitopenia nel CLD:

- trattare la condizione sottostante (ad es. trattamento virale, chemioterapia)
- interventi sulla milza (es. PSE, splenectomia)
- trasfusione di piastrine prima della procedura
- trattamento farmacologico (ad es. TPO-RA) prima delle procedure

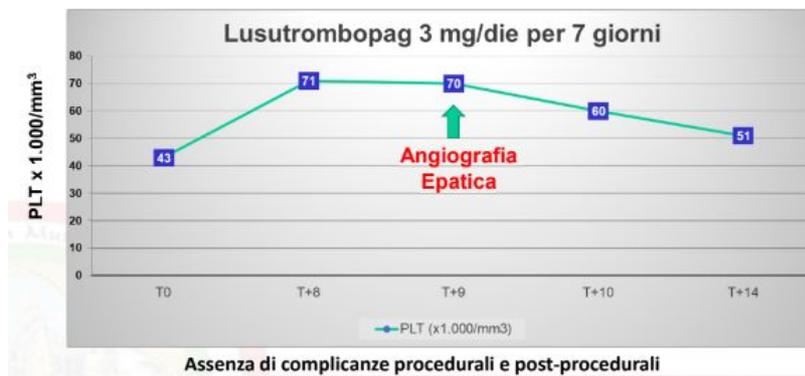
Trasfusioni di piastrine: considerazioni

- Rischio di reazioni correlate alla trasfusione.
 - È probabile che i pazienti che ricevono piastrine di aferesi abbiano un rischio maggiore di reazioni emolitiche se sono ABO non corrispondenti
- Rischio di infezioni
 - La trasmissione di agenti infettivi può essere fatale in rari casi
- Refrattarietà (immune contro non immunitaria)
 - Una volta che si sviluppa la refrattarietà (l'incapacità di aumentare la conta piastrinica con la trasfusione) la prognosi è sfavorevole
- Reazioni emolitiche / febbrili non emolitiche / allergiche / anafilattiche
 - Le reazioni allergiche si verificano entro 4 ore dalla trasfusione e in alcuni casi possono essere reazioni anafilattiche gravi e pericolose per la vita
- Durata di conservazione limitata
 - Limitato a 5 giorni di conservazione a causa del rischio di contaminazione batterica e virale e del verificarsi di lesioni strutturali
- Offerta contro domanda
 - I servizi trasfusionali sono a corto di PC, impossibile prolungare la conservazione
- Diminuzione della funzione piastrinica
 - Dimostrato che la funzione piastrinica diminuisce negli emoderivati piastrinici durante la conservazione

Caso Clinico n.1

Maschio, 58 anni.

- Cirrosi epatica criptogenetica, complicata da:
- Iperensione portale con splenomegalia, piastrinopenia e varici esofagee F1
- Pregresso epatocarcinoma trattato mediante RF al III segmento epatico
- Pregressi noduli di epatocarcinoma a carico di II, III e IV segmenti epatici trattati con TACE
- Riscontro di sospetto nodulo di epatocarcinoma al IV segmento epatico

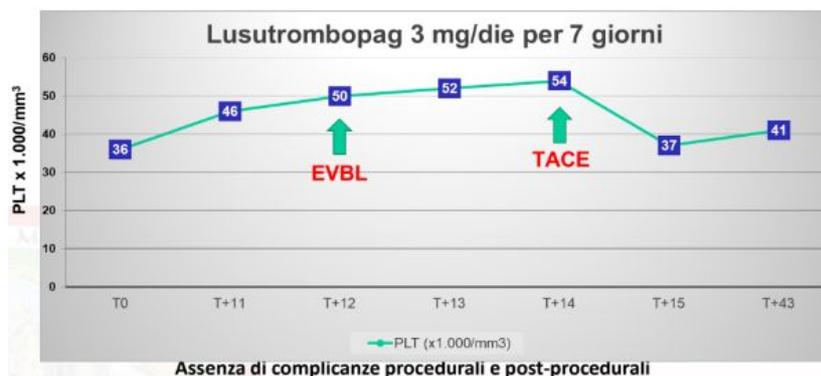


Caso clinico n.2

Femmina, 83 anni.

