



IMMUNOTROMBOCITOPENIA

Giuseppe Palumbo

Oncoematologia, Trapianto Emopoietico, Terapie Cellulari e Trial, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

Università degli Studi di Roma Tor Vergata



**CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP**

ROMA, 22-24 Settembre 2025
CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Giuseppe Palumbo

I have no actual or potential conflict of interest in relation to this presentation

EPIDEMIOLOGIA



Incidenza 2–8: 100.000 bambini/anno

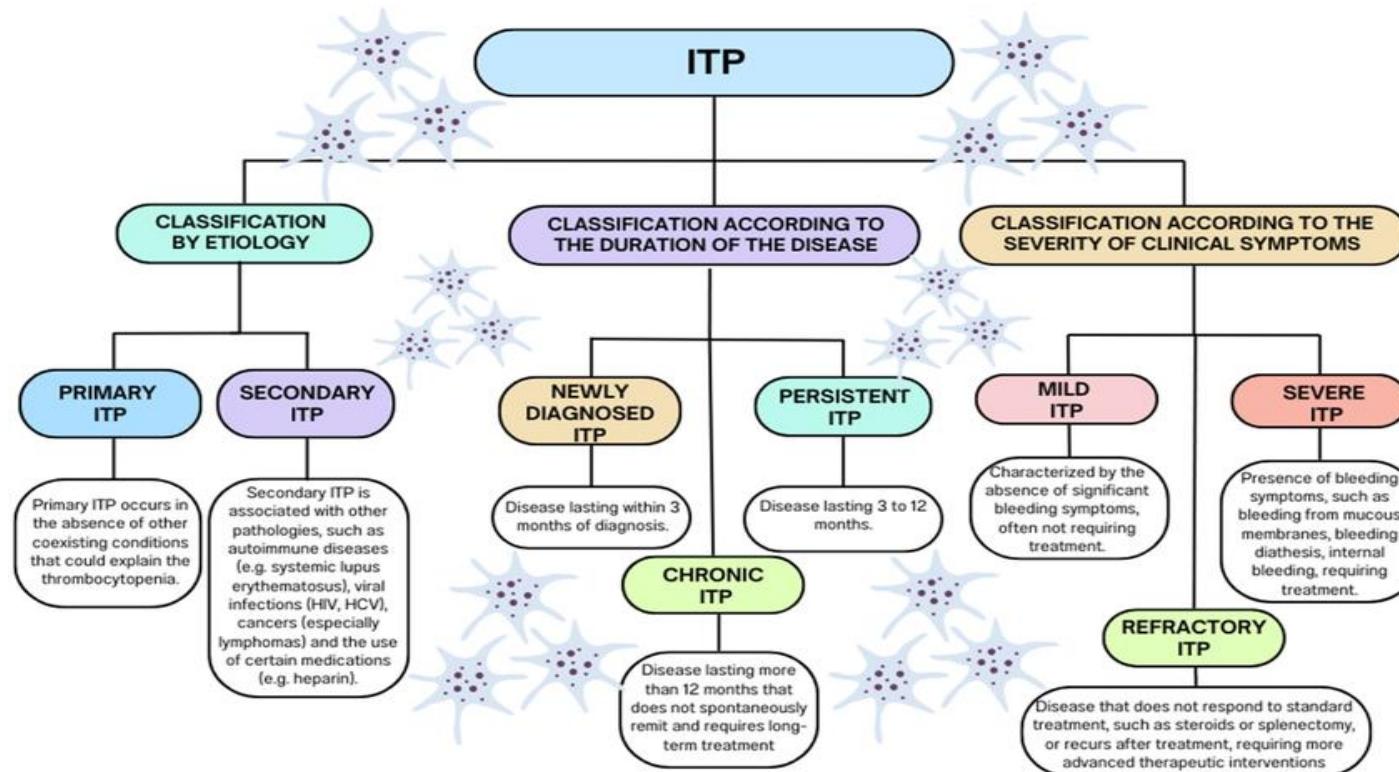
Picco d'incidenza tra 2-5 anni in inverno-primavera (stimolo infettivo/vaccinale nelle 2-3 settimane precedenti)

- Rara prima dei 6 mesi
- Dopo i 6 anni è minore la risposta alle terapie convenzionali e il tasso di remissione (aumento forme secondarie)

Rari i sanguinamenti critici o life-threatening (~1-1.5%), rara l'ICH (~ 0.1%)

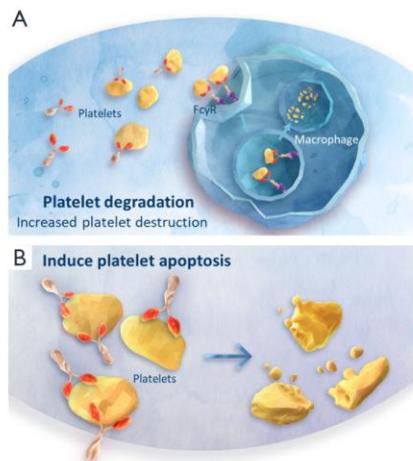
STORIA NATURALE

Newly Diagnosed ITP	risoluzione entro 3 mesi dalla diagnosi
Persistent ITP	risoluzione entro 12 mesi dalla diagnosi
Chronic ITP	mancata risoluzione a 12 mesi dalla diagnosi
Guarigione entro 3 mesi	~65%
Guarigione entro 12 mesi	~70–85%
Progressione a forme persistenti-croniche	~15–30%

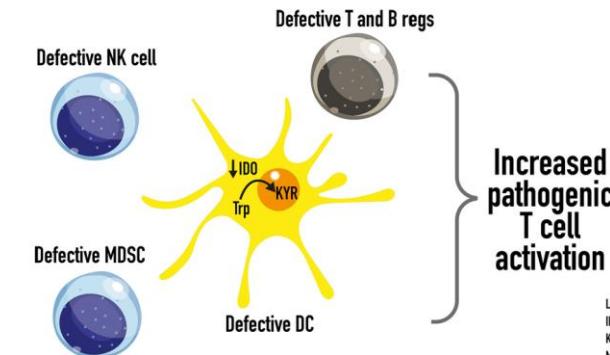
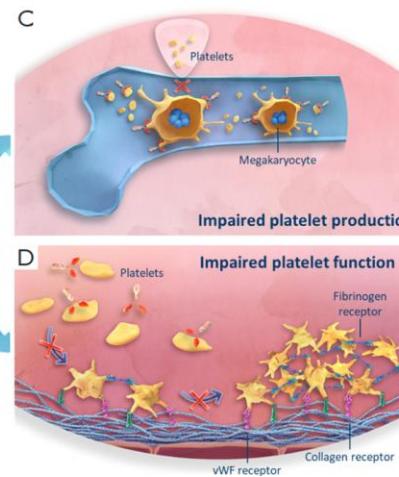


Riadapted from Kos, M., The Many Faces of ImmuneThrombocytopenia: Mechanisms, Therapies, and Clinical Challenges in Oncological Patients. *J. Clin. Med.* 2024

FISIOPATOLOGIA



From Newland A, McDonald V. Annals of Blood. 2021;6(6):1-14.



From Kos, M., The Many Faces of Immune Thrombocytopenia: Mechanisms, Therapies, and Clinical Challenges in Oncological Patients. J. Clin. Med. 2024

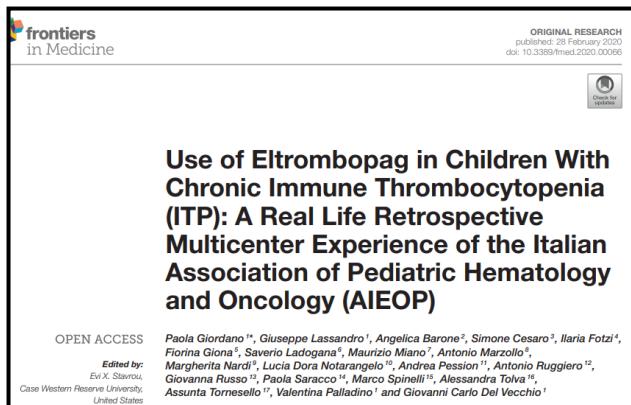
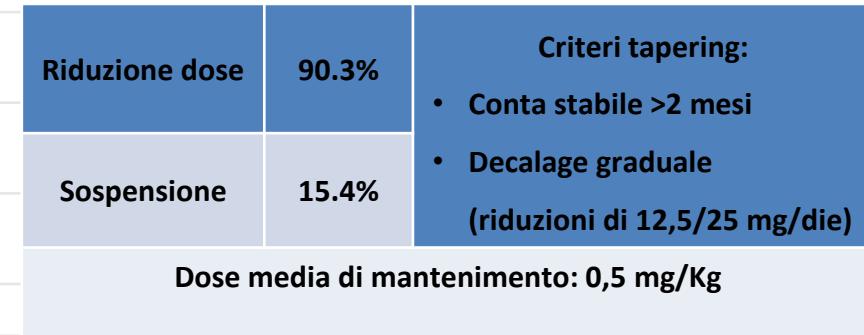
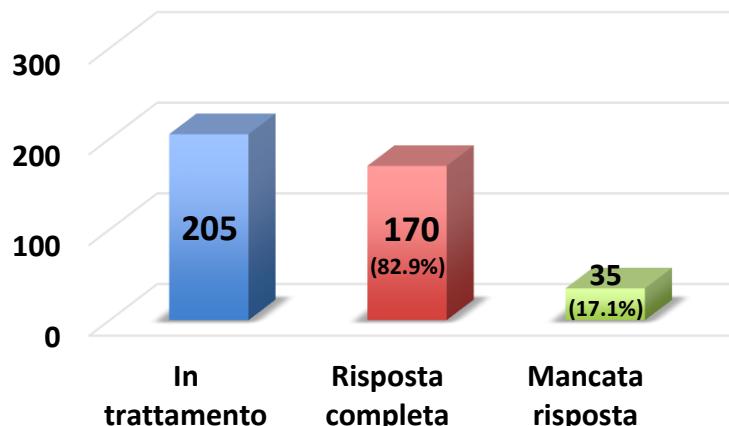
Legend:
 IDO Indoleamine 2,3-dioxygenase
 KYR Kynureine
 MDSC Myeloid-derived suppressor cell
 NK Natural killer cell
 Trp L-tryptophan

