



46° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 13-15 maggio 2026

**Il ruolo dello scambio plasmatico
terapeutico nelle aPTT alla luce delle
target therapies.**

Mariateresa Pugliano

ASST Santi Paolo e Carlo di Milano

La sottoscritta, in qualità di Relatrice
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.

Definizione di aTTP

La Porpora Trombotica Trombocitopenica **acquisita** (aTTP) è una patologia immuno-mediata da autoanticoripi inibitori, caratterizzata da **anemia emolitica** microangiopatica, **piastrinopenia** ed ischemia di uno o più organi dovuta alla presenza di **piccoli trombi** ricchi in piastrine causati da un grave deficit di ADAMTS-13 (di solito $<10\%$).

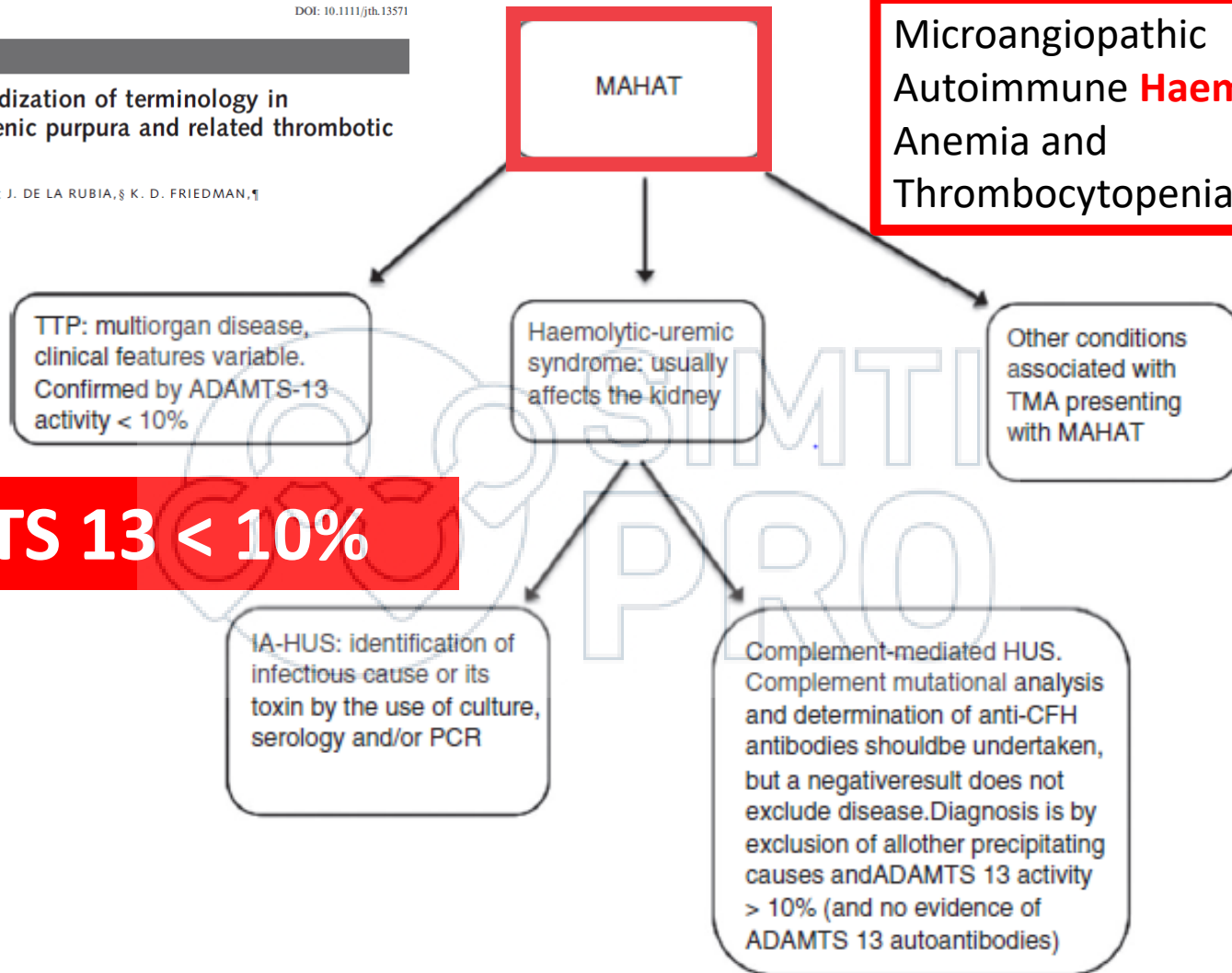
Diagnosi

ORIGINAL ARTICLE

Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies

M. SCULLY,* S. CATALAND,† P. COPPO,‡ J. DE LA RUBIA,§ K. D. FRIEDMAN,¶

Microangiopathic
Autoimmune **Haemolytic**
Anemia and
Thrombocytopenia



ADAMTS 13 < 10%

Scully, JTH 2016

Sospetto diagnostico: PLASMIC score

PLASMIC score (points)	Risk of severe ADAMTS13 deficiency
0 to 4	Low risk
5	Intermediate risk
6 to 7	High risk

ADAMTS 13 > 10%

ADAMTS 13 < 10%

Accuracy (C statistic):

PLASMIC score: **0·96**, 95% CI 0·92-0·98

VS

CLINICAL ASSESSMENT: **0·83**, 0·77-0·88

$p < 0·0001$

Bendapudi PK, The Lancet Haematology. 2017

Diagnosi

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rapid ADAMTS13 activity assays for thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis

Key points:

The HemosIL AcuStar CLIA is highly sensitive and specific and Rapid ADAMTS13 assays have TATs <1 hour and the potential to avoid therapeutic plasma exchange and caplacizumab in patients without TTP.