Cirrosi epatica HCV positiva responsiva al trattamento con DAA, complicata da:

- Iperensione portale splenomegalia, piastrinopenia e varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento
- Epatocarcinoma al III segmento epatico - Pregresso epatocarcinoma trattato mediante RF al VII segmento epatico
- Pregressi episodi di encefalopatia porto-sistemica

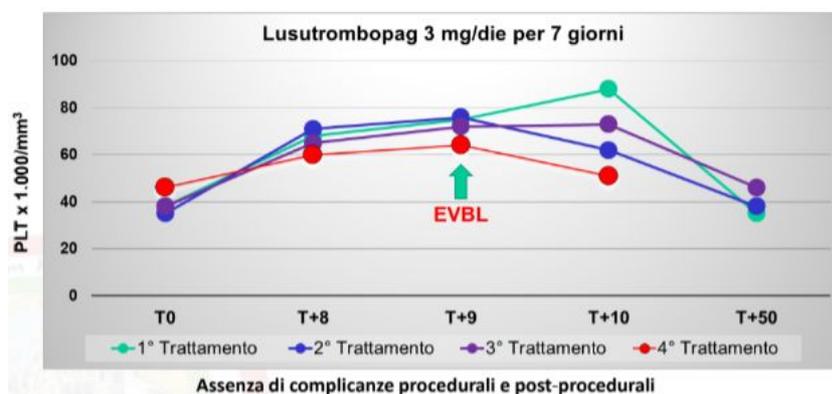


Caso clinico n.3

Femmina, 53 anni.

Affetta da cirrosi epatica HCV positiva, complicata da:

Ipertensione portale con splenomegalia, piastrinopenia e varici esofagee ad elevato rischio di sanguinamento.



Conclusioni nei soggetti con cirrosi epatica:

- Il bilancio emostatico è precario e influenzato da fattori che aumentano sia il rischio emorragico che trombotico
- Il rischio di sanguinamento è difficile da stabilire. Indicazioni non chiare sul management del rischio emorragico da parte delle Società Scientifiche
- La trasfusione di piastrine rimane un'indicazione al trattamento urgente del sanguinamento
- I TPO-RAs sono oggi il trattamento di scelta per la profilassi del sanguinamento nel corso di procedure 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 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. E' 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 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 possono verificarsi anche nel periodo peri-procedurale. Gli studi attualmente a disposizione sul lusutrombopag dimostrano che il farmaco è estremamente efficace per ottenere 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 si sono organizzati o si 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 elegibili 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):

Pietro Andreone, Direttore Medicina Interna Metabolica AOU di Modena & Università di Modena e Reggio Emilia

Antonio Benedetti, Presidente SIGE - Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

Stefano Brillanti, Professore di Gastroenterologia dall'Università di Siena - Direttore Epatologia del Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

Piero Colombatto, UO Epatologia Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Paolo De Simone, Direttore Centro Trapianti UO Chirurgia Epatica e Trapianto Fegato Cisanello, Pisa

Francesco Giuseppe Foschi, Direttore Medicina Interna Faenza Ausl Romagna

Alessandro Malpelo, Giornalista Scientifico

Mauro Mancini, Direttore Farmacia Interna AO Ospedali Riuniti Marche nord

Fabio Marra, Direttore Medicina Interna ed Epatologia ospedale Careggi, Firenze

Cristina Morelli, Direttore UO di Medicina Interna per il Trattamento delle Gravi Insufficienze d'Organo Policlinico S.Orsola-Malpighi

Fabio Piscaglia, Direttore di Divisione di Medicina Interna, Policlinico S.Orsola Malpighi

Davide Scalabrini, Medicina Interna AOU Modena

Carla Serra, Direttore SSD Ecografia interventistica diagnostica e terapeutica Policlinico S.Orsola Malpighi

Gianluca Svegliati Baroni, Professore Associato in Gastroenterologia Università Politecnica delle Marche - Responsabile SOSD Danno Epatico e Trapianti Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti Ancona

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

Con il contributo incondizionato di:

