



Bibliografía más relevante sobre PTI de septiembre-octubre 2024

Avatrombopag in immune thrombocytopenia: A real-world study of the Spanish ITP Group (GEPTI)

Cristina Pascual-Izquierdo^{1,2}, Blanca Sánchez-González³, Mariana-Isabel Canaro-Hirnyk⁴, Gloria García-Donas⁵, María Menor-Gómez⁶, Juan-José Gil-Fernández⁶, Silvia Monsalvo-Saornil⁷, Almudena de-Laiglesia⁷, María-Teresa Álvarez-Román⁸, Isidro Jarque-Ramos⁹, María-José Llácer¹, Begoña Pedrote-Amador¹⁰, Denis Zafra-Torres¹¹, Isabel Caparrós-Miranda¹², Ariana Ortúzar-Pasalodos¹³, Nuria Revilla-Calvo¹⁴, José-María Bastida-Bermejo¹⁵, Esther Chica-Gullón¹⁶, Montserrat Alvarellos¹⁷, Reyes Jiménez-Bárcenas¹⁸, Silvia Bernat¹⁹, Daniel Martínez-Carballeira^{20,21}, Sunil Lakhwani²², Elsa López-Ansoar²³, María-Esperanza Moreno-Beltrán²⁴, Álvaro Lorenzo-Vizcaya²⁵, María-Aránzazu Aguirre²⁶, Maialen Lasa-Egualde²⁶, Marta Canet²⁷, Isabel-Teresa González-Gascón-Y-Marín²⁸, Gonzalo Caballero-Navarro²⁹, Amalia Cuesta³⁰, Marta Díaz-López²², Teresa Arquero¹⁴, Marta Moreno-Carbonell¹, María-Eva Mingot-Castellano¹⁰; Spanish ITP Group (GEPTI) of the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy (SEHH). DOI: 10.1002/ajh.27498

Avatrombopag es el último agonista del receptor de la trombopoyetina en ser aprobado para el tratamiento de la PTI. Dispone de datos dentro de ensayo clínico, pero la evidencia de su uso en vida real es limitada. En este trabajo, el Grupo Español de PTI presenta los resultados de un estudio en vida real sobre su uso en pacientes con diagnóstico de PTI que incluye un total de 268 pacientes. La mediana (rango intercuartil [RIC]) del tiempo de seguimiento fue de 47,5 (30,4-58,9) semanas. Entre los 193 pacientes con recuentos basales de plaquetas $<50 \times 10^9/L$, 174 (90,1%) lograron respuesta ($PC \geq 50 \times 10^9/L$) y 113 (87,6%) de los 129 que persistieron con avatrombopag en la última visita tenían cifras de plaquetas por encima de dicho umbral. Los resultados fueron similares cuando sólo se consideraron aquellos pacientes que cambiaron a avatrombopag debido a un fracaso del tratamiento previo ($n = 104$). Los pacientes alcanzaron respuesta en 13 (7-21) días. Entre los pacientes con niveles iniciales $\geq 50 \times 10^9/L$, 73 de 75 (97,3%) tuvieron respuesta, que fue mantenida por 53 (94,6%) de los 56 que continuaron con avatrombopag al final del estudio. La pérdida de respuesta fue siempre $<10\%$. La duración de la PTI no influyó en la respuesta. Aproximadamente el 79% (34/43) de los pacientes muy pretratados (≥ 4 líneas) con recuentos basales de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ que cambiaron después de un fracaso previo lograron una cifra de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. El uso previo de eltrombopag y/o romiplostim no influyó en la respuesta, independientemente de si los TPO-RA anteriores tuvieron éxito o fracasaron. Avatrombopag permitió la reducción/suspensión de la dosis de corticosteroides en 40/50 (80,0%) pacientes con recuentos basales de plaquetas $<50 \times 10^9/L$. En general, se notificaron 40/268 (14,9%) trombocitosis y 12/268 (4,5%) eventos tromboembólicos. Estos datos en vida real respaldan el uso de avatrombopag para controlar la PTI, independientemente de la gravedad de la enfermedad y el historial de tratamiento.