Deshpande S et al, Blood 2025

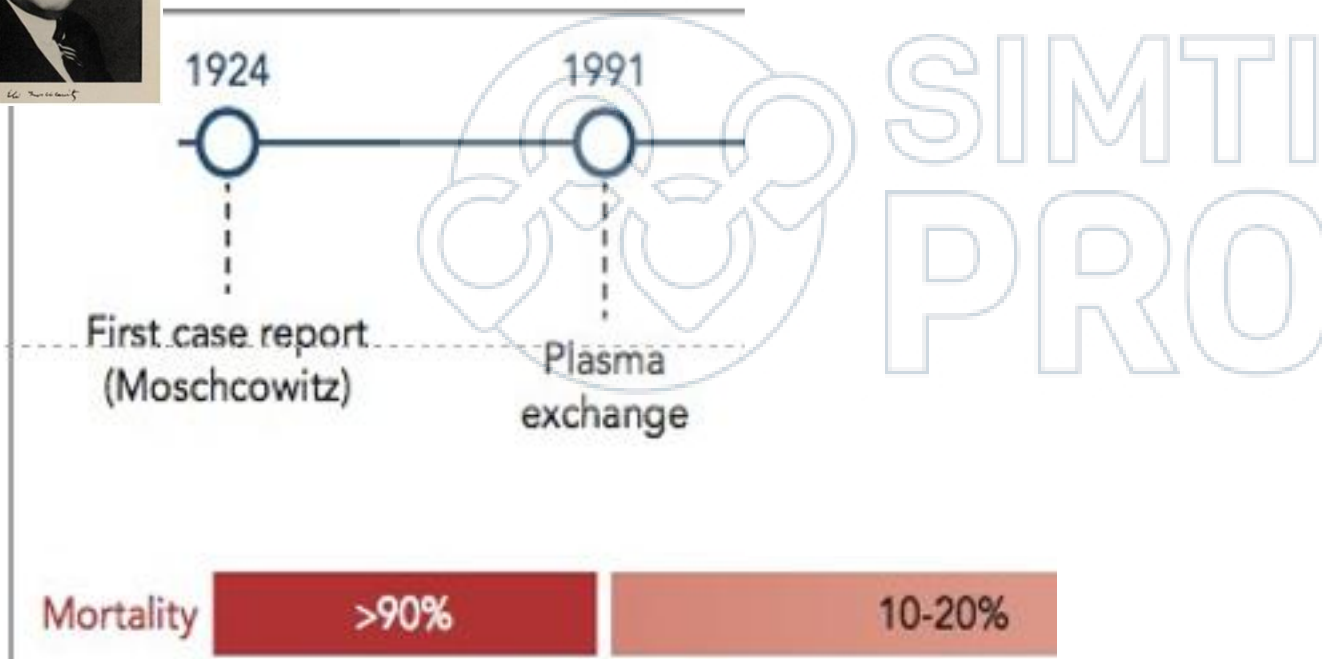
Il razionale della terapia

- ➔ rimozione anticorpi
- ➔ fornire ADAMTS13
- ➔ ↓ produzione anticorpi
- Inibizione legame PLT –
➔ VWF → interrompere la
produzione microtrombi

I capistaldi della terapia

- Plasma exchange (PE_x) → rimozione anticorpi + fornire ADAMTS13
- Immunosoppressori → ↓ produzione anticorpi
- Caplacizumab → Inibizione legame PLT – VWF → interrompere la produzione microtrombi

Evoluzione della terapia dell'aTTP



Plasma exchange (PEX)

- Da iniziare entro:
 - 4-6 ore, se condizione di emergenza
 - 24 h, se condizione di urgenza
 - Secondo organizzazione aziendale se di routine
- Almeno 1.0 volume plasmatico die (1.5 PV giorno – 1 nei primi 3 giorni)
- Stop PEX quando $PLT > 150,000/mm^3$ (x 48h) + guarigione sintomi
- Tapering di PEX potrebbero ridurre recidive precoci

Pham H. et al. Trasf and Aph. Science 2019

PEX in aTTP: complicanze

Table 7. Death and major complications attributed to PEX treatment in patients with their initial episode of TTP from 1996 to 2014

Description of complications	Diagnosis of TTP supported (n = 68)		Diagnosis of TTP not supported (n = 274)	
	No.	%	No.	%
Deaths (catheter-related)	3	4.4	4	1.5
Pulmonary hemorrhage caused by central venous catheter insertion for PEX	1		3	
Systemic infection	2		1	
Nonfatal major complications	36	53	55	20
Catheter-related complications	28	41	41	15
Systemic infection, documented bacteremia	12		19	
Systemic infection, suspected bacteremia*	2		2	
Localized infection at catheter insertion site†	2		1	

Table 7. Death and major complications attributed to PEX treatment in patients with their initial episode of TTP from 1996 to 2014

Description of complications	Diagnosis of TTP supported (n = 68)		Diagnosis of TTP not supported (n = 274)	
	No.	%	No.	%
Catheter obstruction‡	6		11	
Venous thrombosis requiring systemic anticoagulation	3		4	
Catheter insertion site hemorrhage§	1		3	
Pneumothorax	1		1	
Insertion of incorrect catheter‡	1		0	
Plasma-related complications	8	12	14	5
Anaphylaxis with cardiac arrest	1		0	
Hypotension requiring vasopressor treatment	3		6	
Hypoxia¶	1		8	
Hypocalcaemia, arrhythmia¶	1		0	

Immunosoppressori (steroidi)

- Prednisone 1 mg/kg
- **Metilprednisolone 1 gr ev x 3 giorni**

Table 2 High-dose versus standard-dose methylprednisolone treatment in patients with idiopathic TTP; comparison of treatment outcomes

	Standard-dose methylprednisolone (n=30) Number of patients (%)	High-dose methylprednisolone (n=30)	Difference (95% CI)	P value
Failure to achieve good response at day 9 ^a	13 (43.4)	7 (23.4)	-20 (-43 to +3)	0.17
Failure to achieve complete remission at day 23 ^b	16 (53.4)	7 (23.4)	-30 (-53 to -6)	0.03
Death	4 (13.3)	1 (3.3)	-10 (-23 to +3)	0.35