OPZIONI TERAPEUTICHE

	Opzione terapeutica	Note
Newly diagnosed ITP (0-3 mesi)		
I Linea	IVIG 0.8 g/kg	Ripetibili dopo 24-48h Efficacia > 80% (dopo 24-48h)
	Prednisone 1-2 mg/kg/die per 15 giorni	Efficacia 50-70%
	Metilprednisolone 20-30 mg/kg/die giorni 1-2-3	
Terapie di emergenza	IVIG 0.8 g/kg e/o Metilprednisolone 20-30 mg/kg/die giorni 1-2-3 ± trasfusione piastrine	
	Acido Tranexamico 25-50 mg/kg ogni 6-8h	In assenza di ematuria
	rFVIIa 90-120 µg/kg ogni 2-3h	
	Splenectomia di emergenza (?)	
Persistent and Chronic ITP (>3 mesi)		
I linea (TPO-Ra)	Eltrombopag 25-50 mg/die	>1 anno e con almeno 6 mesi di malattia Efficacia 70-80% Scarsi effetti collaterali (interazioni)
	Romiplostim 1-10 µg/kg/sett.	Somministrazione SC Difficile reperimento (OFF-label)
II linea	Micofenolato Mofetile 600-900 mg/mq/die (livelli ematici target 1-3.5 µg/ml)	Efficacia 55-60% (risposta lenta) vs 70-80% in PID
	Sirolimus 2-3mg/mq/die (livelli ematici target 4-12 ng/ml)	Efficacia 70-80% vs 90% nei pazienti ALPS-like
	Rituximab 375 mg/m2/settimana per 4 dosi	Efficacia 60% (a 2 anni 30%)
	Splenectomia	Ormai eseguita in pochissimi casi
Terapie di salvataggio	IVIG 0.8 g/kg	
	Metilprednisolone 20-30 mg/kg/die giorni 1-2-3	
	Desametasone 0.6 mg/kg per 4 giorni	

AIEOP 2020

ELTROMBOPAG «REAL LIFE»

ESPERIENZA
OPBG*

*Dati aggiornati a Dicembre 2024

DEFINIZIONE DI RISPOSTA

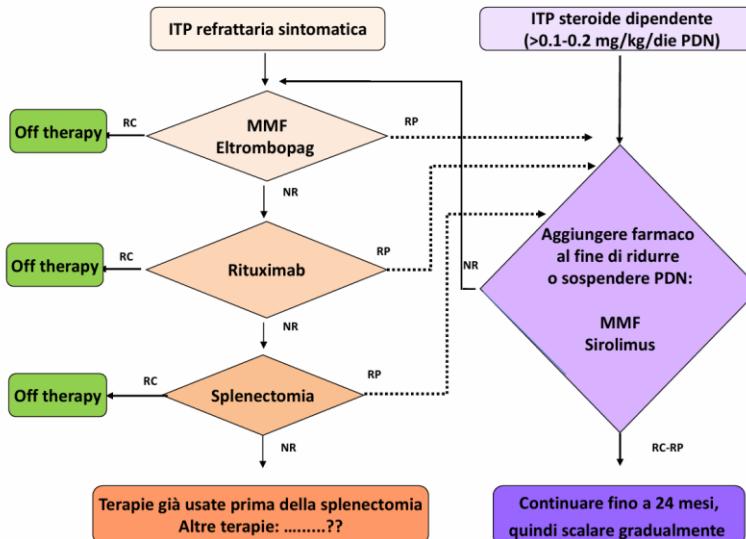
Tipo di Risposta	Criteri
 Risposta completa	Assenza di sanguinamento e PLT > 100.000
 Risposta parziale	Assenza di sanguinamento e PLT > 30.000 e almeno il doppio del valore iniziale
 Mancata risposta	PLT < 30.000 e/o sanguinamento persistente

