



Tirosin-chinasi e ITP:
nuove strategie
terapeutiche

27 novembre **Bologna**

L'EQUILIBRIO TRA LA GESTIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO E DEL RISCHIO TROMBOTICO NEL PAZIENTE CON ITP: UNA SFIDA PER IL CLINICO

Prof. Gian Marco Podda

Direttore del Laboratorio di Ematologia e Trombosi, Dipartimento di Scienze
della Salute (DiSS),

Università degli Studi di Milano

Direttore della S.C. Medicina Generale SP,
Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Agenda

- Rischio emorragico dell'ITP
- Rischio trombotico dell'ITP
- Conclusioni

Bilancia dei rischi in emostasi



La sfida del clinico

RISCHIO TROMBOTICO

ELEVATO

BASSO



BASSO

ELEVATO

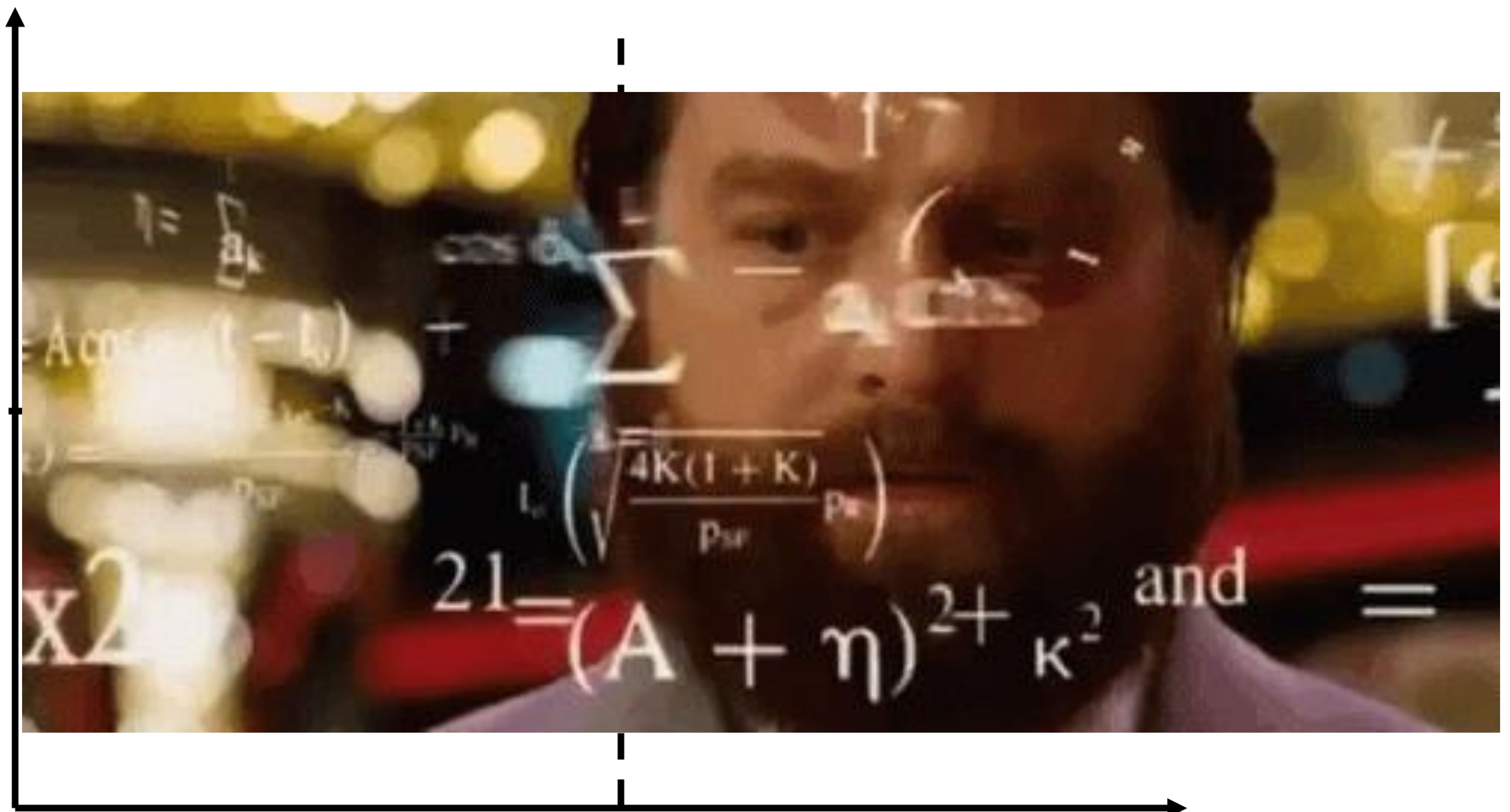
RISCHIO EMORRAGICO

La sfida del clinico

RISCHIO TROMBOTICO

ELEVATO

BASSO



BASSO

ELEVATO

RISCHIO EMORRAGICO

**Tutte le piastrinopenie presentano
lo stesso rischio emorragico?**

Bleeding risk in TTP, HIT and ITP

	TTP N* (%)	HIT N* (%)	ITP N* (%)
Bleeding			
Any documented bleeding†	1451 (13.7)	358 (5.7)	9187 (11.5)
CNS bleed	114 (1.1)	59 (0.9)	791 (1.0)
Gastrointestinal bleeding	520 (4.9)	168 (2.7)	3989 (5.0)

Bleeding at diagnosis of **ITP** and **MDS**

PLT COUNT (x10 ⁹ /L)	ITP	MDS
0-19	15%	51%
0-49	12%	45%

Neylon et al, *Br J Haematol* 2003,
Neukirchen et al *Eur J Hematol* 2009

Bleeding as causes of death in **ITP** and **MDS**

ITP	MDS
1.6%	14%

Neylon et al, *Br J Haematol* 2003,
Neukirchen et al *Eur J Hematol* 2009

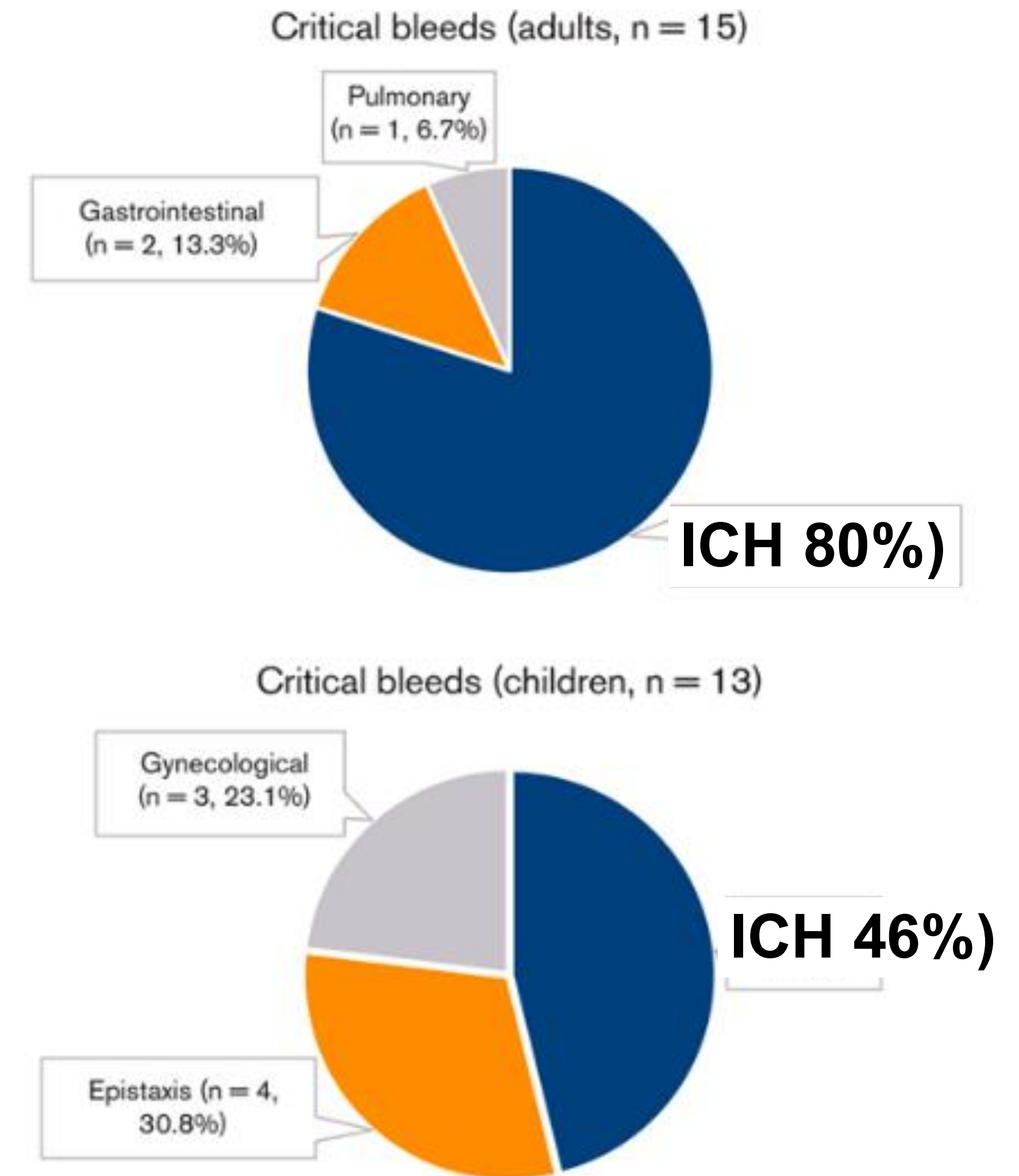
**Quanto sono frequenti e quali
sono i fattori di rischio per i
sanguinamenti gravi?**

Bleeding at diagnosis of ITP: cohort study

PLT COUNT (x10 ⁹ /L)	SEVERE HAEMORRHAG E n (%)	PURPORA n (%)	ASYNTOMATIC (%)	Tot, n
0-9	9%	43%	5%	116
10-19	10%	30%	40%	41
20-29	8%	25%	52%	30
30-49	3%	18%	65%	34
0-49	-	-	-	194

Sanguinamento critico in adulti e bambini con ITP

- ✓ studio retrospettivo di coorte di pazienti con ITP con accesso in Pronto Soccorso con una conta piastrinica $<20 \times 10^9/L$ in 7 Centri statunitensi e canadesi tra il 2010 e il 2019
- ✓ tra **1226** pazienti inclusi (**296** adulti, **930** bambini), la prevalenza di sanguinamento critico (definizione ISTH) è risultata del **2.3%** (28 pazienti con sanguinamento critico, di cui 15 adulti e 13 bambini)



Esiti dei sanguinamenti critici in ITP: mortalità e fattori associati

- ✓ **Disabilità neurologica residua** nel 17% degli adulti e nel 33% dei bambini con ICH
- ✓ **Mortalità complessiva 32.1%** (9/28)
- ✓ **Fattori associati a mortalità più elevata:**
 - **Età avanzata** (over 65: 56%; under 65: 33.3%)
 - **Ritardo nell'inizio del trattamento** (60%)
 - **Emorragia cerebrale** (42%)

Frequenza dell'emorragia intracerebrale in ITP per età e stadio di malattia

- ✓ Revisione sistematica di **studi prospettici di più di 20 pazienti** fino a maggio 2014
- ✓ Inclusione di **118 studi** che riportassero il sanguinamento per **10908 pazienti**

Table 2 Intracerebral hemorrhage in adults and children with immune thrombocytopenia (weighted proportions, reported as percentage with 95% confidence intervals)

	Newly-diagnosed, %	Chronic, %	All disease stages, %
Children only (<i>n</i> = 1965)	0.4 (0.1–0.9)	1.3 (0.4–2.7)	0.4 (0.2–0.7)
Adults only (<i>n</i> = 1896)	0.6 (0–1.8)	1.8 (0.9–2.8)	1.4 (0.9–2.1)
Either children or adults* (<i>n</i> = 921)	0.2 (0.2–1.6)	1.6 (0.5–3.1)	1.2 (0.4–2.4)
Overall (<i>n</i> = 4782)	0.4 (0.1–0.8)	1.6 (1.0–2.2)	1.0 (0.7–1.3)

*Data for children and adults were not reported separately in these studies.