^a Platelet count more than $100 \times 10^9/L$ for two consecutive days without deterioration in the neurological status

^b Increase of platelets to more than $150 \times 10^9/L$, normalisation of LDH value and improvement in neurological status

Barquini C.L. et al, Ann Hematol 2010

Immunosoppressori (Rituximab)

riduzione mortalità

OR 0,41 (IC95%
0,18–0,91),
p=0,03

minor tasso di
ricidiva

OR 0,40 (IC95%
0,19–0,85),
p=0,02
[NNT =4]

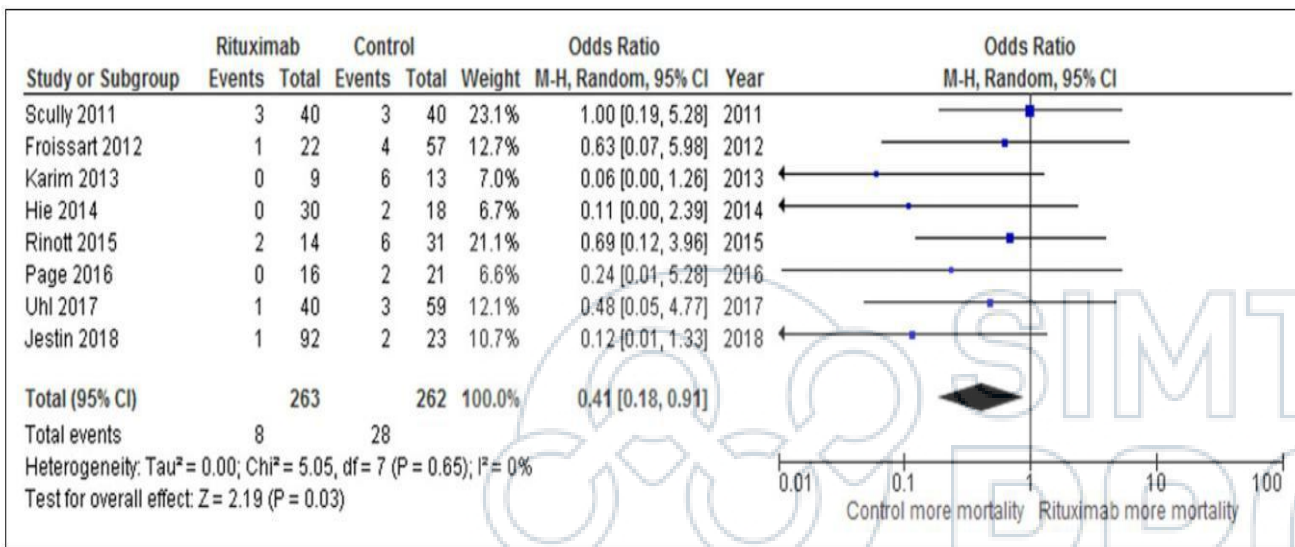


Figure 3. Forest plots of the odds ratios of the mortality rates of the rituximab and conservative treatment arms.

- 375 mg/m²/sett × 4 settimane vs 100 mg/m²/sett × 4 settimane
- Schema intensificato: ogni 3–4 giorni durante Pex
- Se remissione clinica ma riduzione ADAMTS13 → Rituximab (raccomandazione condizionale)

Owattanapanich W et al, 2019; Hull et al, 2006; Scully et al, 2007; McDonald et al, 2010; SIE 2021; LG ISTH 2021

Immunosoppressori (Rituximab)

- Preferibile somministrare subito dopo il PEx
- PEx successivo a 24 h dal termine del Rituximab

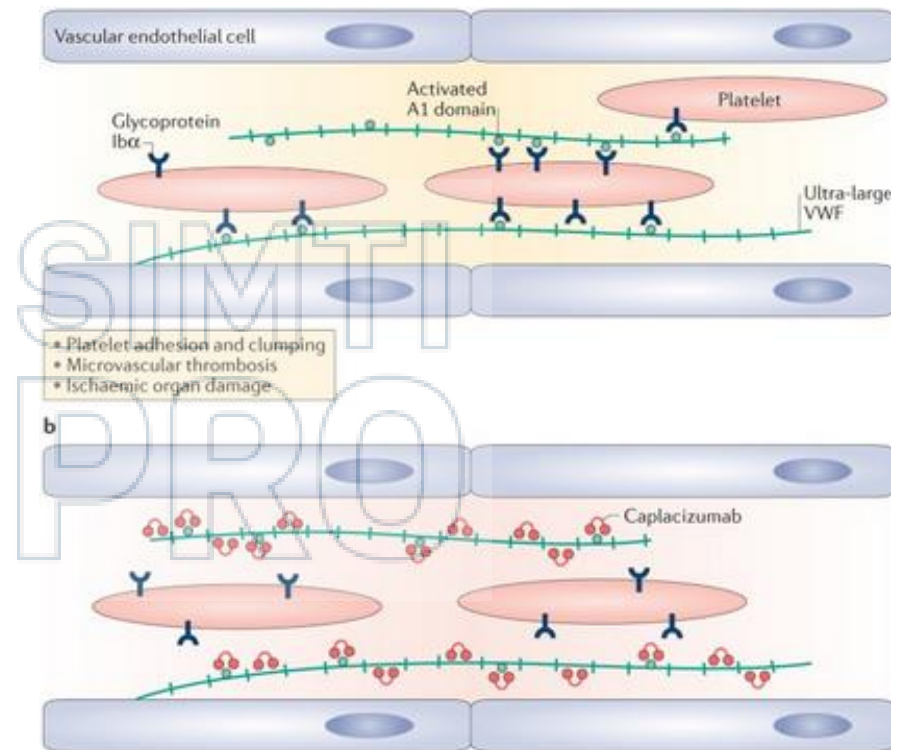
Limiti del Rituximab nel trattamento dell'aTTP

- Insorgenza d'azione ritardata: 2-3 settimane dalla prima dose.
- Non riduce:
 - Mortalità precoce (prime giorni)
 - Esacerbazioni precoci (prime settimane)

