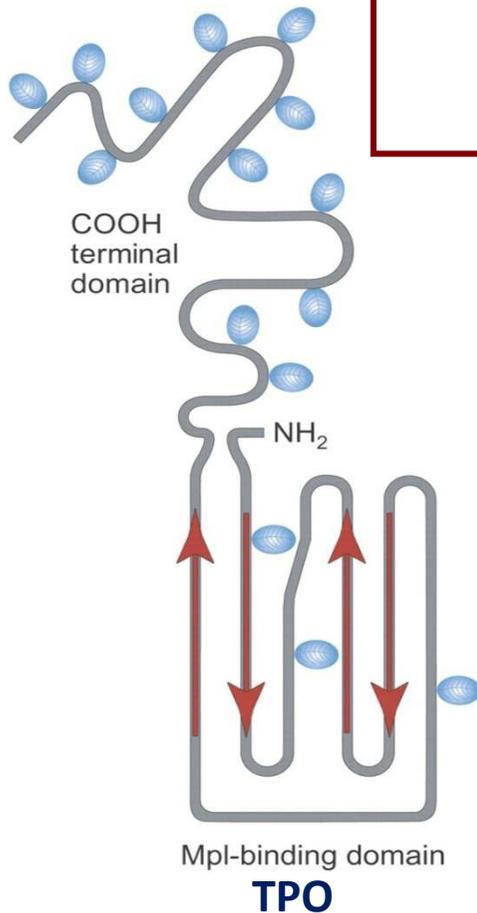




SETH



“NOVEDADES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. LO ÚLTIMO EN”

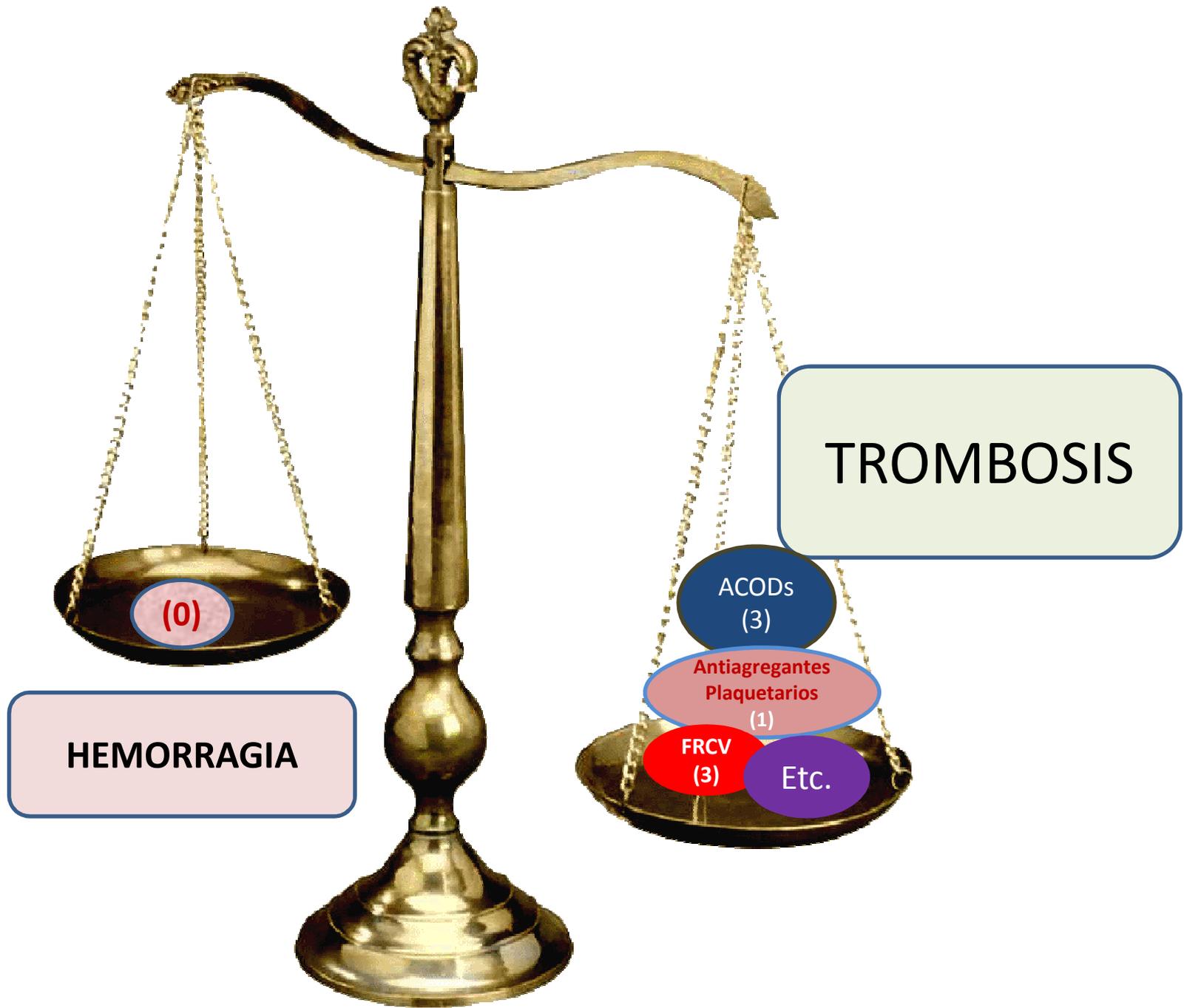


Prof. V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Hospital Universitario Morales Meseguer