Real-world evidence of avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia intolerant or ineffective to eltrombopag/hetrombopag

Hong Tian^{1,2,3}, Lu Zhou⁴, Jia-Wen Dai^{5,6}, Yun Li^{1,2,3}, Cheng-Yuan Gu^{1,2,3}, Dan-Qing Kong^{1,2,3}, Zi-Qiang Yu^{1,2,3}, Xiao-Fan Liu^{5,6}, Jie Yin^{1,2,3}. DOI: 10.1111/bjh.19800

En el mismo sentido que el anterior estudio, pero con menor tamaño de pacientes y otras consideraciones no presentes en nuestro medio, se presentan los resultados del uso en vida real de avatrombopag en una cohorte de pacientes en China. Se incluyen a 121 pacientes adultos con PTI tratados con AVA en tres centros médicos. Con base en las razones para elegir AVA, estos pacientes se dividieron en el grupo de intolerancia a eltrombopag (ELT)/hetrombopag (HET) (IG) y el grupo de pacientes que no respondieron a ELT/HET (UG). En comparación con el UG, más pacientes en IG tenían antecedentes de enfermedad hepática y recibieron menos tratamientos antes de AVA. Entre todos los pacientes, el 83% tuvo respuesta plaquetaria ($\geq 30 \times 10^9/L$) después de AVA y el 62% logró una respuesta completa ($\geq 100 \times 10^9/L$, CR). El sesenta y dos por ciento en IG y el 56% en UG pudieron suspender más de una medicación concomitante para la PTI. Un total de 17 pacientes se sometieron a múltiples cambios de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), lo que dio como resultado una tasa de respuesta plaquetaria del 88%. Sesenta y tres pacientes interrumpieron el tratamiento con AVA, el 27% debido a la falta de capacidad económica. El AVA fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes. En la población con PTI, el AVA demostró ser eficaz y seguro, en particular en pacientes intolerantes o que no respondían a la ELT/HET. Los pacientes se beneficiaron de los cambios de agonistas del receptor de trombopoyetina, en particular aquellos que se sometieron a múltiples cambios. Sin embargo, muchos pacientes tuvieron dificultades para hacer frente a la carga financiera a largo plazo del AVA.



Avatrombopag plus fostamatinib combination as treatment in patients with multirefractory immune thrombocytopenia

Maria Eva Mingot-Castellano¹, Jose Maria Bastida², Waleed Ghanima³, Elena Ruiz Sainz⁴, Ramiro Nuñez Vazquez¹, Begoña Pedrote Amador¹, Laila Abdel-Kader Martín⁵, Dolores Piquer-Monsonis⁶, Mariana Canaro⁶ DOI: 10.1111/bjh.19602

En este estudio internacional, multicéntrico y retrospectivo, se presentan datos sobre la seguridad y la eficacia de avatrombopag y fostamatinib en combinación administrados a 18 pacientes con PTI multirrefractaria. En general, la respuesta a la combinación se logró en 15 pacientes (83,3 %), con una mediana de tiempo desde el inicio de la combinación hasta la mejor respuesta de 15 días (RIC: 8-35 días). Después de una mediana de seguimiento de 256 días (RIC: 142,8-319), 5 pacientes recayeron (26,7 %), todos durante la reducción o suspensión de un fármaco. Se describieron eventos adversos en 6 de 18 pacientes (33 %).



Long term follow-up of the STOPAGO study

Adrien Cottu¹, Stéphanie Guillet², Jean-François Viillard³, Etienne Riviere⁴, Stéphane Cheze⁵, Delphine Gobert⁶, Antoine Neel⁷, Julie Graveleau⁸, Jean-Pierre Marolleau⁹, François Lefrere¹⁰, Guillaume Moulis¹¹, Jean-Christophe Lega¹², Aline Moignet¹³, Ailsa Robbins¹⁴, Etienne Crickx¹⁵, Emmanuelle Boutin¹⁶, Nicolas Noel¹⁷, Marion Malphettes¹⁸, Lionel Galicier¹⁹, Sylvain Audia²⁰, Bernard Bonnotte²¹, Olivier Lambotte²¹, Olivier Fain²², Mathieu Gerfaud-Valentin²³, Louis Terriou²⁴, Nihal Martis²⁵, Anne-Sophie Morin²⁶, Antoinette Perlat²⁷, Thomas Le Gallou²⁸, Frédérique Roy-Peaud²⁹, Matthieu Puyade³⁰, Thibault Comont³¹, Nicolas Limal MD³², Laetitia Languille³³, Marc Michel³⁴, Bertrand Godeau³⁵, Matthieu Mahevas³⁶ DOI: 10.1182/blood.2024025707

Se presentan los resultados a largo plazo del estudio STOPAGO. Es un estudio prospectivo y multicéntrico para valorar el efecto de suspender los agonistas del receptor de la trombopoyetina en pacientes con diagnóstico de PTI persistente o crónica que hubieran alcanzado criterios de RC estable (>100.000 plaquetas) durante más de 3 meses.