Owattanapanich W et al, 2019; Hull et al, 2006; Scully et al, 2007; McDonald et al, 2010; SIE 2021

Caplacizumab in aTTP

- Nanoanticorpo bivalente
- Si lega al dominio A1 del vWF, impedendone il legame con le piastrine
- approvato nell'Unione europea il 30 agosto 2018
- Dose: 10 mg die per 30 giorni
- Costo: 1 fiala: ≈3000 euro



Caplacizumab in aTTP

Phase II TITAN study

- Single blind study, placebo-controlled
- Recruited from October 2010 until January 2014
- 75 patients randomized

Phase III HERCULES study

- Double blind study, placebo-controlled
- Recruited from November 2015 until April **2017**
- 145 patients randomized

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 11, 2016

VOL. 374 NO. 6

Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Flora Peyvandi, M.D., Ph.D., Marie Scully, M.D., Johanna A. Kremer Hovinga, M.D., Spero Cataland, M.D., Paul Knöbl, M.D., Haifeng Wu, M.D.,* Andrea Artoni, M.D., John-Paul Westwood, M.D., Magnus Mansouri Taleghani, M.D., Bernd Jilma, M.D., Filip Callewaert, Ph.D., Hans Ulrichs, Ph.D., Christian DUBY, M.D., and Dominique Tersago, M.D., for the TITAN Investigators†

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

M. Scully, S.R. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo, P. Knöbl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, for the HERCULES Investigators*

46°

Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 13-15 maggio 2026

Caplacizumab in aTTP (TITAN+HERCULES)

- **Tempo alla risposta piastrinica:** più rapido (HR 1,65; $p < 0,001$).
- **Mortalità** durante il trattamento: 0 vs 4 decessi con placebo ($p < 0,05$).
- Endpoint composito “hard” (morte correlata a TTP, esacerbazione, ≥ 1 TE in trattamento):
- **Capla vs placebo: 13,0% vs 47,3% RRR 72,6%** ($p < 0,001$).
- Refrattarietà: 0 vs 8 casi con placebo ($p < 0,05$).
- Sicurezza: solo sanguinamenti mucocutanei per lo più lievi.

Peyvandi F et al, Blood adv 2021

Caplacizumab: SIE 2021

QUESITO 2

Per un evento acuto (prima diagnosi o recidiva clinica) di PTTi è preferibile l'uso di Caplacizumab rispetto a un trattamento senza Caplacizumab?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti con nuova diagnosi o recidiva clinica di PTTi il panel suggerisce l'uso di Caplacizumab (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze moderata).

INDICATORE DI BUONA PRATICA CLINICA

Terapia con Caplacizumab

Caplacizumab è un farmaco di recente introduzione nell'armamentario terapeutico della PTTi e come tale il suo uso richiede necessariamente una curva di apprendimento, più facile da ottenersi nei centri ematologici che trattano un maggior numero di pazienti affetti da PTTi.

Il panel concorda nel ritenere mandatorio che, in caso di uso di Caplacizumab, sia garantita la refertazione del dosaggio dell'attività ADAMTS13 in tempi congrui (vedi IBP "[Dosaggio di attività anti-ADAMTS13](#)").

Caplacizumab: SIE 2021

Il panel concorda che l'uso di Caplacizumab possa essere contemplato in caso di diagnosi presuntiva di PTTi (Plasmic Score 5-7), in attesa del risultato di attività ADAMTS13 e che debba essere di contro procrastinato in caso di Plasmic Score <5, in attesa del risultato del dosaggio di attività ADAMTS13.

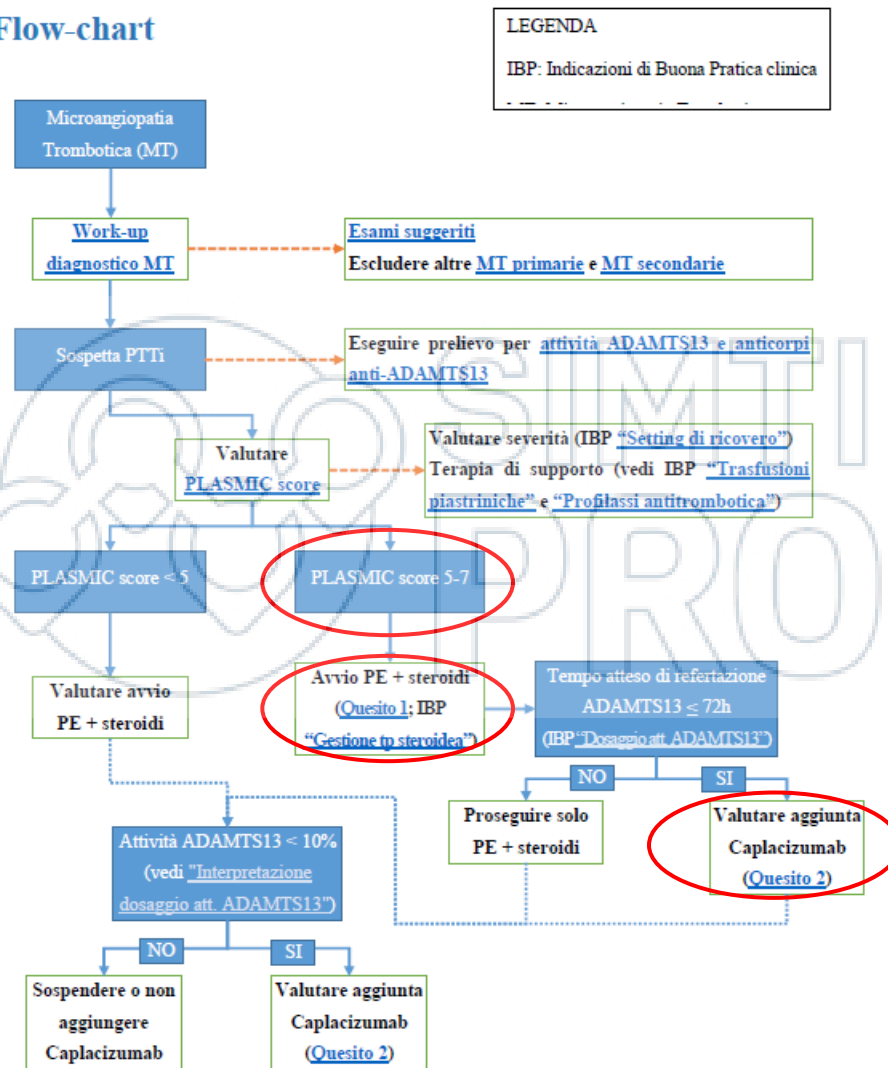
Il panel concorda nel suggerire che, in assenza di accesso a tempi di refertazione congrui dell'attività ADAMTS13, il Caplacizumab non debba essere usato.