Fattori di rischio per emorragia grave in pazienti con ITP di nuova diagnosi

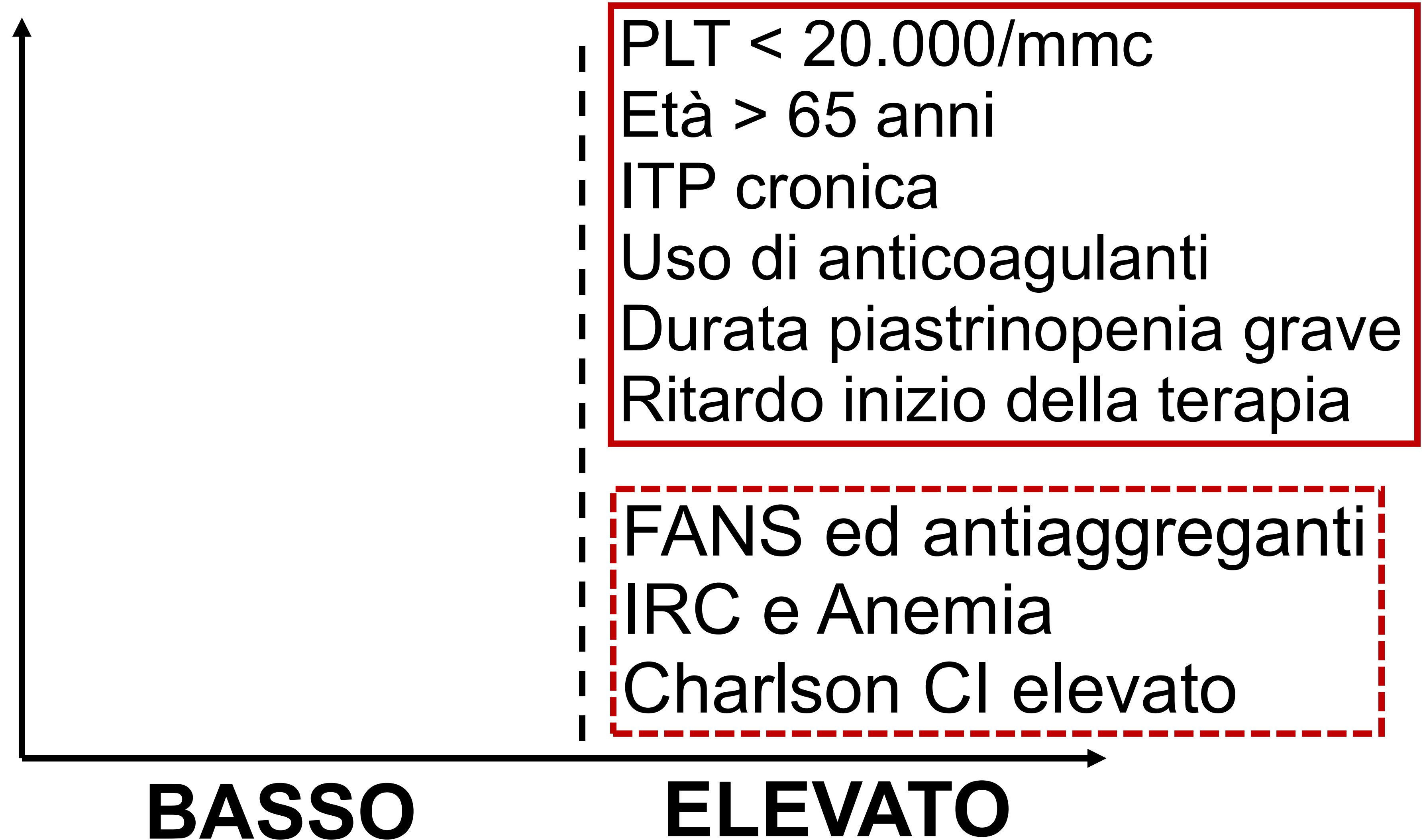
✓ **302** pazienti consecutivi con **ITP di nuova diagnosi** inclusi nel registro CARMEN e nel Centro di riferimento francese per citopenie autoimmuni

Table 5 Association of variables with severe bleeding **n=20** pazienti con ematuria macroscopica, sanguinamento GI o ICH

Variables*	Number of patients with/without the event	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis OR (95% CI)
Platelet count < 20 × 10 ⁹ L ⁻¹	15/142	2.96 (1.05–8.36)	2.60 (0.86–7.84)
Age ≥ 80 years	9/69	2.53 (1.01–6.35)	1.54 (0.53–4.48)
Male sex	15/137	3.12 (1.12–8.97)	2.50 (0.83–7.57)
Charlson Comorbidity Index ≥ 1	15/126	3.02 (1.07–8.54)	1.99 (0.60–6.56)
High blood pressure	11/106	2.01 (0.81–5.00)	1.51 (0.54–4.25)
Secondary ITP	5/43	1.85 (0.64–5.36)	1.46 (0.45–4.66)
Exposure to NSAIDs	2/21	1.38 (0.30–6.36)	1.67 (0.31–8.83)
Exposure to antiplatelet drugs	5/54	1.40 (0.49–4.04)	0.77 (0.23–2.55)
Exposure to anticoagulant drugs	6/17	6.68 (2.28–19.57)	4.30 (1.31–14.14)
Exposure to SRIs	3/17	2.75 (0.73–10.32)	1.53 (0.33–7.05)

CI, confidence interval; ITP, immune thrombocytopenia; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OR, odds ratio; SRI, serotonin reuptake inhibitor. *The variable 'signs of peptic ulcer' was not included in this model, because only one patient had symptoms suggestive of peptic ulcer in the group with severe bleeding.

Piel-Julian et al. *JTH* 2018



Agenda

- Rischio emorragico dell'ITP
- **Rischio trombotico dell'ITP**
- Conclusioni

Eventi trombotici nei pazienti con ITP: studi da database amministrativi

Table 2 Incidence rate, rate difference, and rate ratio for ATE and VTE among patients with ITP compared with the general population

Study	ITP cohort		Cohort without ITP		Rate difference (95 % CI)	Adjusted Rate ratio ^b (95 % CI)	Summary rate ratio ^c (95 % CI)	Test for heteroge- neity ^c
	Events/person- years ^a	Incidence rate per 100 patient-years ^a (95 % CI)	Events/person- years	Incidence rate per 100 patient-years ^a (95 % CI)				
Arterial thromboembolism								
Enger 2010	134/4821	2.8 (2.3, 3.3)	281/15,763	1.8 (1.6, 2.0)	1.0 (0.5, 1.5)	1.6 (1.3, 1.9)	1.5 (1.3, 1.8)	<i>p</i> =
Sarpatwari 2010	44/965	1.0 (0.7, 1.3)	128/4000	0.7 (0.6, 0.8)	0.3 (−1.1, 1.7)	1.4 (1.0, 2.0)		
Nørgaard 2012	29/2551	1.1 (0.8, 1.6)	254/27,902	0.9 (0.8, 1.0)	0.2 (−0.2, 0.7)	1.3 (0.9, 2.0)		
Venous thromboembolism								
Enger 2010	21/5187	0.4 (0.3, 0.6)	14/16,374	0.1 (0.0, 0.1)	0.3 (0.1, 0.5)	2.9 (1.3, 6.3)	1.9 (1.4, 2.7)	<i>p</i> =
Sarpatwari 2010	31/1006	0.7 (0.5, 0.9)	82/4082	0.4 (0.3, 0.5)	0.2 (−0.9, 1.4)	1.6 (1.0, 2.4)		
Severinsen 2011	10/1879	0.5 (0.3, 1.0)	33/16,196	0.2 (0.1, 0.3)	0.3 (0.0, 0.7)	2.7 (1.3, 5.5)		

VTE venous thromboembolism, ATE arterial thromboembolism, ITP immune thrombocytopenia, CI confidence interval, n/a not available

- ✓ inclusione di studi di popolazione pubblicati tra il 1996 e il 2013, con follow-up completato **prima che diventassero disponibili in commercio i TPO-mimetici**
- ✓ incidenza di eventi trombotici sia arteriosi che venosi **significativamente più elevata** nei pazienti ITP **rispetto alla popolazione generale**

Eventi trombotici nei pazienti con ITP: studi di coorte

Studio di **coorte retrospettivo multicentrico** con inclusione di **986** pazienti con ITP primaria e necessità di almeno 1 trattamento per ITP

Obiettivo dello studio: valutare se, nei pazienti con ITP primaria, l'incidenza cumulativa di trombosi arteriosa e venosa fosse o meno *oltre due volte quella attesa* nella popolazione sana di età simile

Cut-off predefinito di significatività clinica a 5 anni:

3.0% per trombosi venosa

6.4% per trombosi arteriosa

Eventi trombotici nei pazienti con ITP: studi di coorte

Studio di **coorte retrospettivo multicentrico** con inclusione di **986** pazienti con ITP primaria e necessità di almeno 1 trattamento per ITP

Obiettivo dello studio: valutare se, nei pazienti con ITP primaria, l'incidenza cumulativa di trombosi arteriosa e venosa fosse o meno *oltre due volte quella attesa* nella popolazione sana di età simile

Cut-off predefinito di significatività clinica a 5 anni:

3.0% per trombosi venosa

6.4% per trombosi arteriosa

Risultati:

Incidenza cumulativa **a 5 anni** per trombosi venosa e arteriosa, rispettivamente:

1.4%, 95% CI 0.8-2.5%

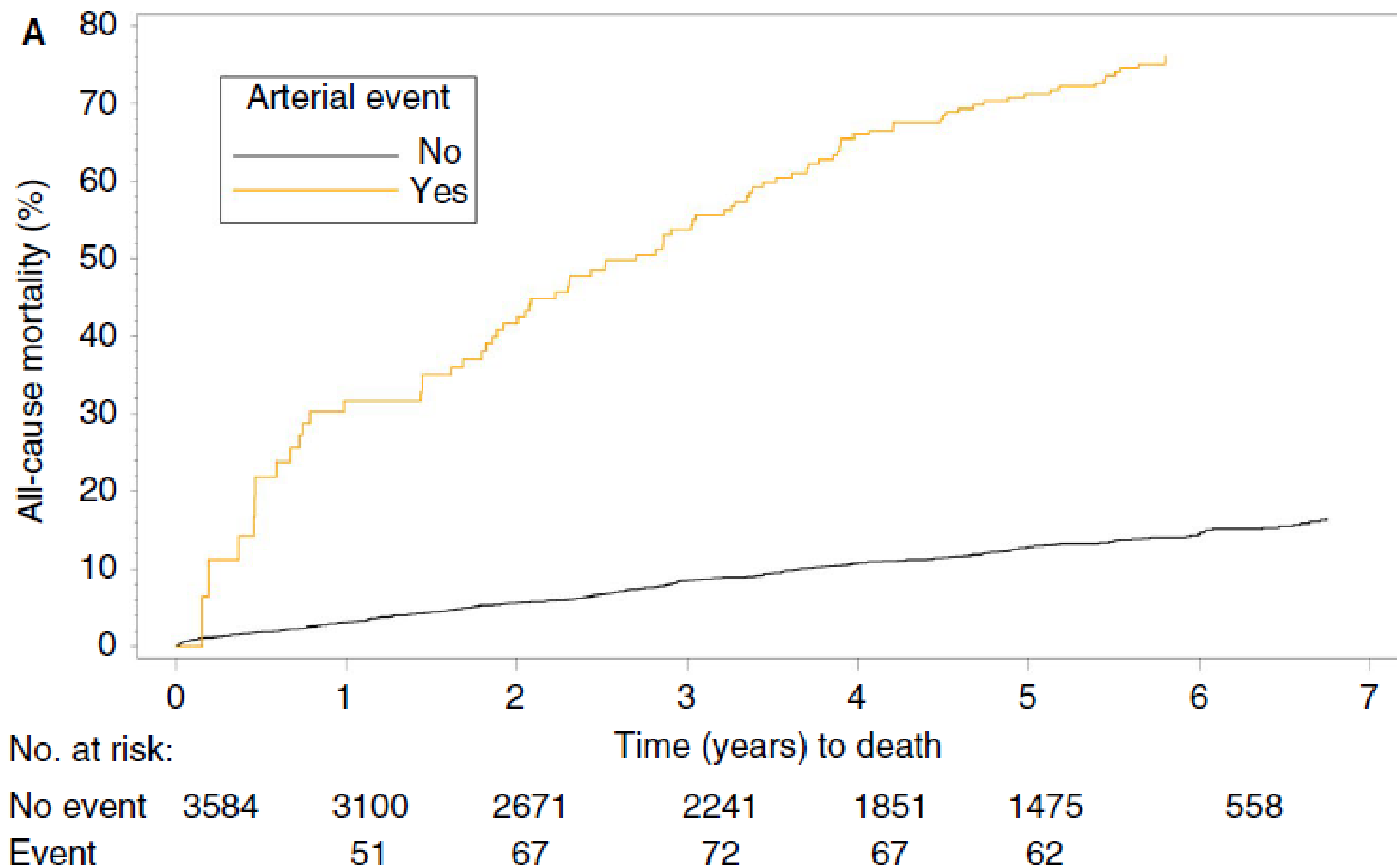
3.2%, 95% CI 2.0-5.0%

Anche il limite superiore dell'intervallo di confidenza si mantiene al di sotto del cut-off predefinito di significatività clinica

Qual è la **prognosi degli eventi trombotici**
nei pazienti con ITP?