DEFINIZIONE DI REFRATTARIETÀ'

	Definizione
ASH, 2010	Mancato raggiungimento di risposta completa (RC) o parziale (RP) dopo splenectomia.
Cuker, 2016	Pazienti refrattari alla splenectomia, ma anche pazienti refrattari alla terapia di mantenimento che non possono o non vogliono sottoporsi a splenectomia e quelli per cui l'obiettivo principale del trattamento è il miglioramento della qualità della vita (HRQoL).
Miltiadous, 2020	Pazienti la cui conta piastrinica non risponde ad almeno due trattamenti, che non mostrano risposta a nessun singolo farmaco, e che presentano una conta piastrinica molto bassa accompagnata da sanguinamento. Questi pazienti non hanno necessariamente subito una splenectomia.
Vianelli, 2022	Persistenza di una conta piastrinica bassa nonostante l'uso appropriato di tutte le terapie convenzionali ritenute sicure per il singolo paziente, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni emorragiche. Il valore soglia è variabile in base all'età, comorbidità e terapie concomitanti.
Arnold, 2023	Persistenza di grave trombocitopenia ($<20 \times 10^9/L$) e sanguinamento in pazienti con ITP trattati con rituximab, due TPO-RA e almeno un immunosoppressore, che non rispondono o rispondono solo brevemente a corticosteroidi o IVIG ad alte dosi (<7 giorni). In alternativa, si possono aggiungere qualificatori al termine 'refrattario' per indicare i trattamenti ai quali il paziente è refrattario (es. ITP refrattario a TPO-RA; ITP refrattario a rituximab, TPO-RA e splenectomia)

TRATTAMENTO DELLE ITP REFRATTARIE

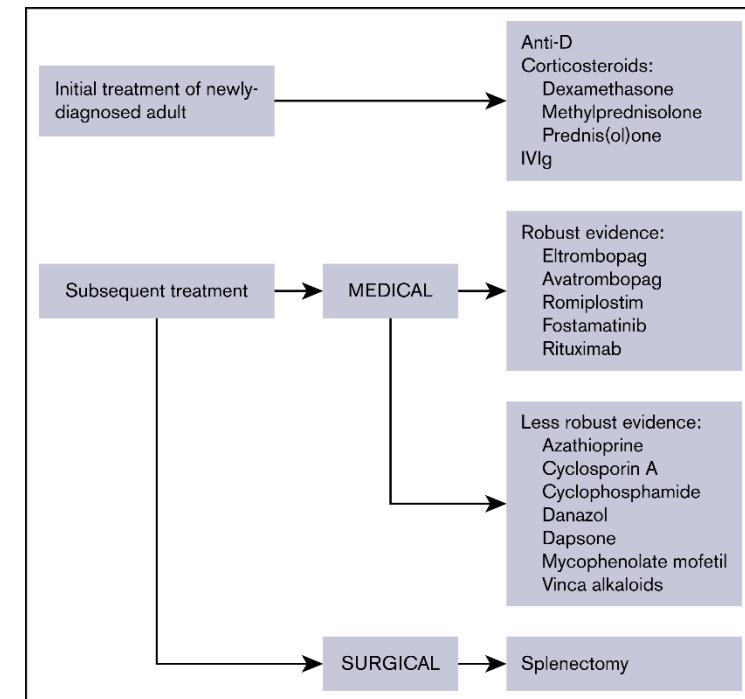
AIEOP (PEDIATRICI)



Considerare terapia
eradicante HP

Riadapted from AIEOP Working Group "Coagulative Disorders", Raccomandazioni per la gestione della ITP persistente cronica in età pediatrica, 2017

ASH (ADULTI)