Se incluyen un total de 48 pacientes. 23 de ellos (47.9%) habían alcanzado criterios de SROT (>30.000 plaquetas, sin sangrado ni tratamiento para PTI) y 19 (39.6%) criterios de SCROT (>100.000 plaquetas, sin sangrado ni tratamiento para PTI). 2 pacientes (8%) presentaron una recaída durante el seguimiento extendido, sin ningún evento hemorrágico.

Se ha notificado un seguimiento a largo plazo (>2 años) de la remisión sostenida tras la interrupción de los AR-TPO en solo 9, 11 y 13 pacientes en tres pequeños estudios retrospectivos. El estudio prospectivo que evaluó a 51 pacientes tras la interrupción de los AR-TPO realizó un seguimiento de los pacientes durante 6 meses, y la mitad de ellos recayó durante el período de reducción y suspensión.

Los resultados presentados muestran que casi el 50% de los pacientes con PTI persistente o crónica que lograron una RC estable con TPO-RA pueden mantener una respuesta sostenida sin tratamiento más de 4 años después de la interrupción del TPO-RA, y las recaídas tardías son raras. Es importante destacar que no hubo eventos hemorrágicos en pacientes con recaída (ni recaída corta o tardía), y todos los pacientes excepto 2 (uno temprano y uno tardío) lograron una RC después de la reexposición con TPO-RA.

Este estudio muestra que es probable que la remisión sostenida un año después de la interrupción del tratamiento con TPO-RA sea duradera, lo que indica que si los TPO-RA ejercen un papel inmunomodulador, este efecto es duradero. Aunque los mecanismos por los cuales los TPO-RA inducen una remisión duradera están lejos de ser dilucidados, previamente observamos una sobreexpresión de CD69 en una gran fracción de células T CD8+ de pacientes con respuesta no sostenida después de varias horas de cultivo de células T sin ninguna estimulación antigénica. Cabe destacar que el único paciente en SCROT con un recuento alto de células T CD8+CD69+ fue el único con recaída a los 2 años después de la interrupción de eltrombopag y, además, no tuvo respuesta a otras 4 líneas de tratamiento, entre ellas eltrombopag y rituximab. El uso de células T CD8+CD69+ como predictor de recaída debe validarse en una cohorte más grande.



**Safety and efficacy of baricitinib in steroid-resistant or relapsed immune thrombocytopenia:
An open-label pilot study**

Peng Zhao^{1,2,3,4}, Zhuo-Yu An^{1,2,3,4}, Hai-Xia Fu^{1,2,3,4}, Hui-Xin Liu⁵, Cheng-Jie Feng^{1,2,3,4}, Qiu-Sha Huang^{1,2,3,4}, Jin Wu^{1,2,3,4}, Ye-Jun Wu^{1,2,3,4}, Li-Ping Yang^{1,2,3,4}, Qing-Yuan Qu^{1,2,3,4}, Yu-Xiu Chen^{1,2,3,4}, Meng-Lin Li^{1,2,3,4}, Chen-Cong Wang^{1,2,3,4}, Qi Chen^{1,2,3,4}, Xiao-Lu Zhu^{1,2,3,4}, Yun He^{1,2,3,4}, Yuan-Yuan Zhang^{1,2,3,4}, Qian Jiang^{1,2,3,4}, Hao Jiang^{1,2,3,4}, Jin Lu^{1,2,3,4}, Ying-Jun Chang^{1,2,3,4}, Xiao-Su Zhao^{1,2,3,4}, Xiang-Yu Zhao^{1,2,3,4}, Xiao-Jun Huang^{1,2,3,4}, Xiao-Hui Zhang^{1,2,3,4} DOI: [10.1002/ajh.27433](https://doi.org/10.1002/ajh.27433)