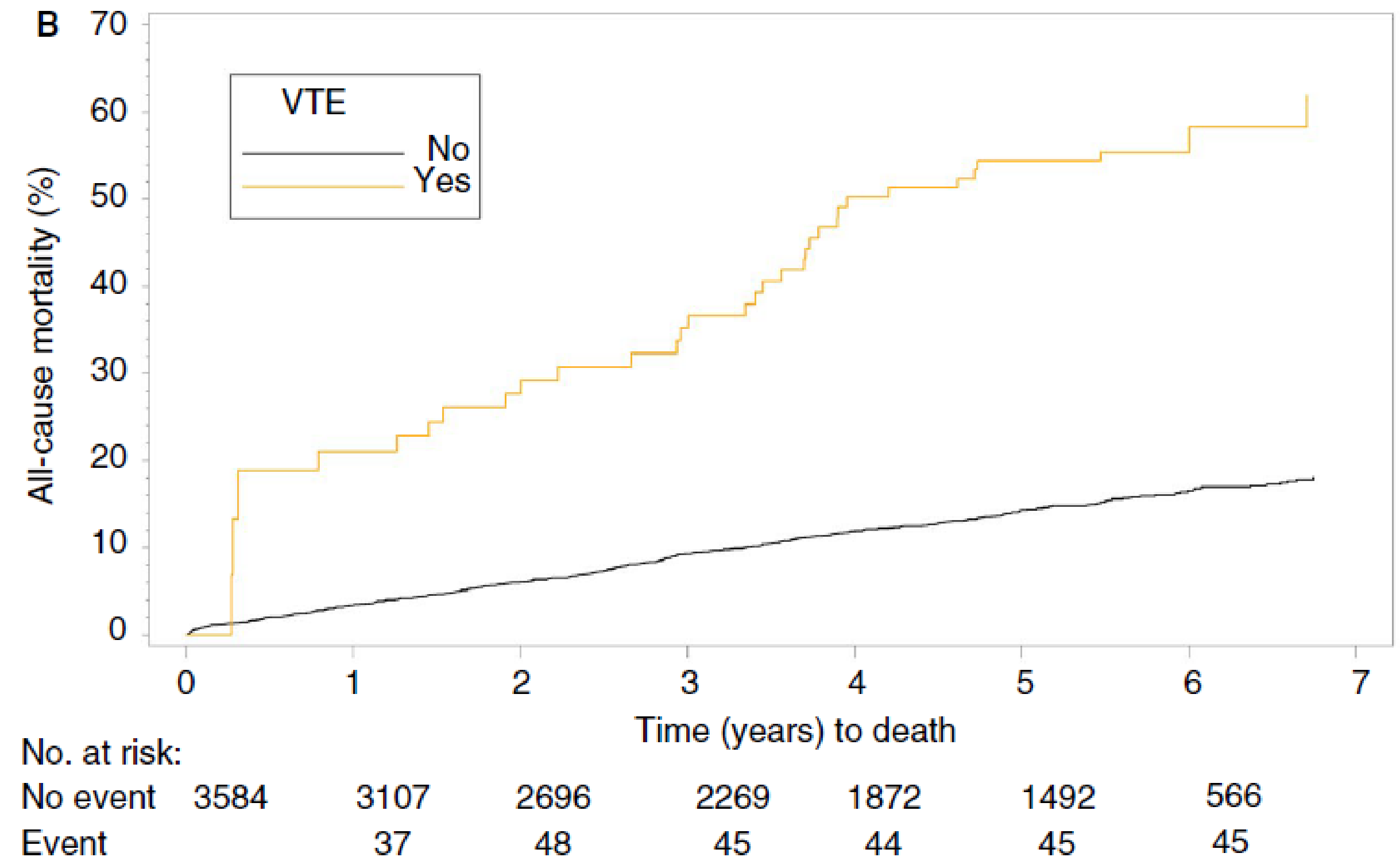
Mortalità per tutte le causa dopo un evento trombotico nei pazienti con ITP

Eventi arteriosi



HR a 1 anno: 5.34, 95% CI 2.88-9.89

Eventi venosi

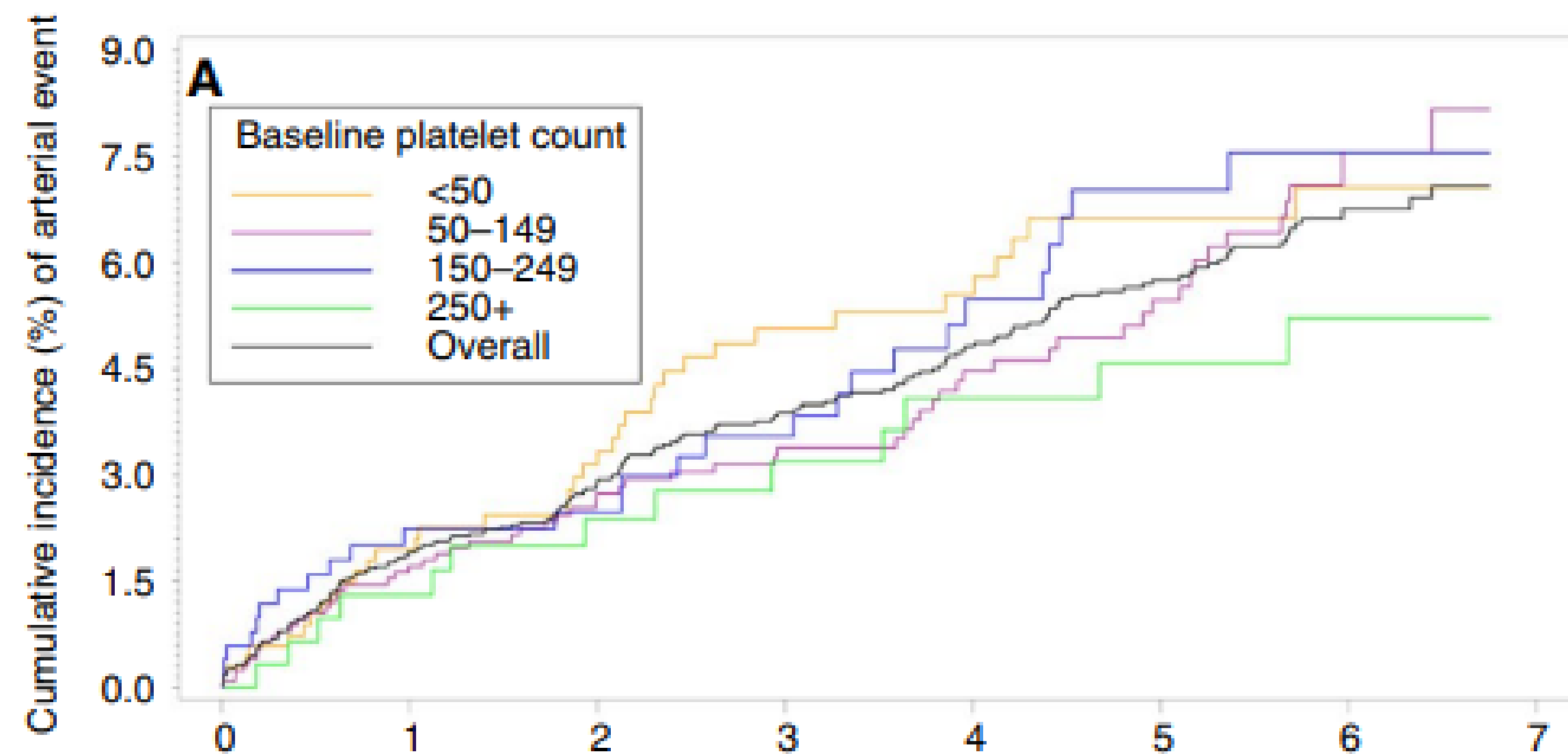


HR a 1 anno: 4.28, 95% CI 1.54-11.88

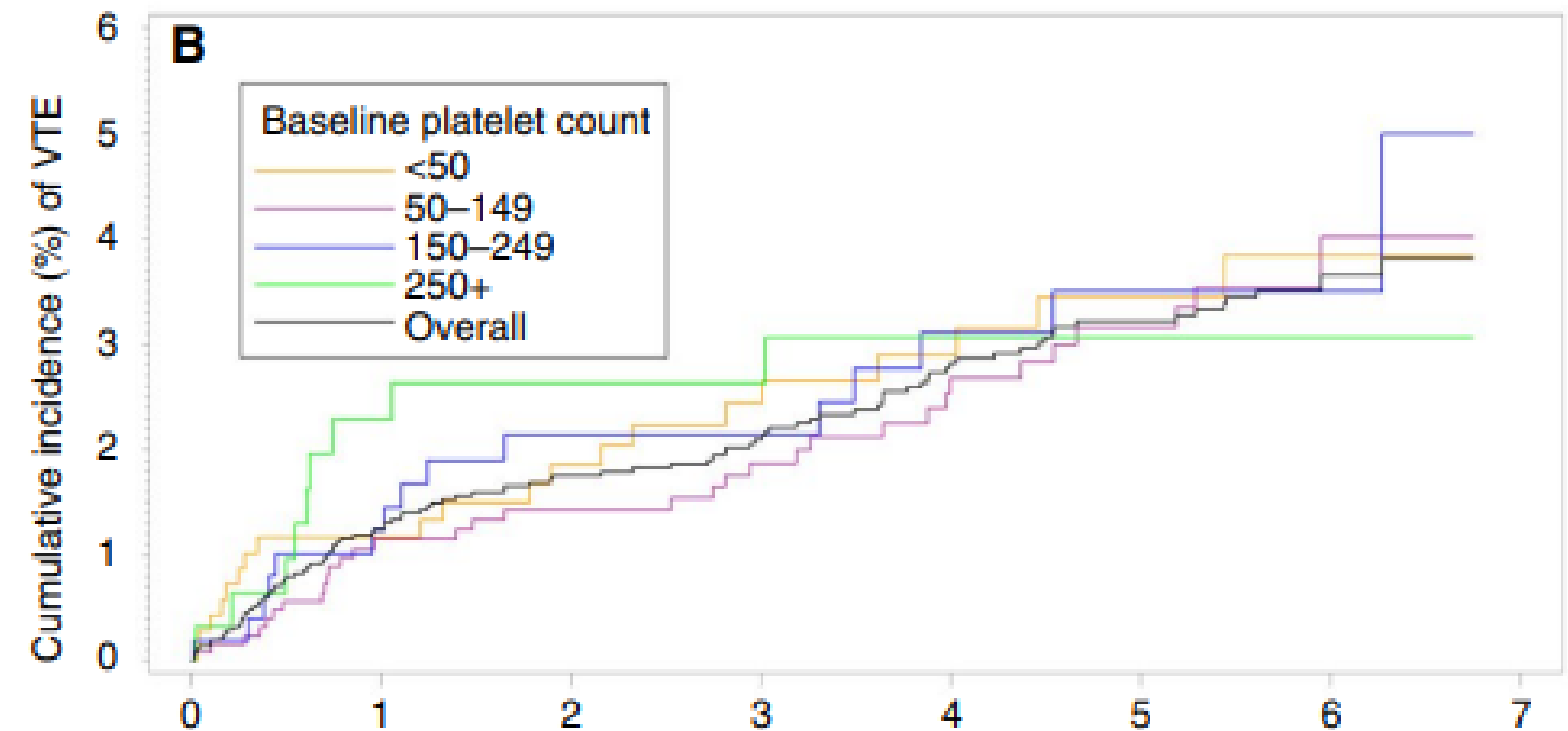
✓ il tasso di mortalità per tutte le cause a 1 anno è aumentato di 4-5 volte
dopo un evento cardiovascolare arterioso o venoso

La **piastrinopenia grave** protegge dagli eventi
trombotici i pazienti con ITP?

Mortalità per tutte le causa dopo un evento trombotico nei pazienti con ITP



No. at risk:		Time (year) to arterial event						
<50	698	576	483	381	298	210	86	
50–149	1286	1105	934	770	607	459	170	
150–249	515	431	368	308	239	178	58	
250+	313	281	256	214	195	157	61	
Overall	3584	3093	2671	2240	1851	1475	558	



No. at risk:		Time (years) to VTE						
<50	698	577	486	387	301	214	85	
50–149	1286	1107	946	779	616	462	170	
150–249	515	435	368	311	244	184	63	
250+	313	278	256	218	199	159	64	
Overall	3584	3104	2696	2268	1872	1492	566	

- ✓ pazienti con **ITP cronica**: TPO-mimetici già disponibili, ma trattamenti non inclusi nei modelli di regressione
- ✓ tassi **cumulativi**: **5.8%** e **3.2%**, rispettivamente; **annuali**: **1.9%** e **1.2%**
- ✓ la piastrinopenia non protegge dalle complicanze trombotiche