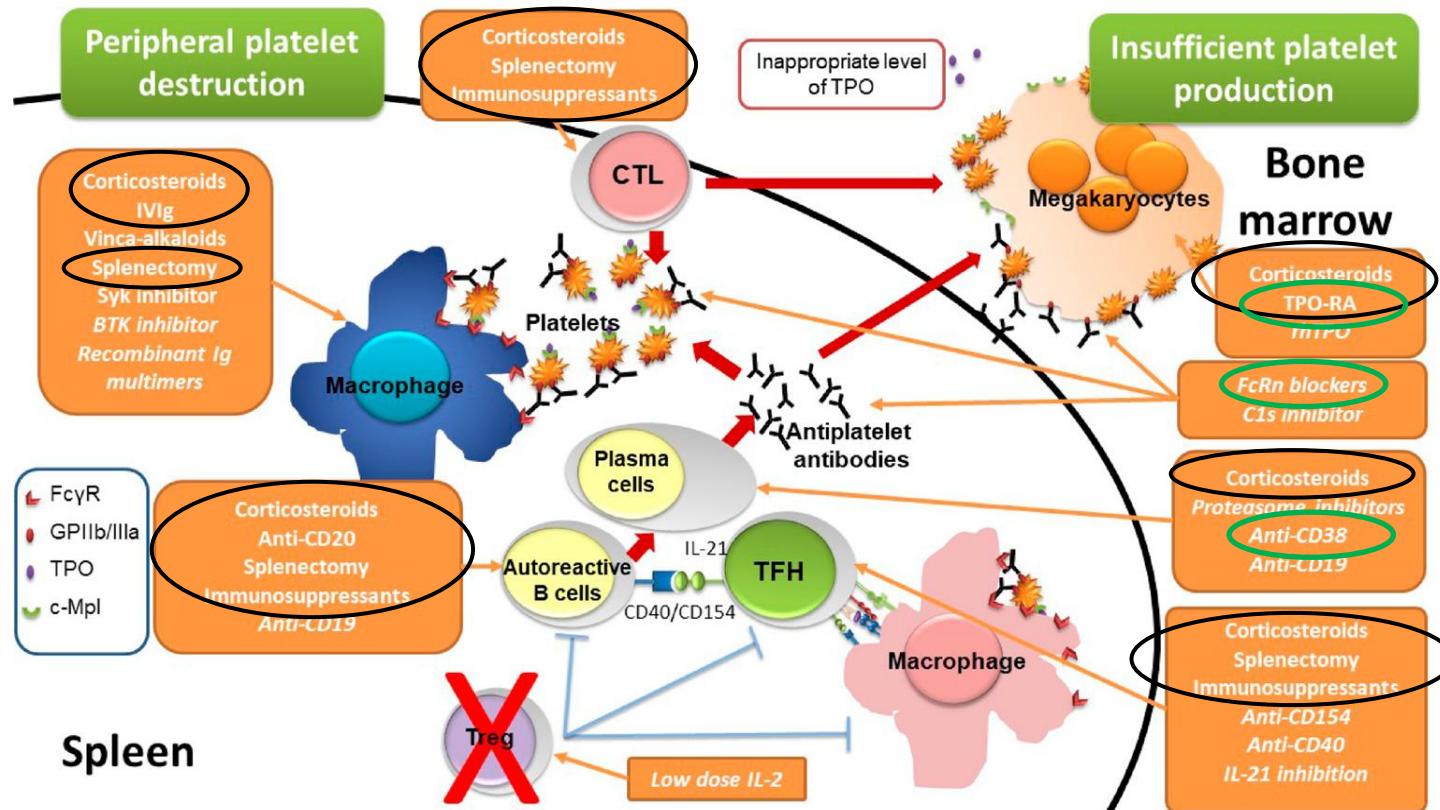
From Cindy Neunert, American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;

TRATTAMENTO DELLE ITP REFRATTARIE:

TRIAL IN CORSO (ADULTO)

Agent	Structure and mechanism of action	Mode of administration	Stage of development in ITP
Efgartigimod	Modified Fc fragment blocking the neonatal Fc receptor	Intravenous or subcutaneous	Completed phase 3
Rilzabrutinib	Small molecule Bruton's tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 3
Ianalumab	Monoclonal antibody directed against BAFF-R	Intravenous	Ongoing phase 2 and phase 3
Povetaccept	Fc fusion protein that clears BAFF and APRIL	Subcutaneous	Ongoing phase 2
Daratumumab	Anti-CD38 monoclonal antibody	Subcutaneous	Ongoing phase 2
Mezagitamab	Anti-CD38 monoclonal antibody	Subcutaneous	Completed phase 2
CM313	Anti-CD38 monoclonal antibody	Intravenous	Completed phase 2
Sovlepenib	Small molecule spleen tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 3
Cevidoplenib	Small molecule spleen tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 2
Sutimlimab	Anti-complement C1s monoclonal antibody	Intravenous	Completed phase 1
Iptacopan	Small molecule complement factor B inhibitor	Oral	Ongoing phase 2

NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE



AVATROMBOPAG



Meccanismo d'azione: agonista non competitivo TPO



Posologia: 10-20mg < 6 anni
20-40mg > 6 anni



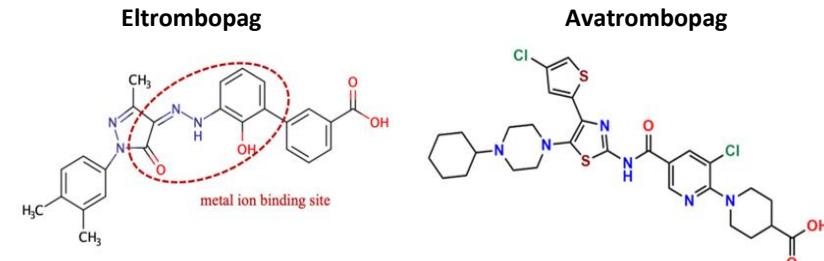
Efficacia: adulti 65-88%, 1-18 anni stable response
(PLT>50.000/ μ l per 12 settimane) 28%,

- 7% ha necessitato di rescue therapy in un periodo di 12 sett. [AVA-PED 301; alto tasso di pazienti pretrattati].
- **Efficace anche nei pazienti già trattati con TPO-Ra**
- **Efficace in 8 giorni (56%)**



Effetti collaterali:

- 17% cefalea
- 12% trombocitosi
- 2-3% trombosi



Potenziali vantaggi rispetto ad ELT:

- ✓ Minore hepatotoxicità e chelazione dei metalli (assenza del nucleo bifenilico)
- ✓ Minore interferenza alimentare
- ✓ Miglior profilo di somministrazione e tollerabilità
- ✓ Ottima palatabilità della soluzione
- ✓ Rapidità nella risposta

EFGARTIGIMOD



Meccanismo d'azione: frammento Fc umanizzato di IgG1 antagonista del recettore neonatale Fc (FcRn)
→ blocco ricaptazione e riciclo IgG



Posologia: 12mg/kg EV 1 volta a settimana per 4 sett. ne poi secondo risposta ogni 1-2 settimane
(da trial su MG)

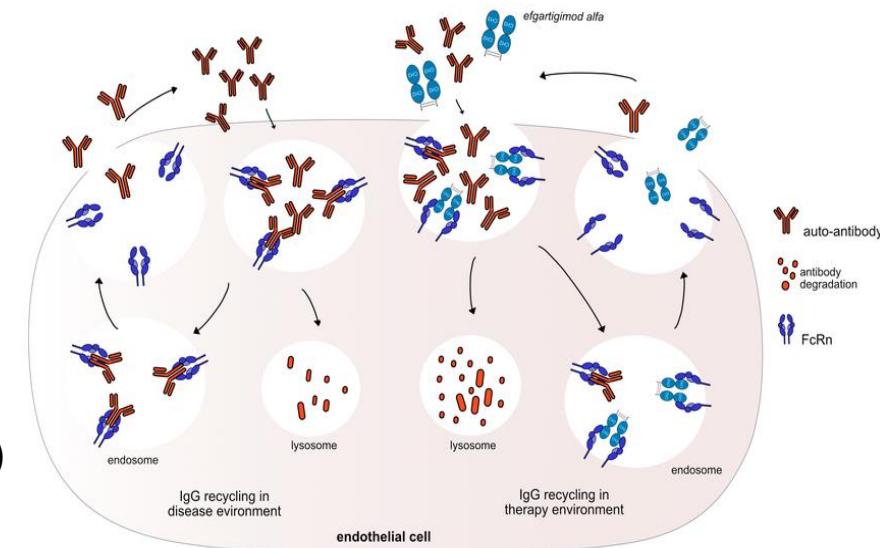


Efficacia (adulti):
- 26 % stable response (PLT>50.000/ μ l per 6 settimane)
- 34% ha necessitato di rescue therapy (vs 49% placebo)