Este trabajo evalúa el papel de un inhibidor de Jak en PTI. El baricitinib, un inhibidor oral de las quinasas asociadas a Janus (JAK), podría aliviar los trastornos inmunitarios tanto innatos como adaptativos sin inducir trombocitopenia en varias enfermedades autoinmunes. En consecuencia, se inició un ensayo de fase 2, abierto y de un solo brazo (NCT05446831) para explorar la seguridad y eficacia del baricitinib en la PTI. Los pacientes elegibles eran adultos con PTI primaria que eran refractarios a los corticosteroides y al menos a un tratamiento posterior, y tenían recuentos de plaquetas por debajo de $30 \times 10^9/L$ en el momento de la inscripción. Los participantes recibieron baricitinib 4 mg al día durante 6 meses. El criterio de valoración principal fue la respuesta duradera en el seguimiento de 6 meses. Se inscribieron un total de 35 pacientes. Se logró una respuesta duradera en 20 pacientes (57,1 %, intervalo de confianza del 95 %, 39,9 a 74,4), y una respuesta inicial en 23 (65,7 %) pacientes. En el caso de los pacientes que respondieron al baricitinib, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 12 (RIC 6-20) días, y la mediana del recuento máximo de plaquetas fue de 94 (RIC 72-128) $\times 10^9/L$. Entre los 27 pacientes sometidos a observación prolongada, 12 (44,4 %) siguieron respondiendo durante una mediana de duración de aproximadamente 20 semanas después de la interrupción del baricitinib. Se notificaron eventos adversos en 11 (31,4 %) pacientes, incluidas infecciones en 6 (17,1 %) pacientes durante el período de tratamiento. Se notificó la interrupción del tratamiento debido a un evento adverso en 2 (5,7 %) pacientes. La evidencia de este estudio piloto sugirió que el baricitinib podría ser un nuevo candidato para el arsenal de agentes modificadores de la PTI. Se justifican estudios futuros para validar la seguridad, la eficacia y la dosificación óptima de baricitinib en pacientes con PTI.



Course of immune thrombocytopenia according to the site of platelet destruction identified by indium-111 platelet scintigraphy

Pauline Durand¹, Valérie Pottier², Frédéric Debordeaux², Charles Mesguich³, Pierre Duffau^{4 5 6}, Estibaliz Lazaro^{1 5 6}, Jean-François Viallard^{1 6 7}, Etienne Rivière^{1 6 7} DOI: 10.1111/bjh.19833

En la trombocitopenia inmunitaria primaria (PTI), se necesitan predictores de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los datos basados en el sitio de destrucción plaquetaria son escasos. Se presenta un estudio retrospectivo de un solo centro de pacientes adultos con PTI primaria sometidos al menos a una gammagrafía plaquetaria con indio-111 (IPS) entre 2009 y 2018. Treinta y tres pacientes presentaron destrucción plaquetaria hepática aislada (grupo H) y 97 destrucción plaquetaria esplénica aislada (grupo S). La mediana de edad en el momento del diagnóstico ($p < 0,001$), la proporción de enfermedades cardiovasculares asociadas ($p < 0,001$), enfermedades autoinmunes específicas de órganos ($p = 0,02$), la dependencia de esteroides ($p = 0,003$) y el fracaso al rituximab ($p = 0,01$) fueron mayores y la recaída más frecuente ($p = 0,03$) en el grupo H en comparación con los pacientes no esplenectomizados del grupo S. La esplenectomía se realizó únicamente en pacientes del grupo S (ya que los pacientes con secuestro hepático no son esplenectomizados en nuestro centro): el 79% estaban en remisión libre de recaídas al final de un seguimiento medio de 3,4 años post-IPS, el 16% recayó. En los análisis multivariados, solo los antecedentes de enfermedad autoinmune o inflamatoria órgano-específica se asociaron significativamente con el secuestro hepático (OR = 4,3, IC 95% = 1,2-15, $p = 0,02$). Los pacientes con secuestro hepático aislado eran mayores, tenían más eventos cardiovasculares y enfermedades autoinmunes órgano-específicas, mayor dependencia de esteroides, más recaídas y una tasa de respuesta reducida a rituximab, lo que sugiere una mayor refractariedad a las terapias inmunomoduladoras. Los pacientes con secuestro esplénico aislado respondieron bien a la esplenectomía.

Al hilo de este artículo, N. Butta realiza una interesante reflexión en:

The usefulness of indium-111 platelet scintigraphy beyond predicting efficacy of splenectomy.

Butta N, Román MTÁ. DOI: 10.1111/bjh.19876

No existen indicadores claros para predecir el desenlace de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria ni la respuesta a los fármacos. El trabajo de Durand et al. muestra que la gammagrafía plaquetaria con indio-111 es útil para identificar a los pacientes que se beneficiarán de la esplenectomía y sienta las bases para estudios que demuestran la mayor dependencia de los corticosteroides y la refractariedad al rituximab del grupo de secuestro hepático de plaquetas.