Perché i pazienti con ITP
hanno un **rischio trombotico aumentato?**

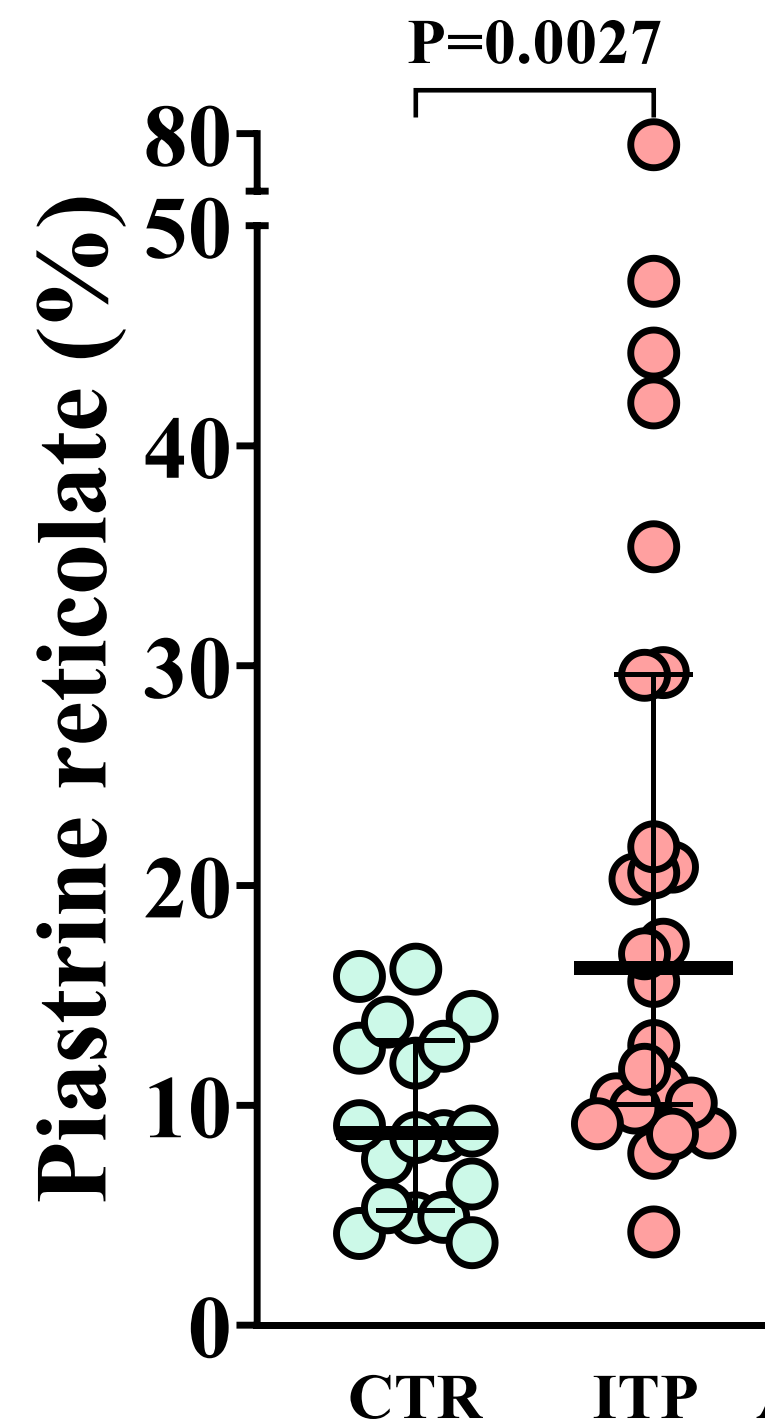
Potenziali fattori di rischio di trombosi nei pazienti con ITP

- **Caratteristiche della malattia** (es. forme secondarie, autoimmunità associata)
- **Trattamenti** (es. splenectomia, agonisti dei recettori della trombopoietina, fostamatinib)
- **Comorbilità** (es. malattie cardiovascolari, patologie autoimmuni)
- **Fattori predisponenti aggiuntivi** (es. uso di estroprogestinici, gravidanza, puerperio, immobilità prolungata)

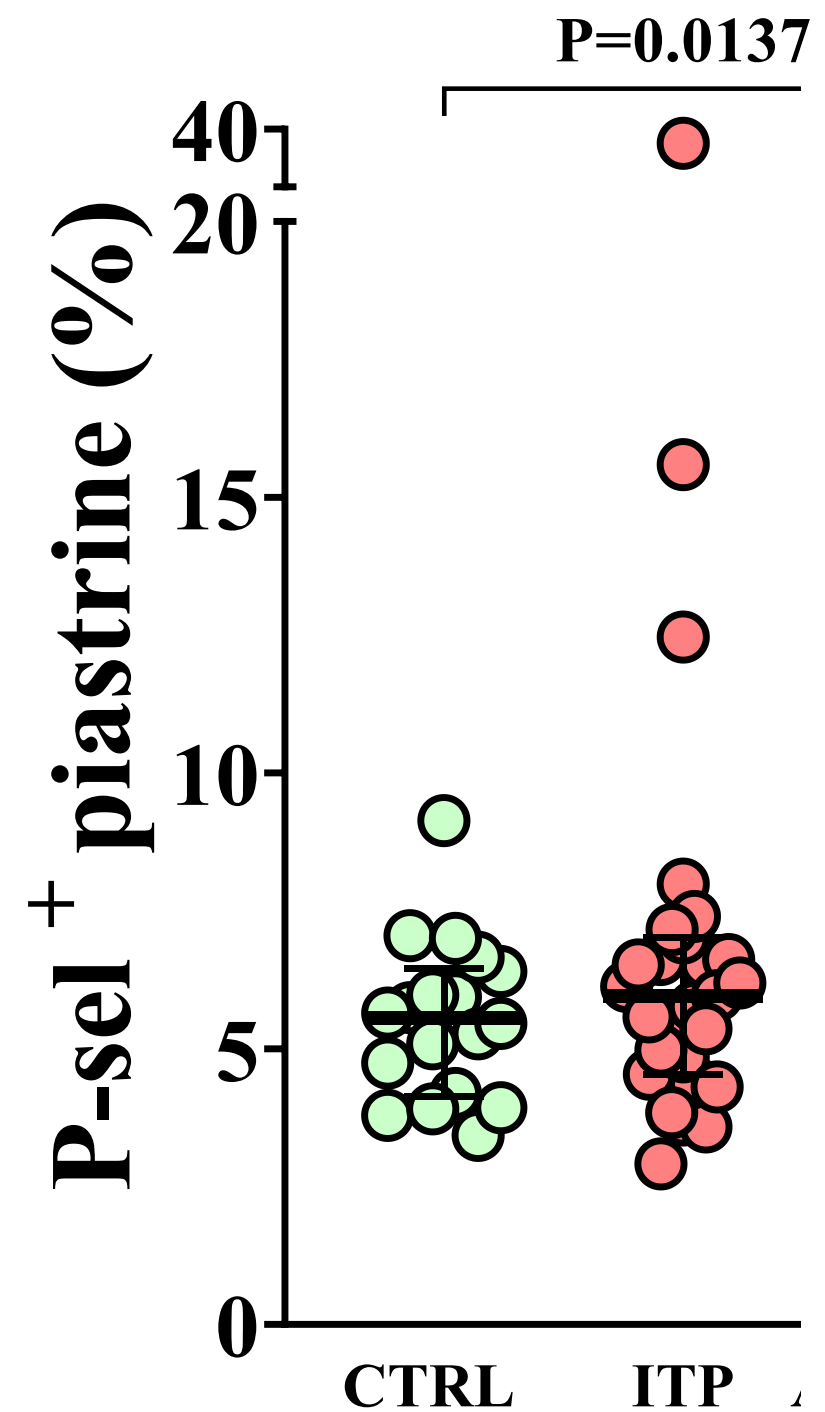
Potenziali fattori di rischio di trombosi nei pazienti con ITP

- **Caratteristiche della malattia** (es. forme secondarie, autoimmunità associata)
- **Trattamenti** (es. splenectomia, agonisti dei recettori della trombopoietina, fostamatinib)
- **Comorbidità** (es. malattie cardiovascolari, patologie autoimmuni)
- **Fattori predisponenti aggiuntivi** (es. uso di estroprogestinici, gravidanza, puerperio, immobilità prolungata)

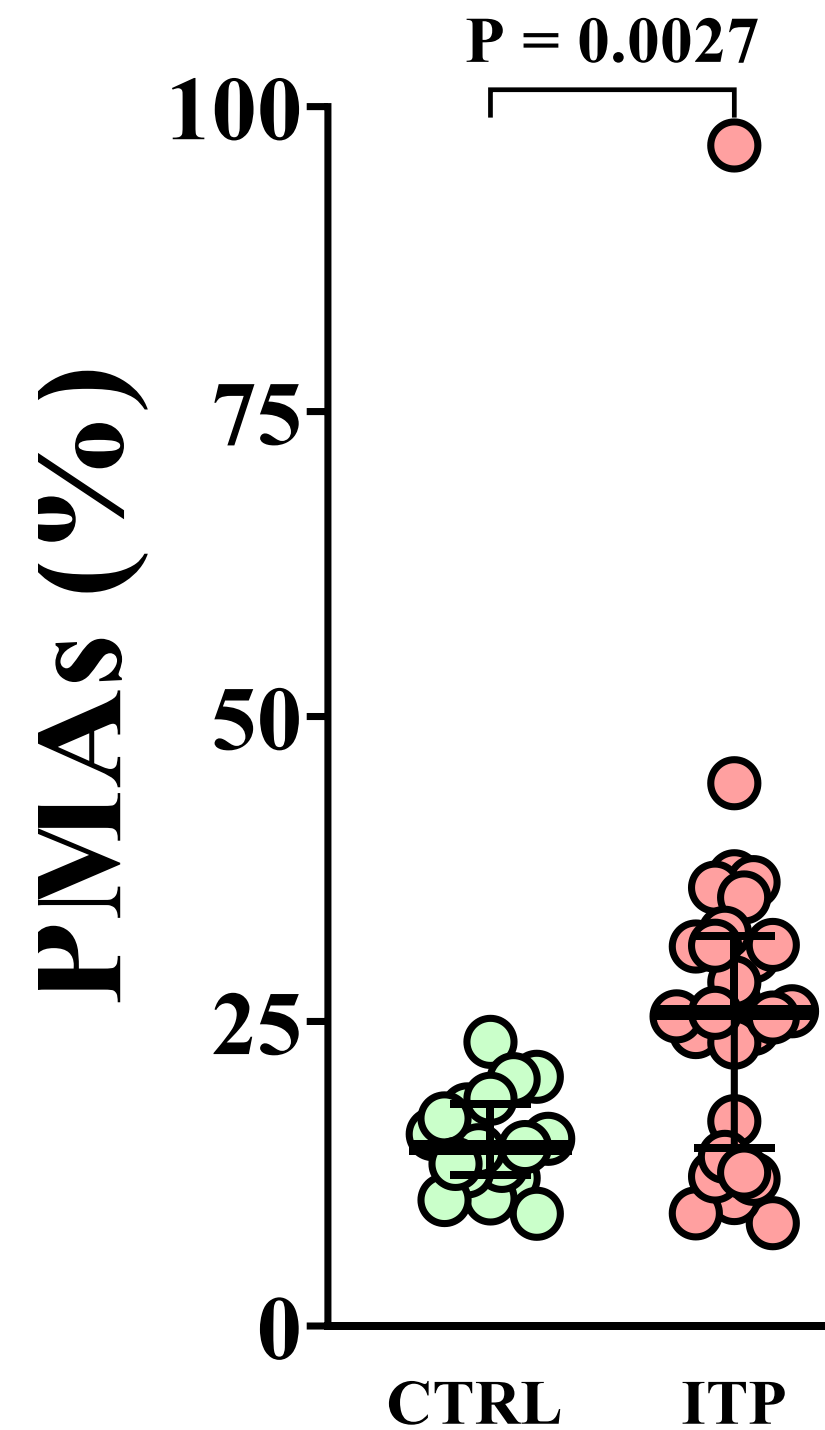
Piastrine reticolate e marcatori di attivazione piastrinica in pazienti con ITP



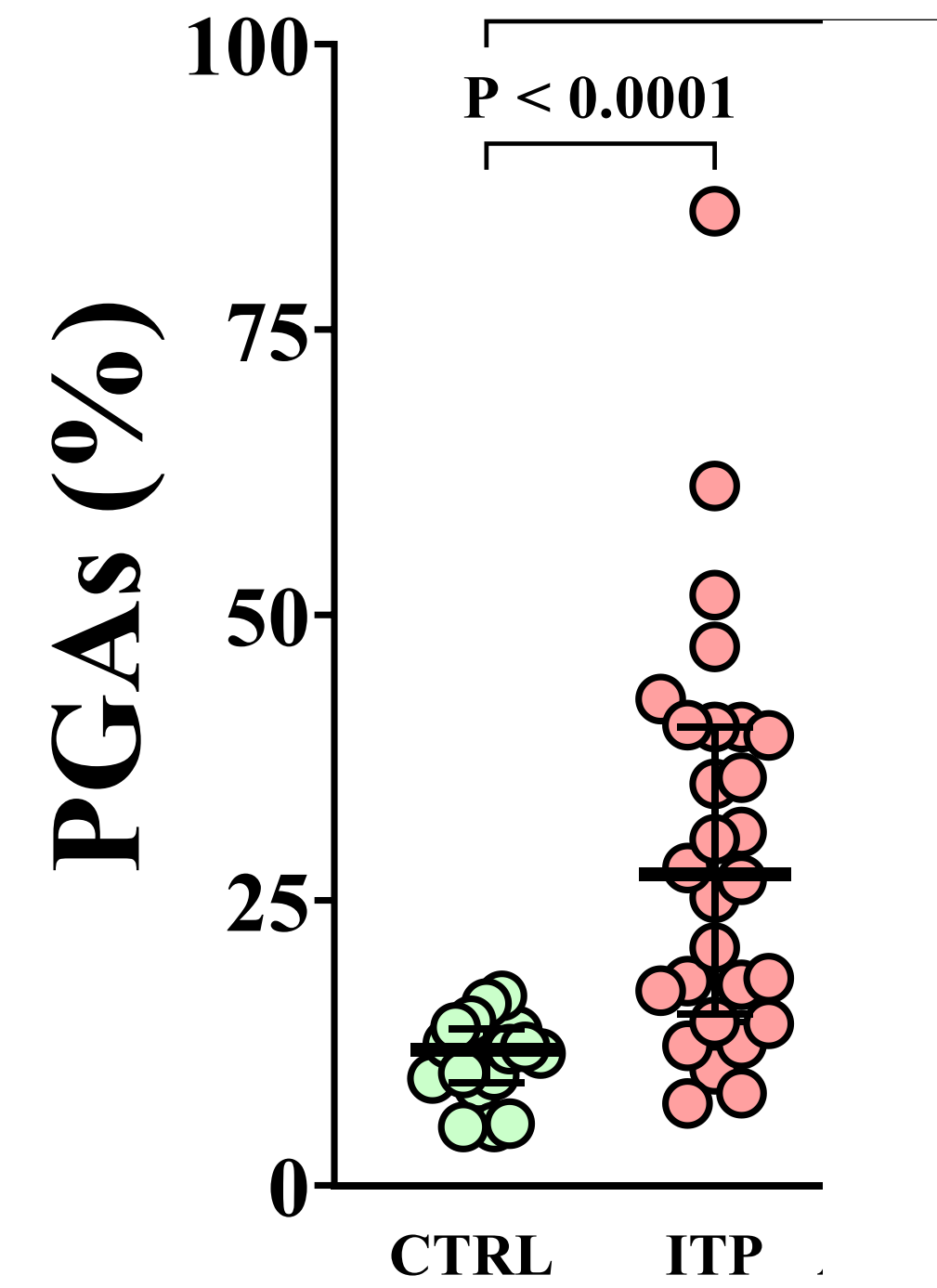
	>95 th Controlli
ITP	13/26 (50%)