Al momento caplacizumab può essere utilizzato SOLO in combinazione con PEx ed immunosoppressori









ema.europa.eu, May 2026

Flow chart SIE 2021

Flow-chart

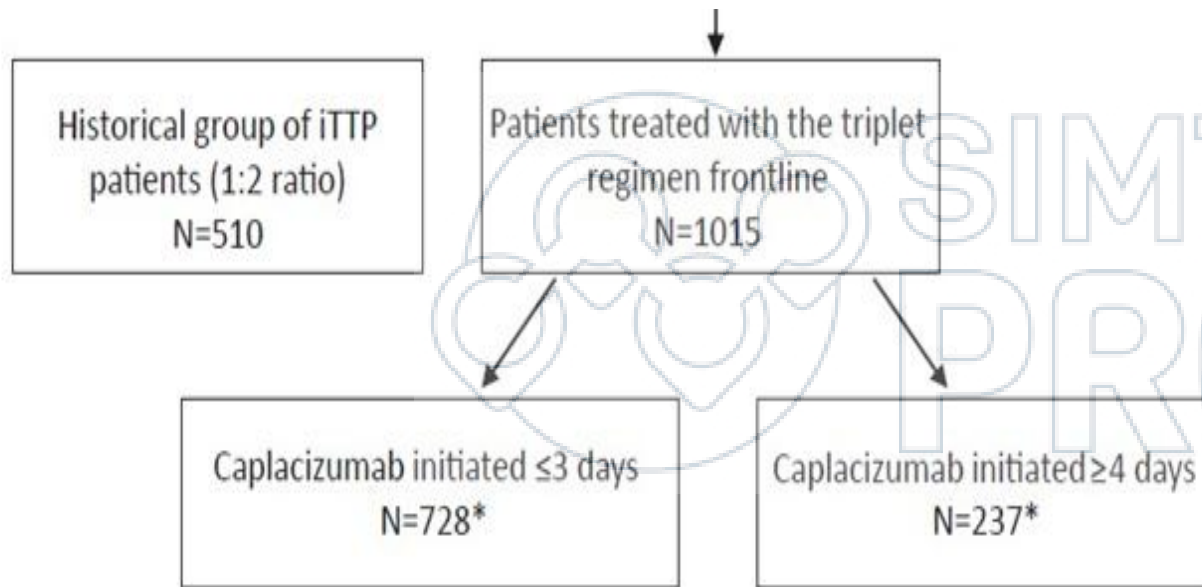


Mortalità negli studi real-world europei

		Caplacizumab	No Caplacizumab
RWE	Aggregated analysis VOLKER ²	2% (8/396)	5% (22/450)
	RWE France ³	1.1% (1/90)	6.7%(12/180)
	RWE UK ⁴	6% (5/85)	0% (0/39)
	RWE Germany ⁵	1.7% (1/40)	nd
	RWE Spain ⁶	3.8% (2/44)	7.7% (6/78)
	RWE Italy - Milan Registry ⁷⁻⁸	0% (0/26)	5% (15/302)
	RWE Italy – Clicon ⁹	0% (0/42)	10,1% (37/301)
	RWE Italy –Roscapli ¹⁰	0% (0/38)	nd
	RWE Greece ¹¹	4% (1/23)	8.5% (4/47)

1. Peyvandi F et al. Blood Adv 2021, 2. Völker LA et al. J Thromb Haemost. 2023, 3. Coppo P et al. Blood 2021, 4. Dutt T et al, Blood 2020, 5. Völker LA et al. Blood Adv. 2020, 6. Pascual Izquierdo C, et al. Blood Adv. 2022, 7. Mancini I et al, Thr Hem. 2019; 8. Agosti P et al, RPTH 2023; 9. Angelucci E et al, J of Clin Med 2024, 10. Fianchi L et al, . Clin. Med. 2024, 11 Gavriilaki E, Front Med 2023.

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (CAPLA 1000+ Project)



The primary outcome :
3-month survival post-first PEx

Key secondary outcomes :

- Refractoriness and exacerbations,
- Time to clinical response
- Number of PEx to achieve clinical response
- Time from first PEx to sustained ADAMTS13 activity recovery $\geq 20\%$
- Caplacizumab-related adverse events.

Coppo P et al, Lancet 2025

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (CAPLA 1000+ Project)