SIDE
EFFECTS

Effetti collaterali:
- 16% cefalea
- 6% ipertensione

Riduzione dei livelli di IgG del 60% → **tasso di infezione simile a placebo**



From Golfinopoulou, R, Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. Vaccines 2023

DARATUMUMAB



Meccanismo d'azione: mAb IgG1κ umano che si lega alla proteina CD38



Posologia: 16mg/kg EV 1 volta a settimana per 8 sett.ne (trial NCT06168851)



Efficacia :

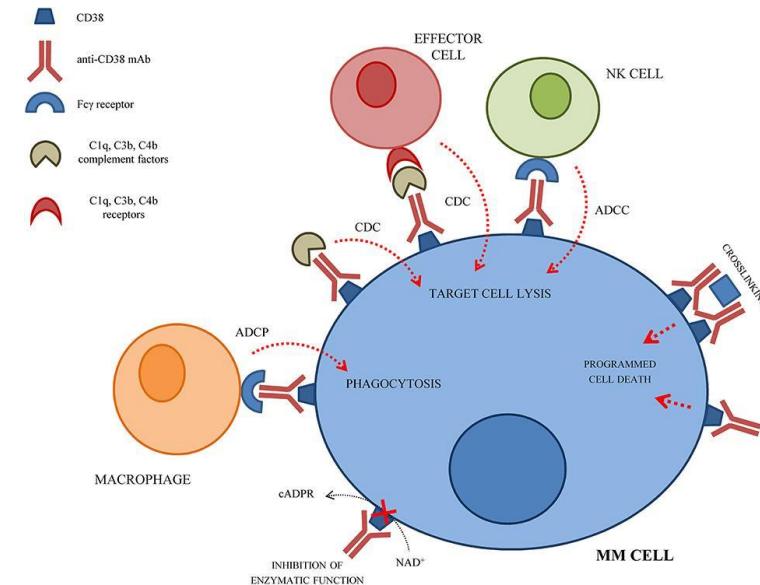
- 90% stable response (PLT>50.000/μl per 8 sett.ne)
- 50% risposta sostenuta (PLT> 50.000 per 24 sett.ne)

Possibili "dosi di richiamo" alle ricadute



Effetti collaterali :

- 35% reazioni infusionali
- 30% infezioni alte vie respiratorie



From Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2024

FOSFAMATINIB



Meccanismo d'azione: inibizione chinasi Syk → tramite metabolita attivo R406



Efficacia:

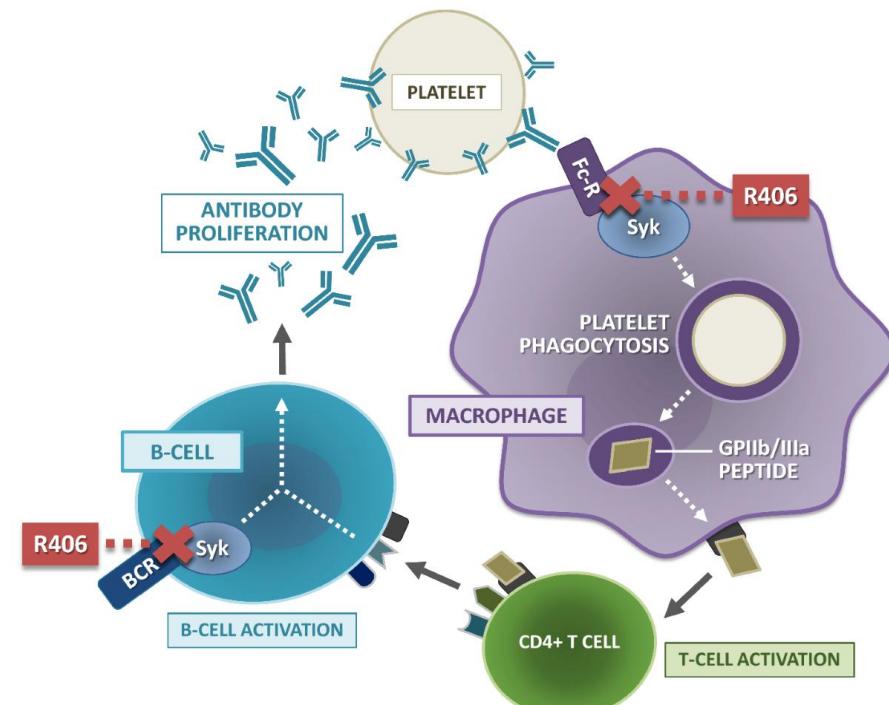
- 70% overall response (PLT > 30.000/μl)
- 28% stable response (PLT > 30.000 per 24 sett.ne)