	>95 th Controlli
ITP	3/27 (11%)



	>95 th Controlli
ITP	19/28 (68%)



	>95 th Controlli
ITP	21/28 (75%)

Rischio trombotico e forme secondarie ITP

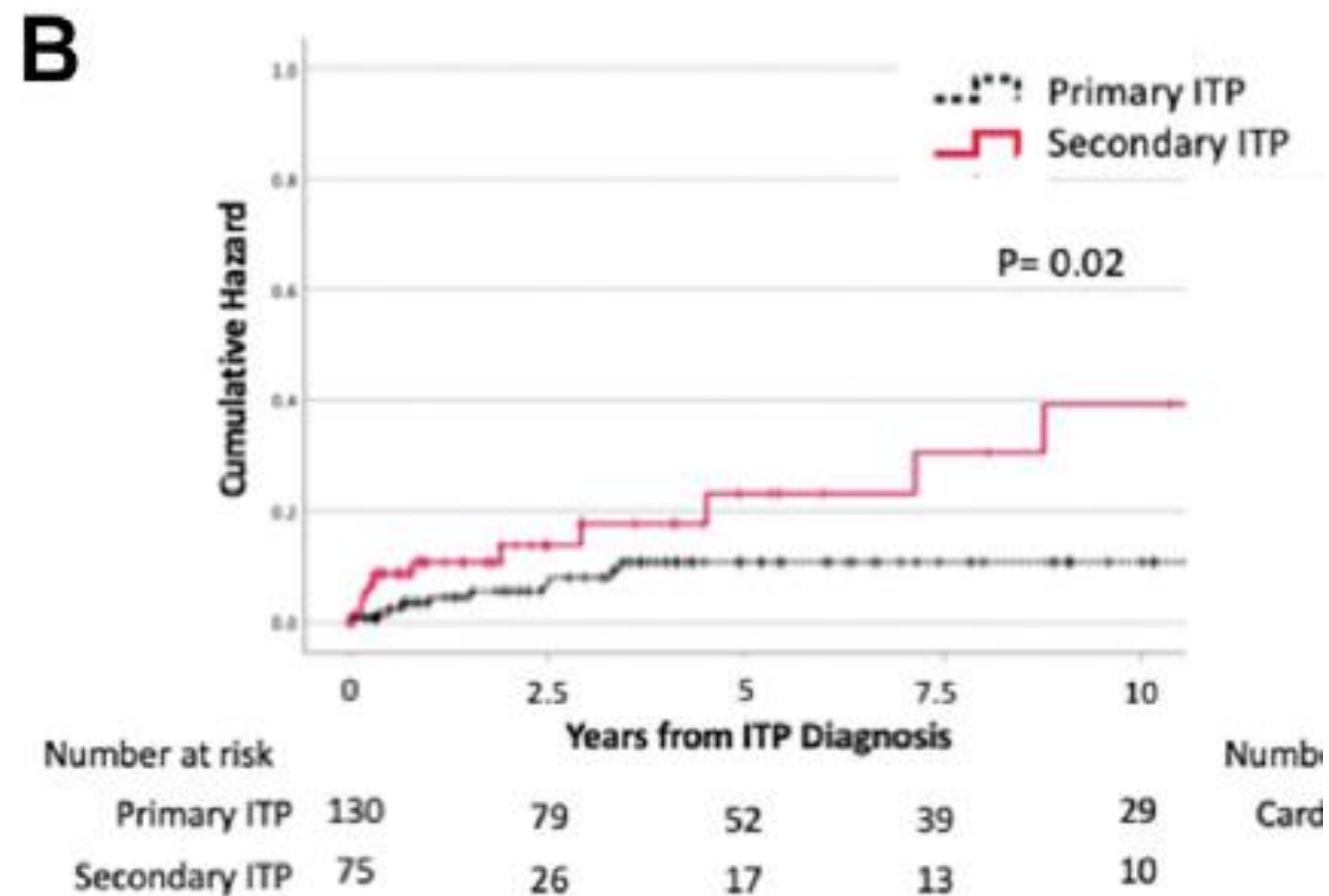


TABLE 2 Predictors for thrombosis – multivariable Cox regression for risk factors of thrombosis.

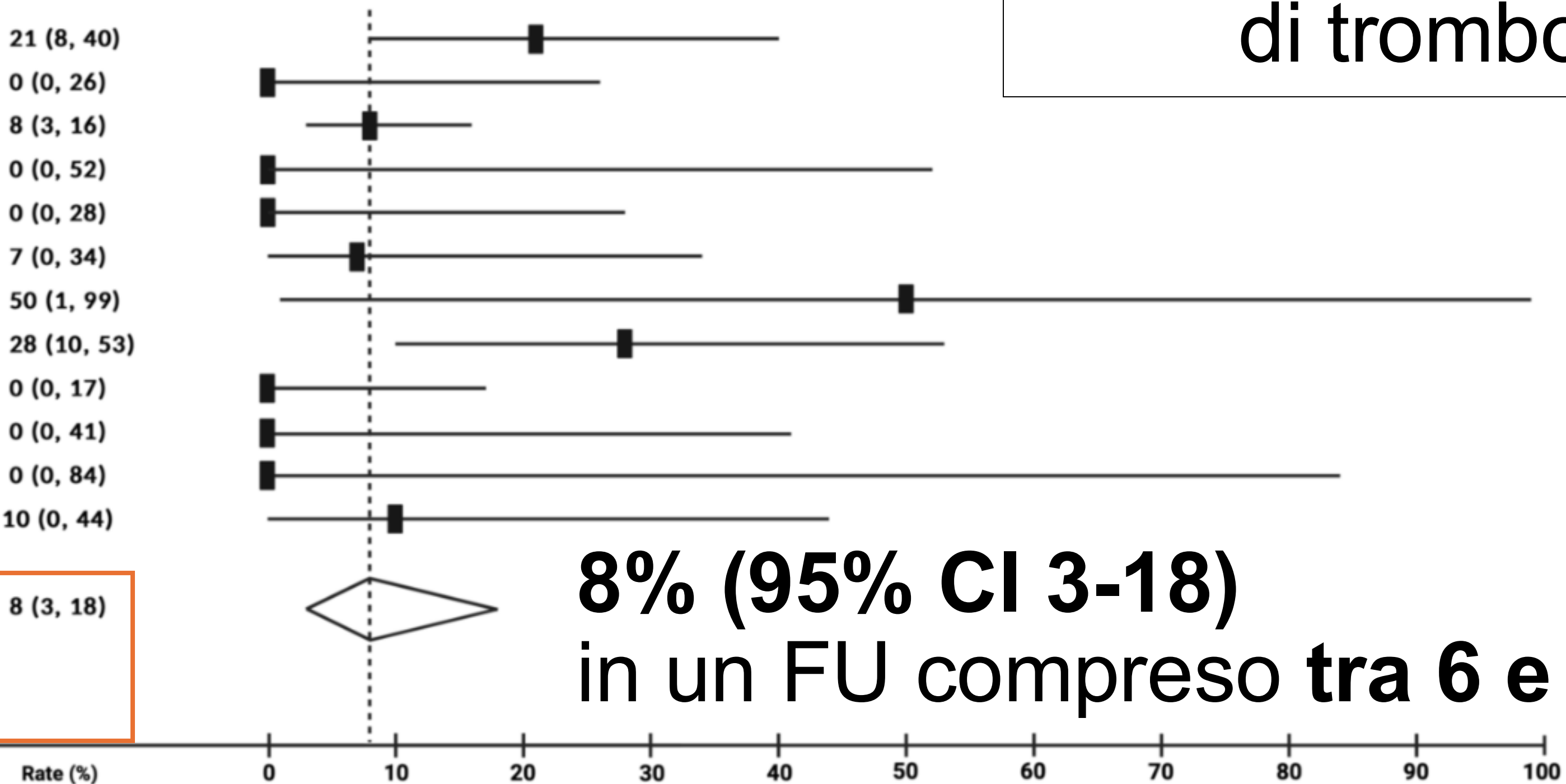
Predictor	HR	95% CI	P value
Age	1.04	1.02-1.06	<.001
Gender	1.04	0.47-2.28	.92
Ethnicity	1.14	0.45-2.85	.79
MPV/IPF	1.18	0.43-3.28	.75
Prior splenectomy	1.87	0.72-4.81	.20
≥2 cardiac risk factors ^a	2.29	0.61-8.63	.22
≥2 prior ITP therapies	1.21	1.05-1.38	<.001
Secondary ITP	2.63	1.20-5.76	.02
TPO-RA use	3.15	1.45-6.86	.04

Rischio trombotico e **forme secondarie ITP**

Study	Pts with events/Pts	Rate (%) (95% CI)
Fattizzo, 2022	6/29	21 (8, 40)
Shobha, 2019	0/12	0 (0, 26)
Roussotte, 2019	7/84	8 (3, 16)
Jiang, 2024	0/5	0 (0, 52)
Li R, 2009	0/11	0 (0, 28)
Gonzalez-Lopez, 2020	1/14	7 (0, 34)
Frison, 2019	1/2	50 (1, 99)
Guillon, 2018	5/18	28 (10, 53)
Zhou, 2013	0/20	0 (0, 17)
Li W, 2023	0/7	0 (0, 41)
Gudbrandsdottir, 2012	0/2	0 (0, 84)
Chen, 2011	1/10	10 (0, 44)

Overall 21/214 8 (3, 18)

Heterogeneity: $p=0.71$; $I^2 0\%$

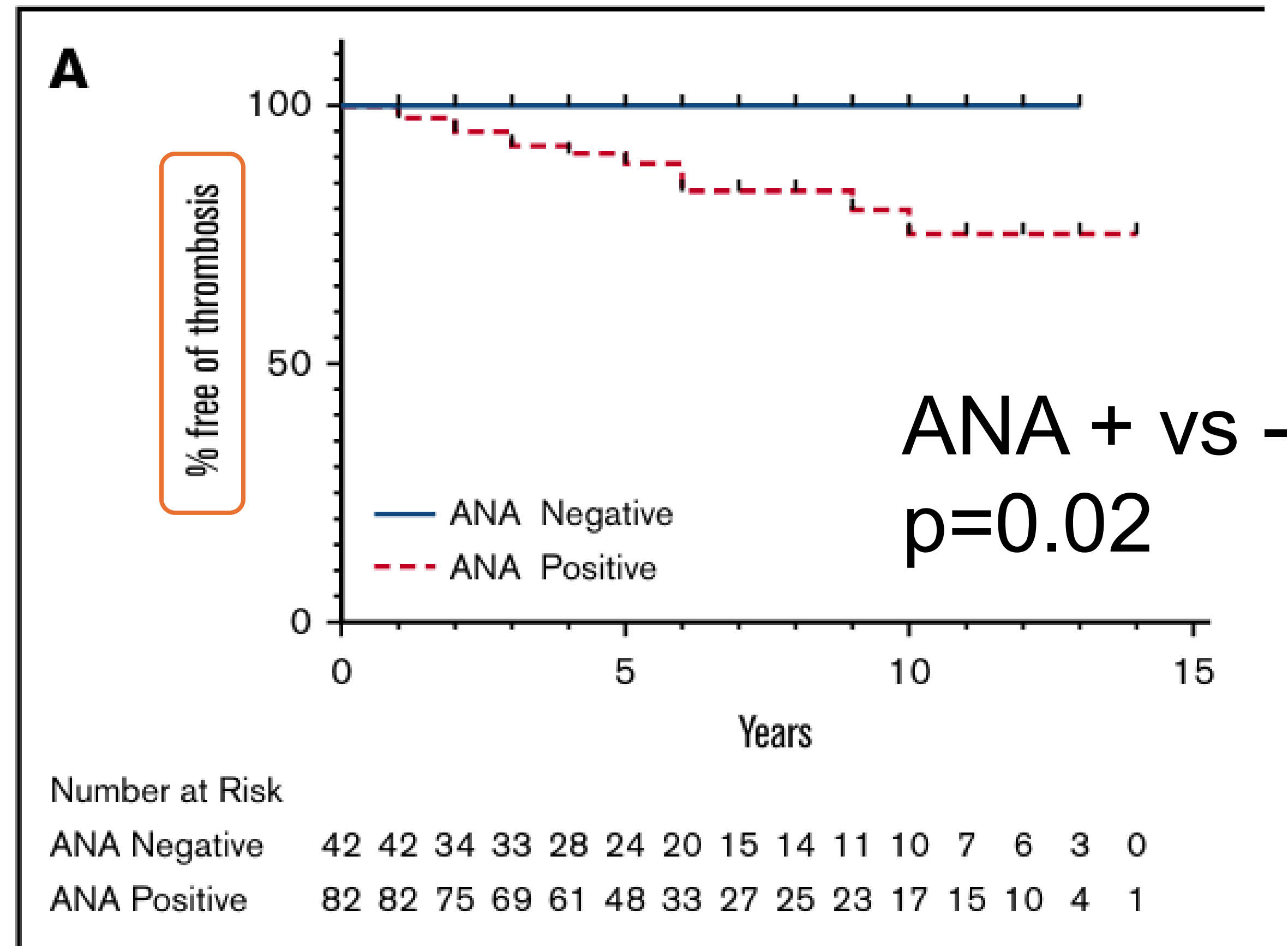


Frequenza cumulativa
di trombosi

8% (95% CI 3-18)
in un FU compreso tra 6 e 42 mesi

Coorte di **214 pazienti con ITP secondaria** (LES, $n=168$; Evans, $n=34$; APS, $n=7$; LES+APS, $n=6$, AR, $n=2$) sottoposti a **terapia di seconda linea** (TPO-mimetici, rituximab, immunosoppressori e/o splenectomia)