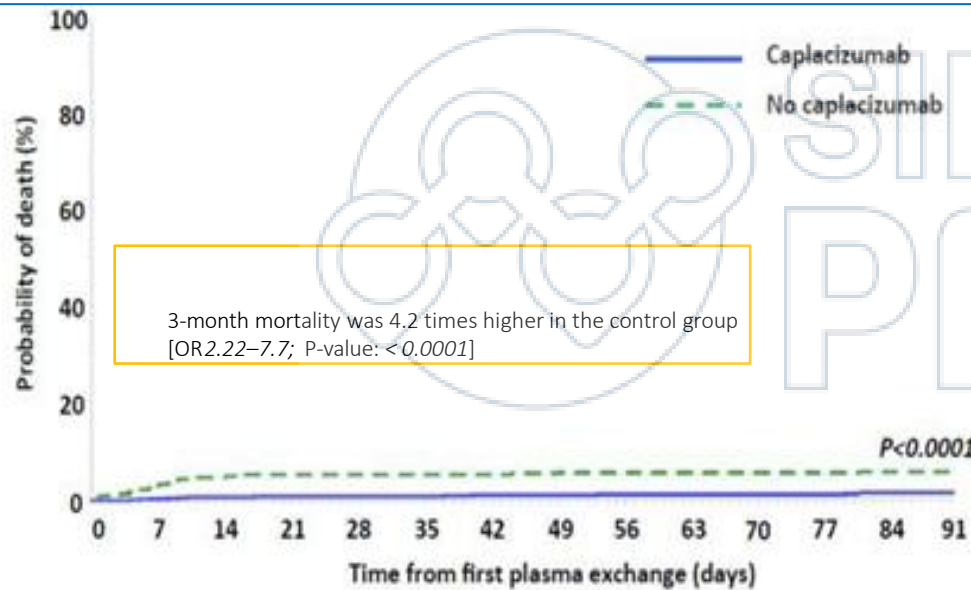
3-Month Survival Post-FirstTPE

Caplacizumab Group:

Survival Rate: 98.5% Independent of initiation timing

Control Group:

Survival Rate: 94.0%



Features at baseline associated with 3-month survival by multivariate analysis.

Age (yo)

Caplacizumab

OR (95%CI OR)
p-value

1.06 (1.03-1.09)^E
<0.0001

3.00 (1.37-6.98)
<0.01

By multivariate analysis, only **age** and the **use of caplacizumab** remained associated with survival

strategy\ at risk on day	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91
No caplacizumab	509	496	485	482	482	482	482	481	480	480	480	480	480	480
Caplacizumab	1006	1003	999	998	998	997	995	995	994	994	994	994	993	993

Coppo P et al, Lancet 2025

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (CAPLA 1000+ Project)

Outcome	Caplacizumab (N=1015)	Controlli (N=510)	p-value
Clinical response	99%	94%	<0.0001
Refractoriness	1%	10.1%	<0.0001
Time to death from first TPE (days)	11 (9–33)	7 (4–9)	0.01
Time to clinical response (days)	5 (4–8)	6 (4–12)	<0.0001
Number of TPE to achieve clinical response	5 (4–8)	7 (4–16)	<0.0001
Exacerbation rate	4%	32%	<0.0001

Coppo P et al, Lancet 2025

Caplacizumab use in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an international multicentre retrospective Cohort study (CAPLA 1000+ Project)

Major bleeding: 24/1015 (2,4%):

- ✓ Emorragia intracerebrale (n=3; 1 trasformazione emorragica di ictus)
- ✓ Digestivo massivo (n=10)
- ✓ Menorragia abbondante con Hb ≥ 2 g/dL (n=3)
- ✓ Sede CVC (n=2)
- ✓ Epistassi severa con chirurgia emostatica (n=1)

Coppo P et al, Lancet 2025

rADAMTS13 in aTTP

- Attualmente approvato per cTTP
- In corso RCT in aTTP

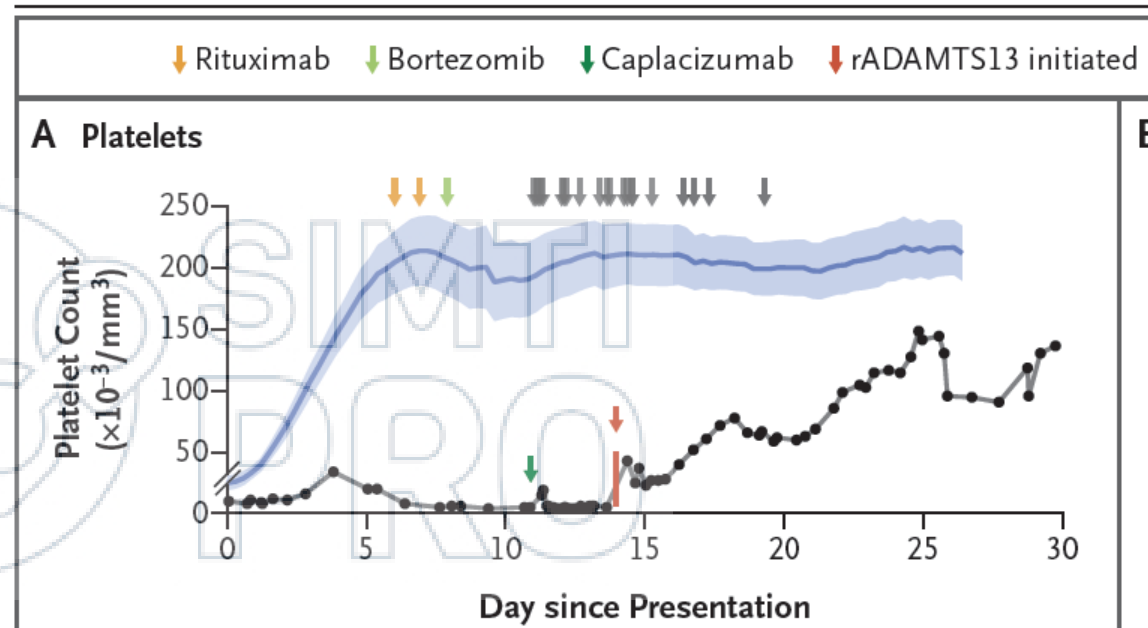
Il razionale:

- ✓ fornisce ADAMTS13 esogeno in quantità molto superiori al plasma (equivalenti a ≈ 7 L di plasma/die)
- ✓ satura/neutralizza l'autoanticorpo (formando immunocomplessi)

Coppo P et al, Lancet 2025

Recombinant ADAMTS13 for aTTP

- Donna 28 anni
- aTTP a 101 gg post-partum
- Refrattaria a PEx quotidiano + prednisone, rituximab, IVIG,
- Bortezomib; Caplacizumab
- Avvio rADAMTS13 80 IU/kg EV q12h:
- rapida cessazione dei sanguinamenti, ↑ PLT, ↓ LDH