Effetti collaterali: diarrea, ipertensione, ipertransaminasemia (16% severi)

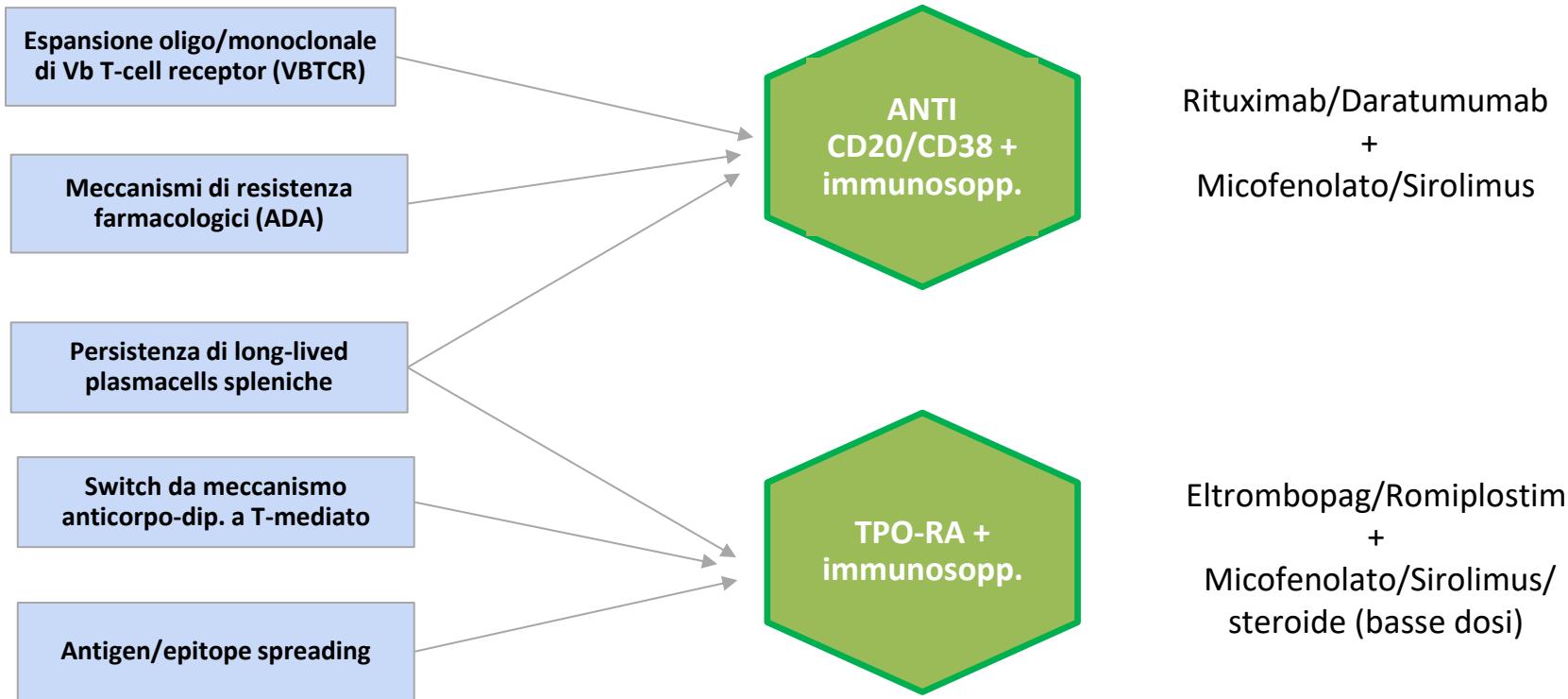


Criticità: non disponibili dati sulla popolazione pediatrica e sui possibili effetti su cartilagine e crescita



From Paik J. Fostamatinib: A Review in Chronic Immune Thrombocytopenia. Drugs. 2021 Jun;81(8):935-943

MECCANISMI DI REFRAATTARIETÀ E TERAPIE COMBINATE



PROBLEMI APERTI

- Definizione univoca di refrattarietà
- Identificazione dei meccanismi patogenetici preminenti
- Diagnosi precoce di forme secondarie (necessità di nuovi marker)
- Formulazioni farmaceutiche adeguate alla popolazione pediatrica
- Accessibilità ai farmaci per i pazienti pediatrici
- Uniformità di trattamento tra i diversi centri

Grazie