Rischio trombotico e **autoimmunità**



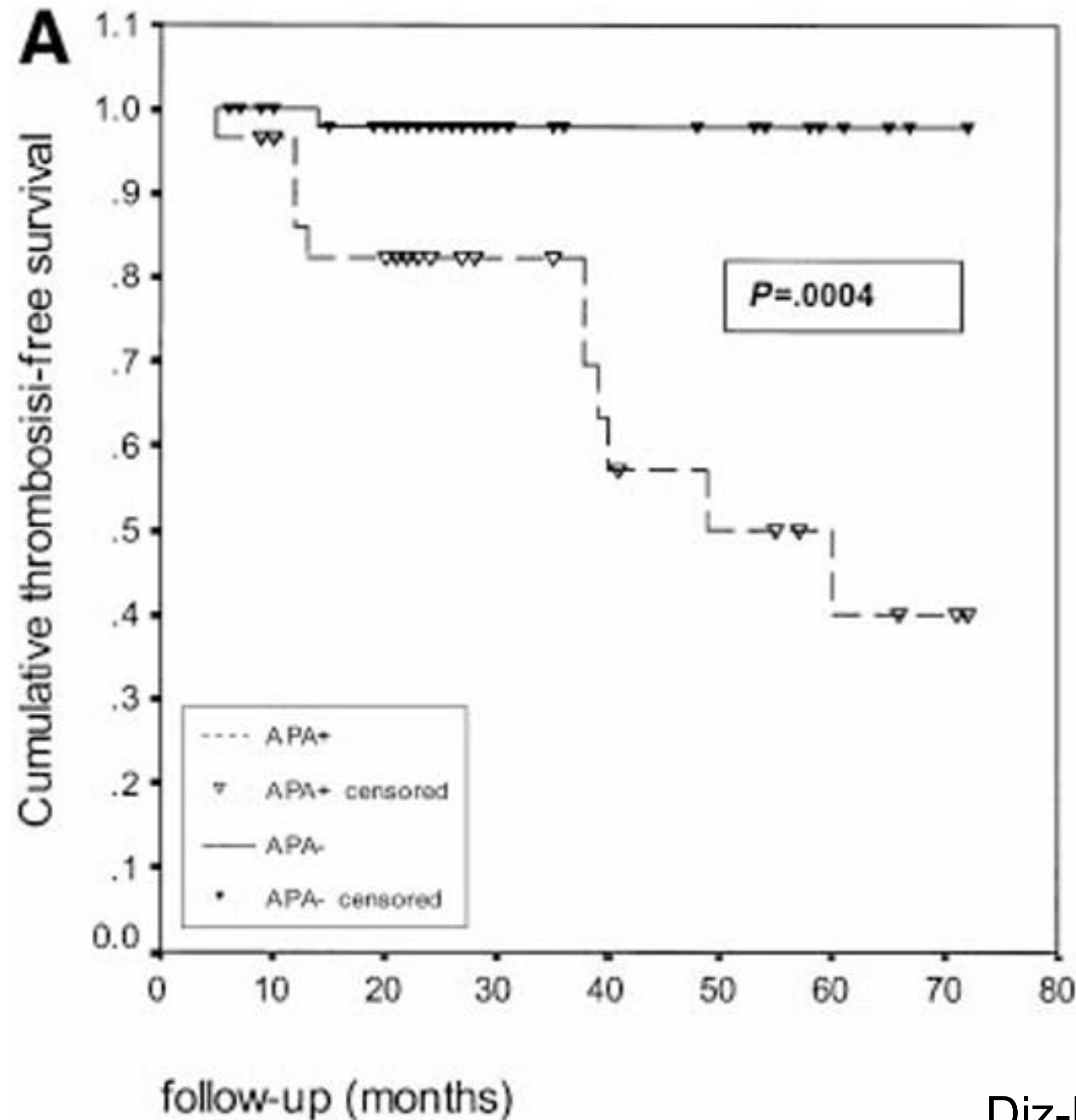
157 pazienti con ITP primaria valutati al Massachusetts General Hospital **tra il 1992 e il 2015**, in cui fossero stati determinati ANA (n=144) su base *sistematica*

Prevalenza degli Ab antifosfolipidi nei pazienti con ITP

- In letteratura, le **stime di prevalenza** sono **variabili (dal 12% al 46.3%)**, influenzate da:
 - ✓ ricerca sistematica o meno
 - ✓ numero e persistenza degli aPL testati
 - ✓ inclusione di pazienti con ITP secondaria
- La prevalenza di **triplice positività** è **più bassa (10.2%: solo 1 studio!)**, anche se la stima è ancora **più imprecisa** (nella maggior parte degli studi determinazioni non complete)

Trombosi e Ab antifosfolipidi nei pazienti con ITP

Sopravvivenza
libera da
trombosi



aPL-negativi: **97.7%**

aPL-positivi: **39.9%**

Follow-up di **5 anni**

Trombosi e Ab antifosfolipidi nei pazienti con ITP

- Studio di coorte retrospettivo
- 152 adulti con ITP, con follow up mediano di 5.5 anni
- Presenza APL: almeno uno LAC, ACA IgM/IgG, beta2GPI IgG/M
- Incidenza annuale di eventi trombotici:
 - APL + 3.2%
 - APL – 0.9%
- HR 5.94 (95% CI, 2.2-15.9)

Trombosi e Ab antifosfolipidi nei pazienti con ITP

1574 pazienti con ITP primaria
Studi inclusi pubblicati **tra 1994 e 2014**

Solo 2 studi con dati su anti-B2GPI, non inclusi nella metanalisi

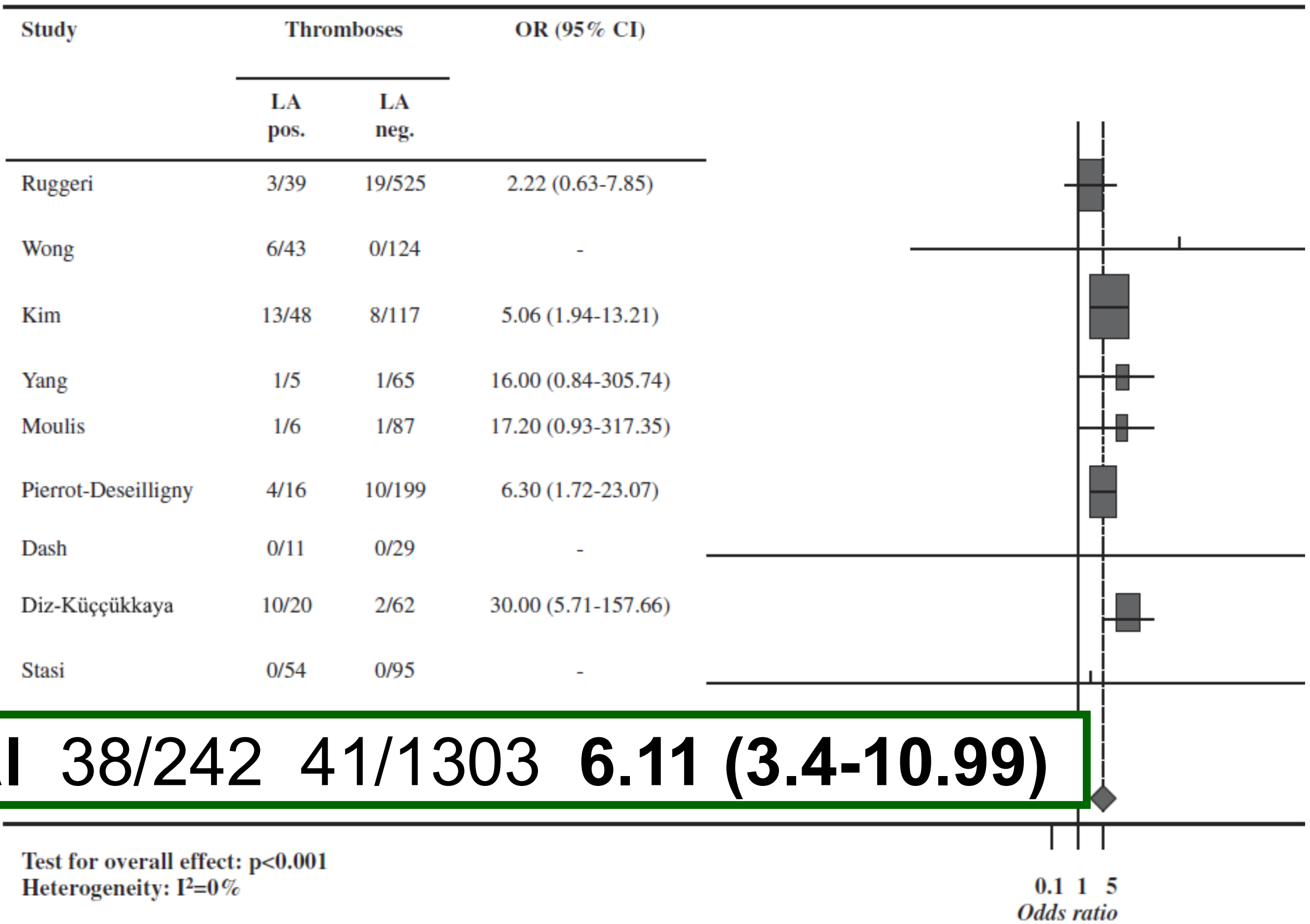
LUPUS ANTICOAGULANT:

risk of **arterial thrombosis**:

5.52 (95% CI: 2.40–8.70)

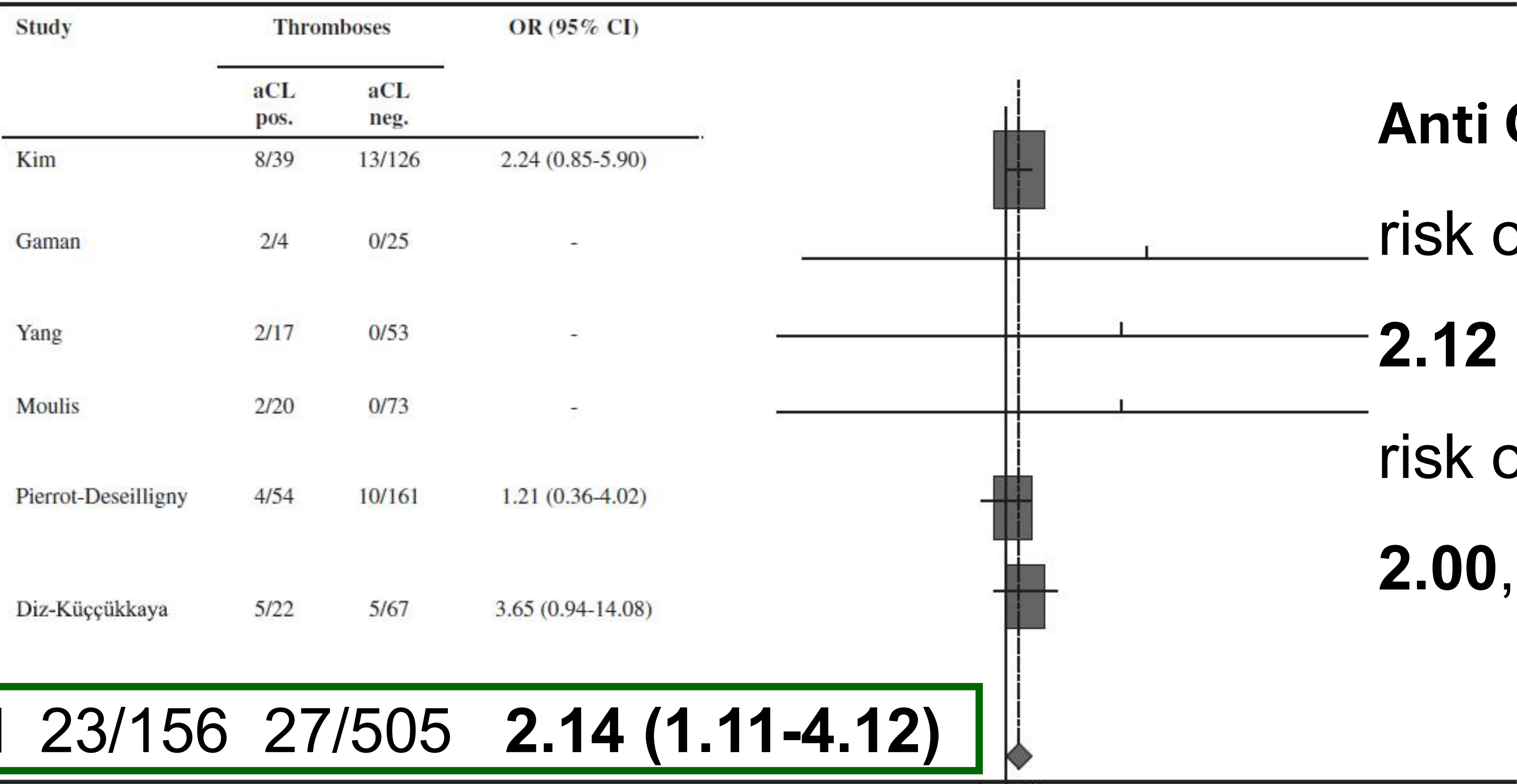
risk of **venous thrombosis**

5.13, (95% CI: 2.31–11.40).