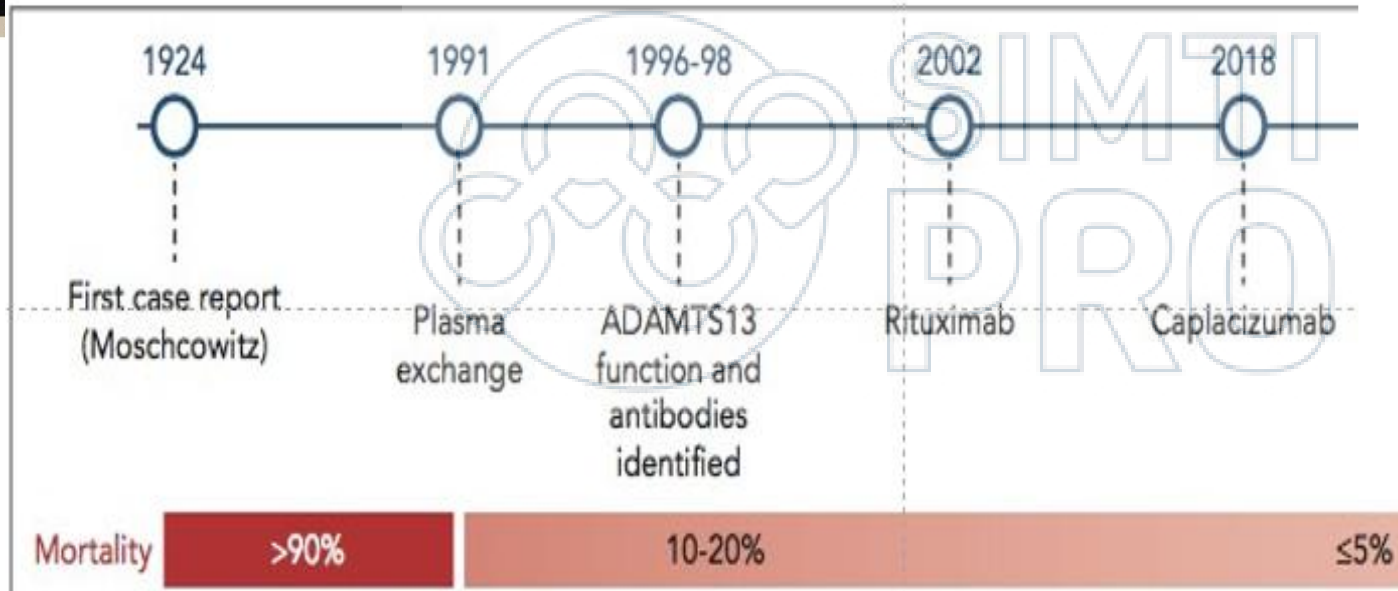
Bendapudi, PK, NEJM 2024

rADAMTS13 in TTP

Possibili problematicità:

- ✓ Breve emivita in presenza ai Ab antiADAMTS13
- ✓ Clearance immunocomplessi Ab/ADAMTS13
- ✓ Possibile secondo picco autoanticorpale

Evoluzione della terapia dell'aTTP



iTTP farmaci e... quale tempistica?

0 giorno
1 giorno
2 giorno
3 giorno
4 giorno
5 giorno
...