Trombosi e Ab antifosfolipidi nei pazienti con ITP

1574 pazienti con ITP primaria
 Studi inclusi pubblicati tra 1994 e 2014



Anti Cardiolipina:
 risk of **arterial thrombosis**:
2.12 (95% CI: 0.84–5.33)
 risk of **venous thrombosis**
2.00, (95% CI: 0.83–4.81)

Test for overall effect: p=0.023
 Heterogeneity: I²=0%



Potenziali fattori di rischio di trombosi nei pazienti con ITP

- **Caratteristiche della malattia** (es. forme secondarie, autoimmunità associata)
- **Trattamenti** (es. splenectomia, agonisti dei recettori della trombopoietina, fostamatinib)
- **Comorbilità** (es. malattie cardiovascolari, patologie autoimmuni)
- **Fattori predisponenti aggiuntivi** (es. uso di estroprogestinici, gravidanza, puerperio, immobilità prolungata)

Trombosi e splenectomia

- Coorte retrospettivo di 9976 ITP, splenectomia in 1762
- Follow up mediano: 60 mesi
- Incidenza di VTE “classica”:
 - 4.3%/anno in splenectomizzati vs 1.7% in non-sple
- VTE splancnica:
 - 1.6%/anno in splenectomizzati vs 1% in non-sple

Trombosi e splenectomia

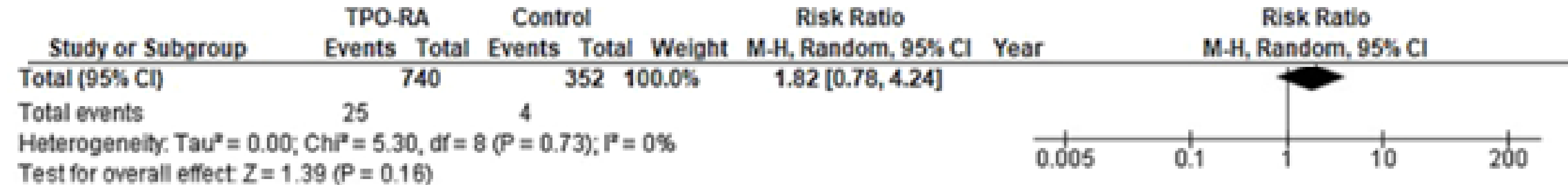
Splenectomia vs no splenectomia	VTE splancnica			VTE «classica»		
VTE entro 3 mesi, Hazard Ratio	5.4	2.3-12.5	<0.001	5.2	3.2-8.5	<0.001
VTE dopo 3 mesi, Hazard Ratio	1.5	0.9-2.6	0.125	2.7	1.9-3,8	<0.001

Trombosi e TPO-RA: metanalisi (I)



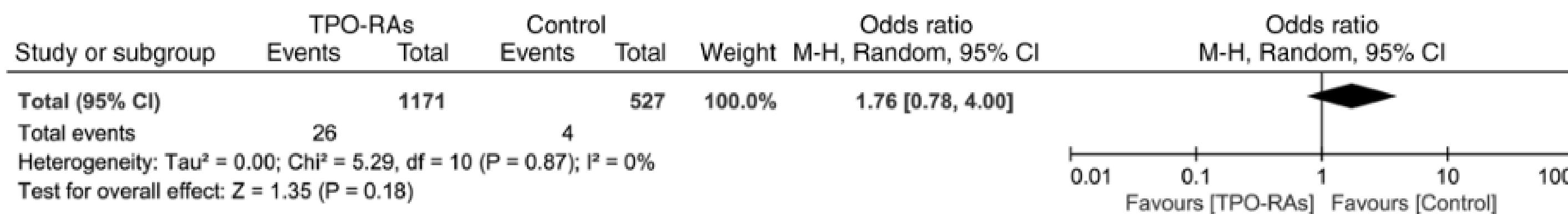
RR 1.25 (95% CI 0.52-2.99)

Birocchi et al, *Platelets* 2021



RR 1.82 (95% CI 0.78-4.24)

Tjepkema et al, *Crit Rev Oncol Hemat* 2022



OR 1.76 (95% CI 0.78-4.00)

Shen et al, *Biomed Rep* 2024

Metanalisi recenti hanno concluso per l'assenza di differenze statisticamente significative, pur rilevando sistematicamente un numero più elevato di eventi trombotici nei pazienti in trattamento con TPO-mimetici, suggerendo un **possibile ruolo di fattori di rischio aggiuntivi**

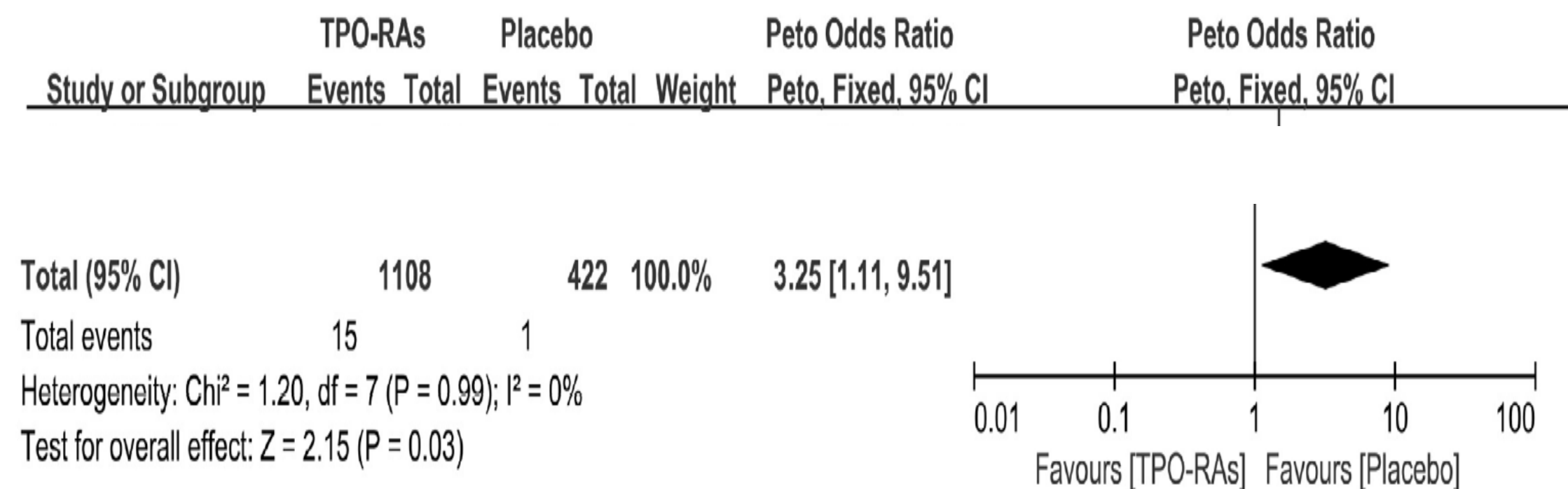
Trombosi e TPO-RA: metanalisi (II)

12 RCT e 11 studi prospettici (>3300 pazienti); inclusi solo adulti.

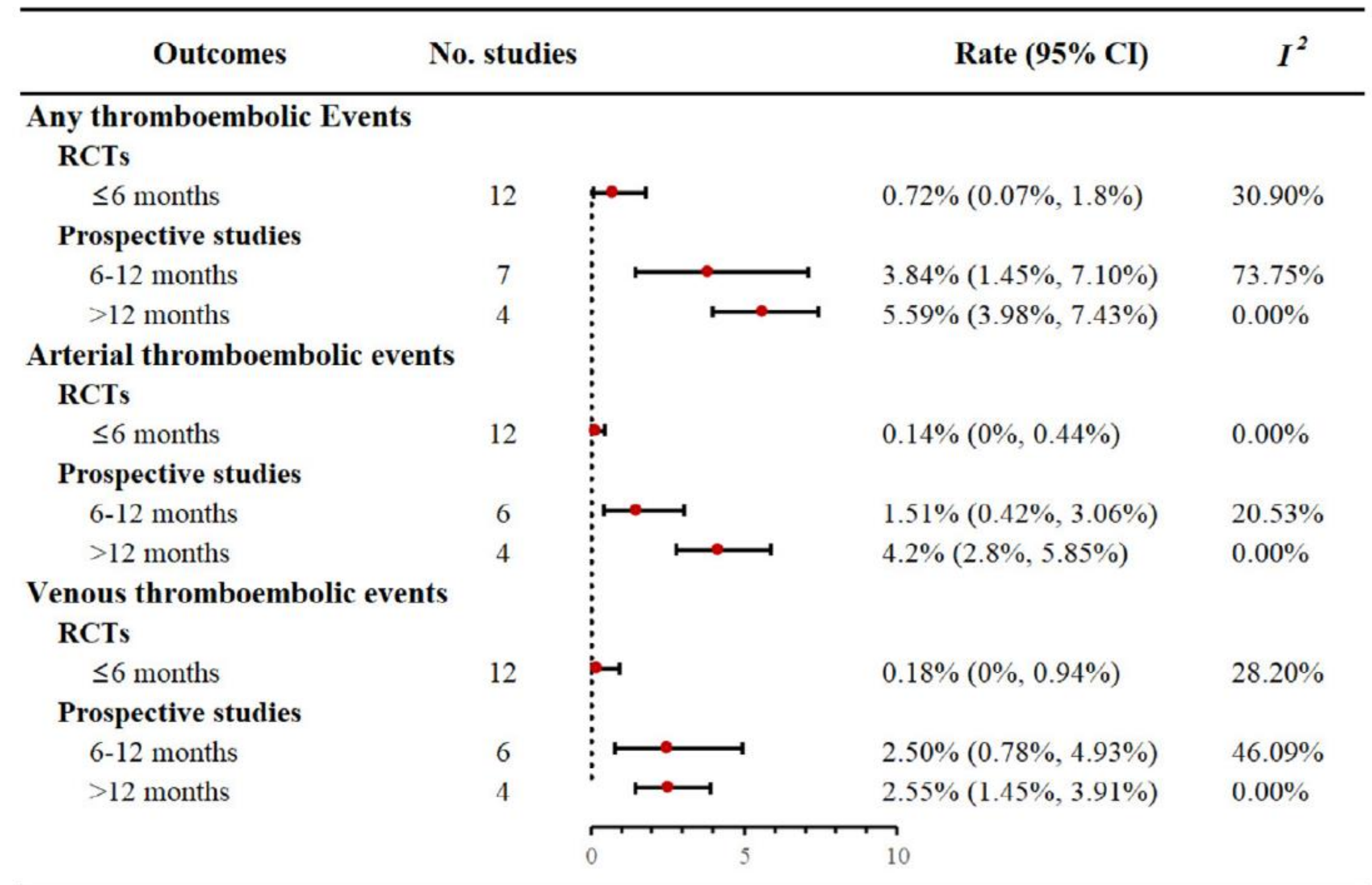
•**RCT**: rischio tromboembolico aumentato vs placebo (0,72% vs 0,23%) → OR 3,25; $p = 0,03$.

•**Studi prospettici**: incidenza TEV/TEA cumulativa crescente nel tempo

Limite: uso di modello a effetti fissi, che non considera l'eterogeneità tra studi.



OR 3.25 (95% CI 1.11-9.51)



Dai MF et al, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2025

Trombosi e fostamatinib (???)

In un'analisi di **146 pazienti** trattati con fostamatinib in studi di fase 3 e coorti di estensione, riportato solo **1 TIA** in una paziente di 61 anni, con multipli FRCV, **non** considerato riconducibile al trattamento

Table 2. Common ($\geq 10\%$ of patients) adverse events by severity in the fostamatinib exposure population (229 patient-years of fostamatinib) and in the randomized population (29 patient-years of fostamatinib and 12 patient-years of placebo).

Common AEs	Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)	Randomized + extension	Randomized trials	
				Fostamatinib n=146 229 Pt-years (%)	Fostamatinib n=102 29 Pt-years (%)	Placebo n=48 12 Pt-years (%)
Diarrhea	17	17	2	36	29	15
Hypertension	12	10	1	22	20	8
Nausea	17	2	0	19	19	8
Epistaxis	12	7	0	19	16	10
Petechiae	10	4	1	15	4	6
Headache	10	4	1	14	11	19
Upper respiratory tract infection	10	3	0	12	6	4
Dizziness	9	2	1	12	11	8
Contusion	9	1	1	12	6	2
ALT increased	6	4	0	10	11	0
AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; Pt-years; patient-years.						

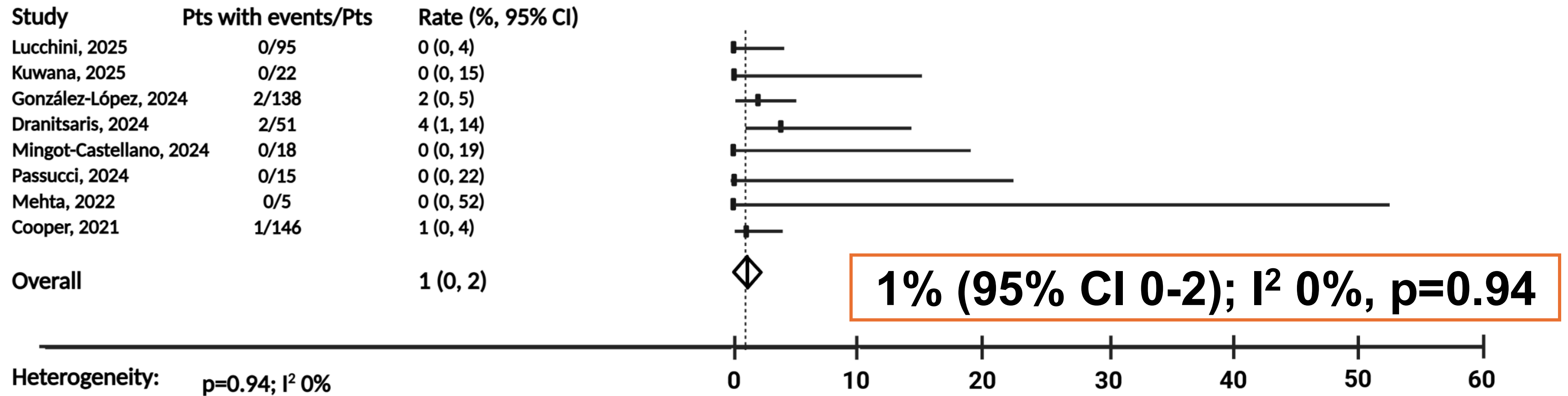
Trombosi e fostamatinib (???)

Type of AE	Frequency	Distinct patients	Grade 1-2 AE	Grade 1-2 distinct patients	Grade 3-4 AE	Grade 3-4 distinct patients	AEs leading to fostamatinib discontinuation
All AEs	Total <i>n</i> = 59	38 distinct patients					8 distinct patients
Diarrhoea	13 (22%)	13	13	13	0	0	4 (30.7%)
Transaminitis	8 (13.5%)	7	6	5	2	2	3 (37.5%)
Hypertension	8 (13.5%)	8	7	7	1	1	0
Neutropenia	4 (6.7%)	4	0	0	4	4	1 (25%)
Infections	4 (6.7%)	4	3	3	1	1	0
Fever	3 (5%)	3	3	3	0	0	0
Asthenia	3 (5%)	3	3	3	0	0	0
Neoplasm	2 (3.4%)	2	2	2	0	0	0
Deep vein thrombosis	1 (1.7%)	1	0	0	1	1	0
Other	13 (22%)	11	0	8	0	3	0

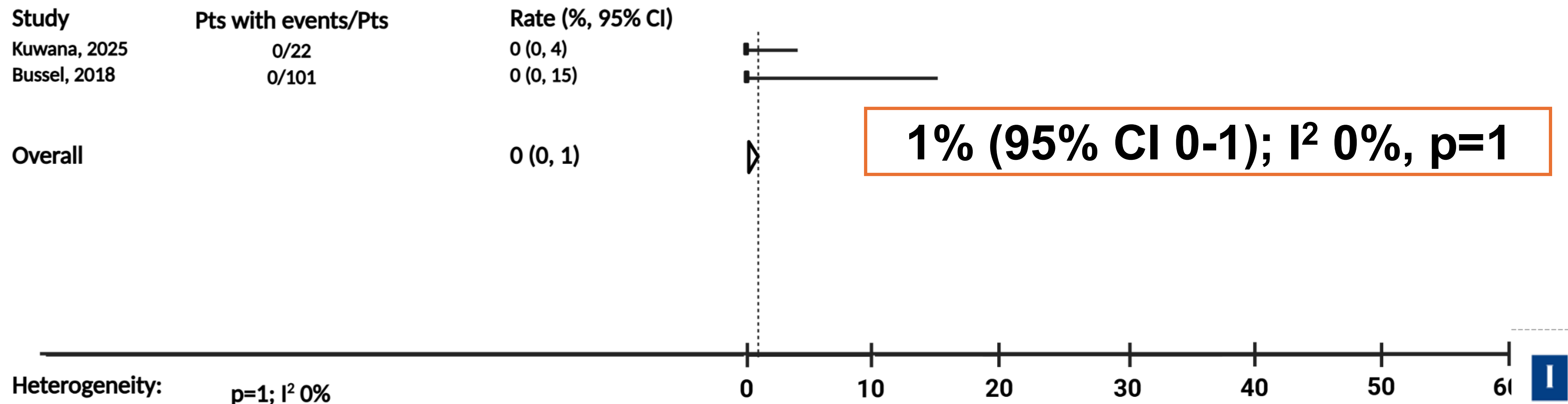
*unico evento in una coorte multicentrica di 95 pazienti, **non** considerato **riconducibile alla terapia con fostamatinib**, che era stato sospeso 5 mesi prima

Trombosi e fostamatinib (???): i risultati di una metanalisi

Panel A.
Thrombosis,
observational studies



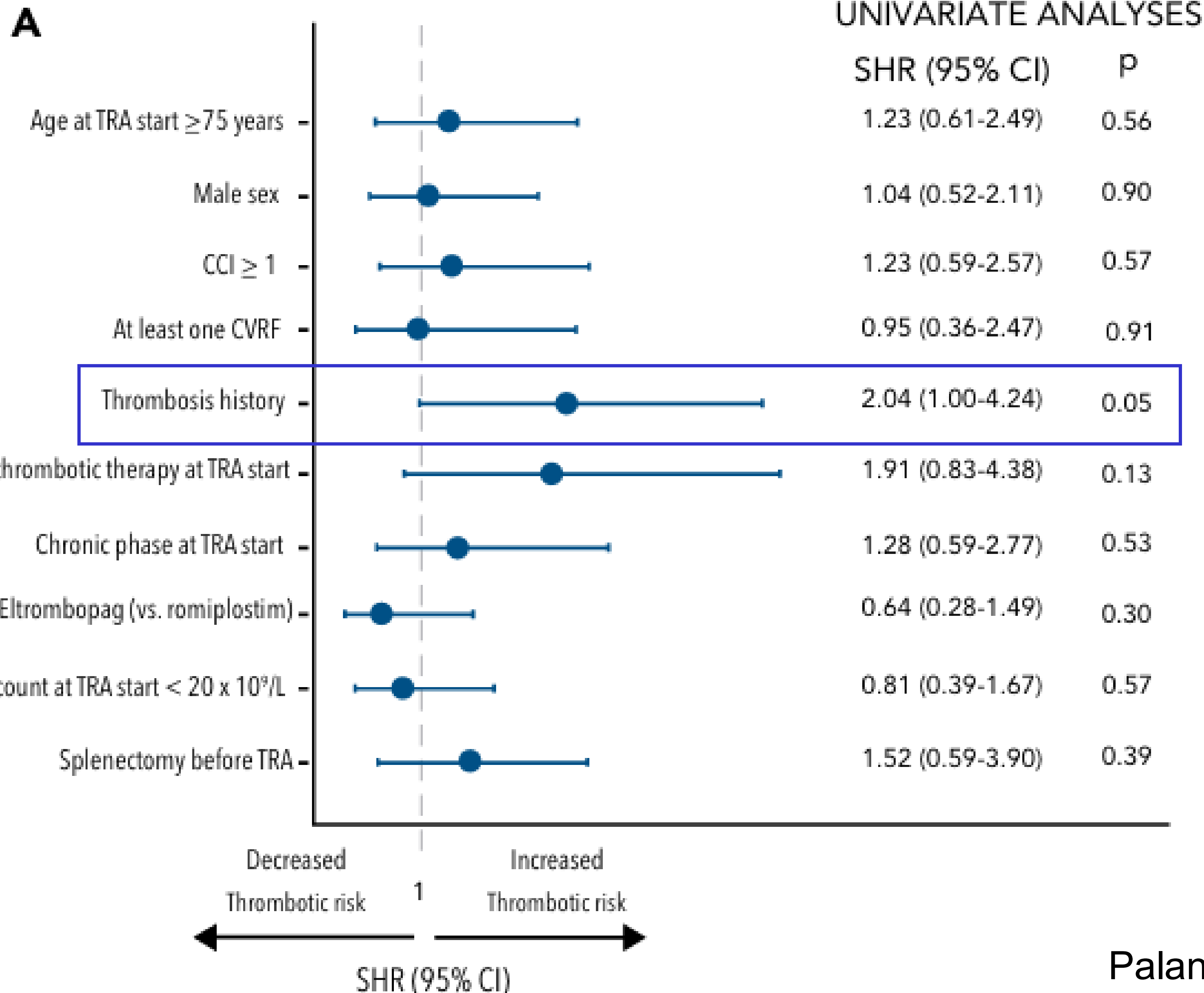
Panel B.
Thrombosis,
randomized
controlled trials



Potenziali fattori di rischio di trombosi nei pazienti con ITP

- **Caratteristiche della malattia** (es. forme secondarie, autoimmunità associata)
- **Trattamenti** (es. splenectomia, agonisti dei recettori della trombopoietina, fostamatinib)
- **Comorbidità** (es. malattie cardiovascolari, patologie autoimmuni)
- **Fattori predisponenti aggiuntivi** (es. uso di estroprogestinici, gravidanza, puerperio, immobilità prolungata)

Trombosi e comorbidità



Coorte multicentrica italiana di **384 pazienti** con ITP primaria di età maggiore o uguale a **60 anni** trattati con **TPO-agonisti**

Analisi multivariata **non effettuata** in quanto solo una covariata era risultata statisticamente significativa

Trombosi e comorbilità

Studio di **coorte retrospettivo multicentrico** con inclusione di **986** pazienti con ITP primaria e necessità di almeno 1 trattamento per ITP

Table 5 Hazard ratios (and 95% CI) for venous and arterial thromboembolism, from multivariate Cox analysis stratified by Center and considering all the individual factors

Risk factor	Hazard ratio (95% CI)		
	All events	Venous events	Arterial events
Male vs. female	0.8 (0.4–1.6)	0.6 (0.2–2.0)	1.1 (0.4–2.5)
Age			
< 40 years <i>n</i> = 322, 33%	1	1	1
40–60 years <i>n</i> = 285, 29%	1.7 (0.4–6.8)	1.4 (0.2–8.2)	2.1 (0.2–21.2)
> 60 years <i>n</i> = 379, 38%	5.8 (1.6–21.1)	2.7 (0.5–16.2)	12.0 (1.5–98.5)
Number of risk factors present at diagnosis*			
No risk factors	1	1	1
One	1.6 (0.7–3.9)	1.8 (0.5–7.0)	1.6 (0.5–5.0)
Two	1.9 (0.7–5.3)	0.8 (0.1–8.8)	2.6 (0.7–8.9)
Three or more	13.7 (4.5–41.1)	11.8 (2.0–70.7)	14.9 (3.6–60.6)
Prednisone vs. no prednisone use	3.3 (1.0–11.0)	2.2 (0.5–10.4)	5.3 (0.9–40.6)
Splenectomy vs. no splenectomy	3.5 (1.6–7.6)	4.1 (1.1–15.7)	3.2 (1.2–8.6)

*Individual risk factors were: treated diabetes mellitus, treated hypercholesterolemia, treated arterial hypertension, smoking, atrial fibrillation, valvular disease, coronary disease.

Ruggeri et al, J Thromb Haemost 2014



Potenziali fattori di rischio di trombosi nei pazienti con ITP

- **Caratteristiche della malattia** (es. forme secondarie, autoimmunità associata)
- **Trattamenti** (es. splenectomia, agonisti dei recettori della trombopoietina, fostamatinib)
- **Comorbidità** (es. malattie cardiovascolari, patologie autoimmuni)
- **Fattori predisponenti aggiuntivi** (es. uso di estroprogestinici, gravidanza, puerperio, immobilità prolungata)

ELEVATO

ITP secondaria
ITP cronica
Ab antifosfolipidi
Splenectomia
TPO-RA

Gravidanza e puerperio
Terapia estroprogestinica
Immobilizzazione prolungata
Interventi chirurgici...

La sfida del clinico

RISCHIO TROMBOTICO

ELEVATO

BASSO



BASSO

ELEVATO

RISCHIO EMORRAGICO

Conclusioni

- ✓ ITP comporta un doppio rischio clinico: sia emorragico che trombotico, spesso coesistenti
- ✓ la piastrinopenia, anche grave, **non protegge** dall'insorgenza di eventi trombotici
- ✓ Il rischio trombotico è sostenuto da meccanismi patogenetici propri dell'ITP e da fattori condivisi con la popolazione generale (es. anticorpi antifosfolipidi, comorbilità).
- ✓ Il medico che cura i pazienti con ITP è chiamato ad un'**attenta valutazione del rischio trombotico, oltre che emorragico**, in particolare quando il paziente richiede l'avvio di una terapia di seconda linea

Grazie per l'attenzione!