PEX **Steroidi**

RTX

Capla

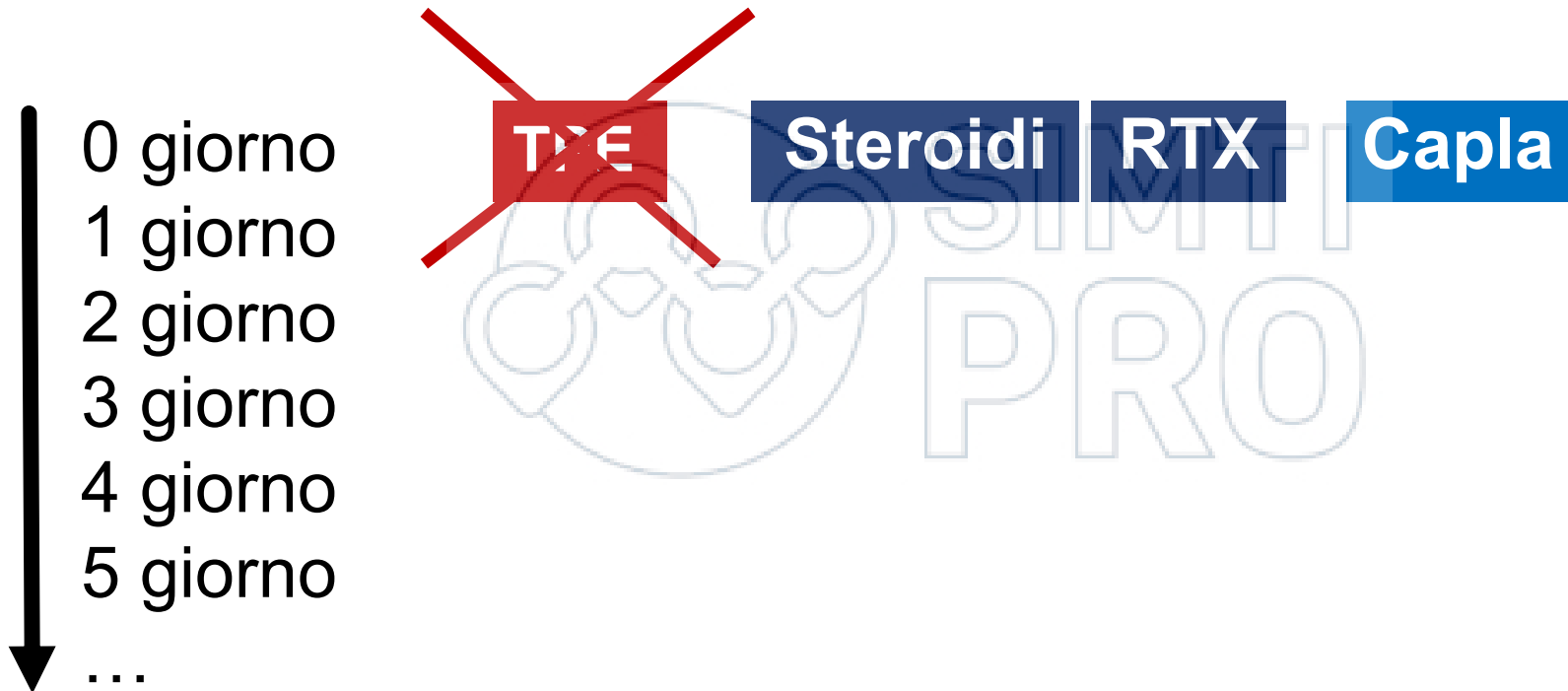
Immune TTP risk stratification

- High-risk disease includes one or more of the following:
 - Neurologic abnormalities
 - Decreased level of consciousness
 - Elevated serum troponin level
 - Other signs of critical illness

- Therapeutic implications of high-risk disease:
 - Higher glucocorticoid dose (eg, intravenous methylprednisolone 1000 mg per day for 3 days)
 - Up-front caplacizumab

Kuker A, uptodate 2025

iTTP farmaci e... quale tempistica?

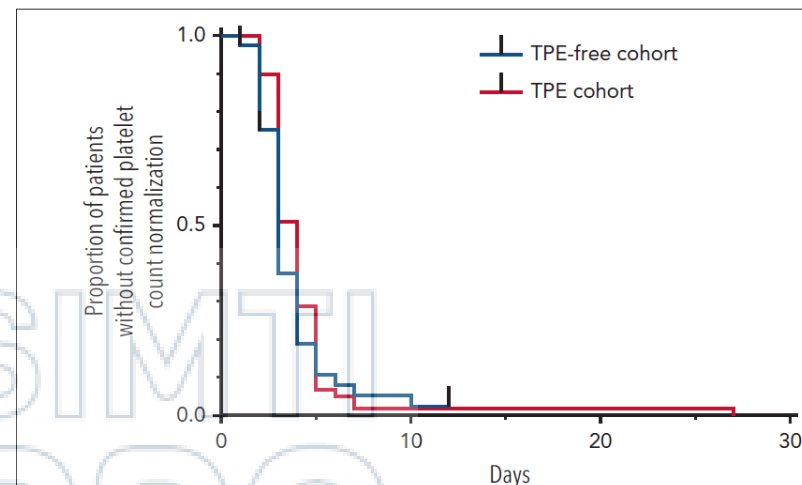


Caplacizumab e RTX upfront senza PEx

Studio di coorte **retrospettivo** pazienti tedeschi/austriaci con aTTP
42 pz PEx free vs 59 pz PEx.
Up front steroidi, RTX, caplacizumab

Outcome primario: tempo alla normalizzazione piastrinica;

Outcome secondari: risposta clinica, esacerbazioni, refrattarietà, decessi aTTP-correlati..



Il tempo mediano alla normalizzazione della conta piastrinica è stato simile. Nessuna differenza significativa per risposta clinica, esacerbazioni, refrattarietà, decessi correlati ad aTTP o tempo al raddoppio piastrinico

Kühne, L et al, Blood 2024

Caplacizumab e RTX upfront senza PEx



THE CHANGING LANDSCAPE OF THE CARE OF PATIENTS WITH IMMUNE-MEDIATED AND CONGENITAL TTP

Tailored treatment of acute immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura

Linus Alexander Völker^{1,2} and Paul Thomas Brinkkötter^{1,2}

¹Department II, Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany; and ²Cologne Cluster of Excellence on Cellular Stress Responses in Ageing-Associated Diseases, Cologne, Germany

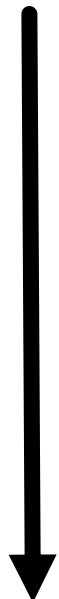
ASH 2025

46°

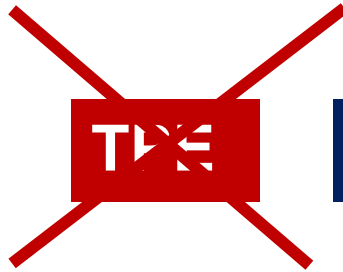
Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 13-15 maggio 2026

aTTP: PEx free?



0 giorno
1 giorno
2 giorno
3 giorno
4 giorno
5 giorno
...



Steroidi

RTX

Capla



??

- Validazione: in studi prospettici in corso
- Selezione pazienti: non critici/stabili
- **Attuali indicazioni particolari:**
 - **Testimoni di Geova**
 - **Gravi allergie al plasma fresco congelato (PFC)**

aTTP: concussioni

- Malattia rara, ma è un'emergenza ematologica tempo-dipendente
- Consolidato avvio precoce di caplacizumab e RTX, insieme a Pex e steroidi)
- Mortalità da 90% a <5% con le attuali terapie
- Nuove strategie terapeutiche: rADAMTS13 sono attualmente in studio con RCT
- L'utilizzo di schemi PEx-free al momento è supportato da scarsa evidenza (studi retrospettivi) ma aspettiamo i nuovi studi...

aTTP: PEx free?

Completed 

Caplacizumab and Immunosuppressive Therapy Without Firstline Therapeutic Plasma Exchange in Adults With Immune-mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (MAYARI)

ClinicalTrials.gov ID  NCT05468320

Sponsor  Sanofi

Information provided by  Sanofi (Responsible Party)

Last Update Posted  2025-12-30

This is a **single group treatment, Phase 3, open-label, single-arm study** to evaluate the efficacy and safety of caplacizumab and immunosuppressive therapy (IST) without firstline therapeutic plasma exchange (TPE) with primary endpoint of remission in male and female participants aged 18 to 80 years with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP).

ClinicalTrials.gov

46°

Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini, 13-15 maggio 2026

Aspettando Godot...?