Murcia, España



HEMORRAGIA

TROMBOSIS

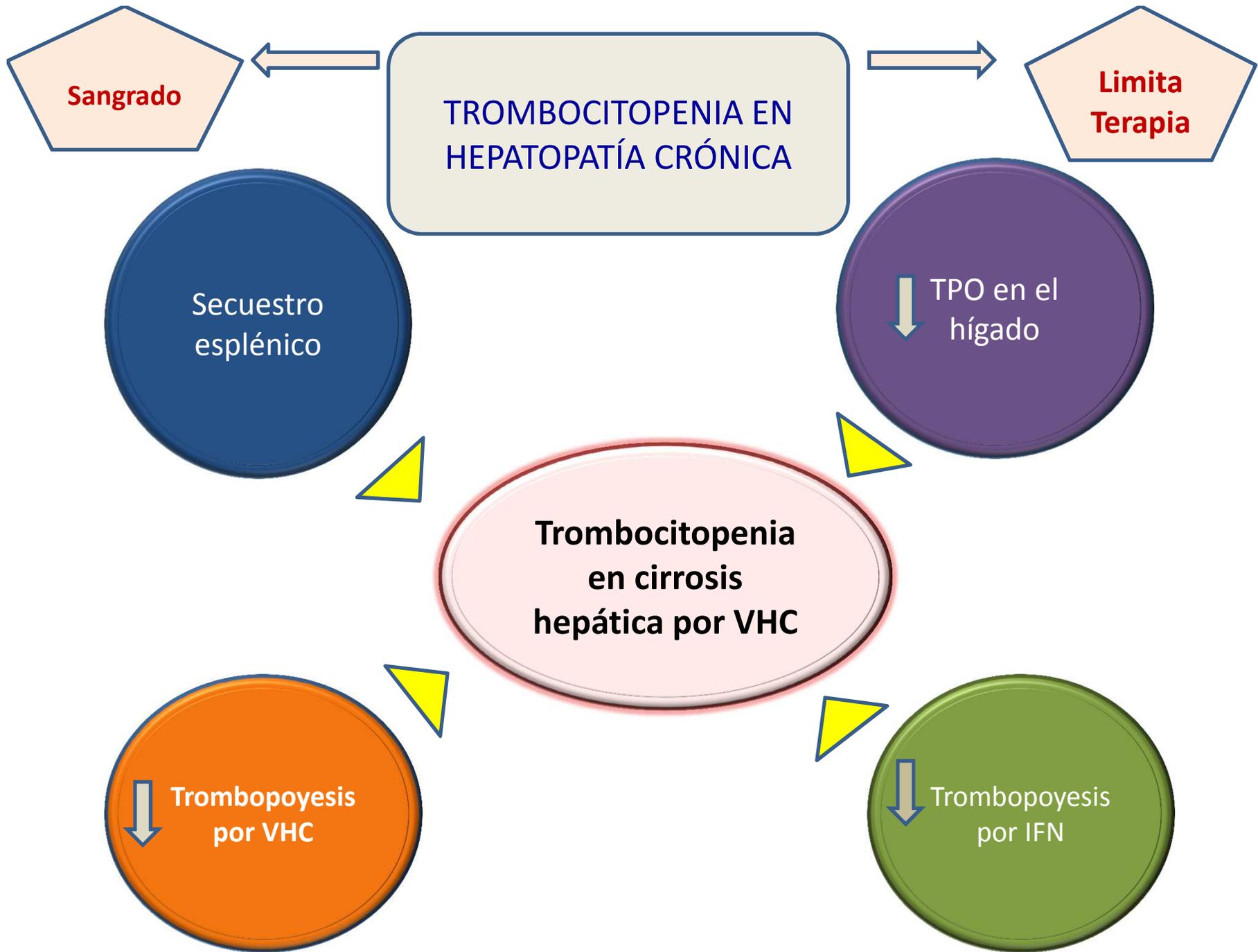
(0)

ACODs
(3)

Antiagregantes
Plaquetarios
(1)

FRCV
(3)

Etc.



Trombocitopenia severa en hepatopatías

- Opciones terapéuticas -

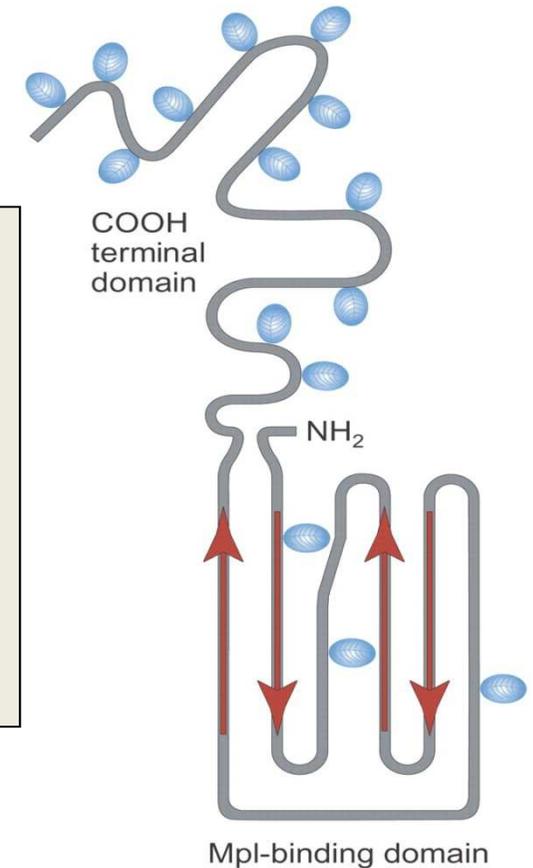
- * Tratamiento de soporte (concentrados plaquetarios)
- * Esplenectomía
- * Intervención parcial (embolización esplénica)

¿Hay opción farmacológica ?

Trombopoyetinas recombinantes

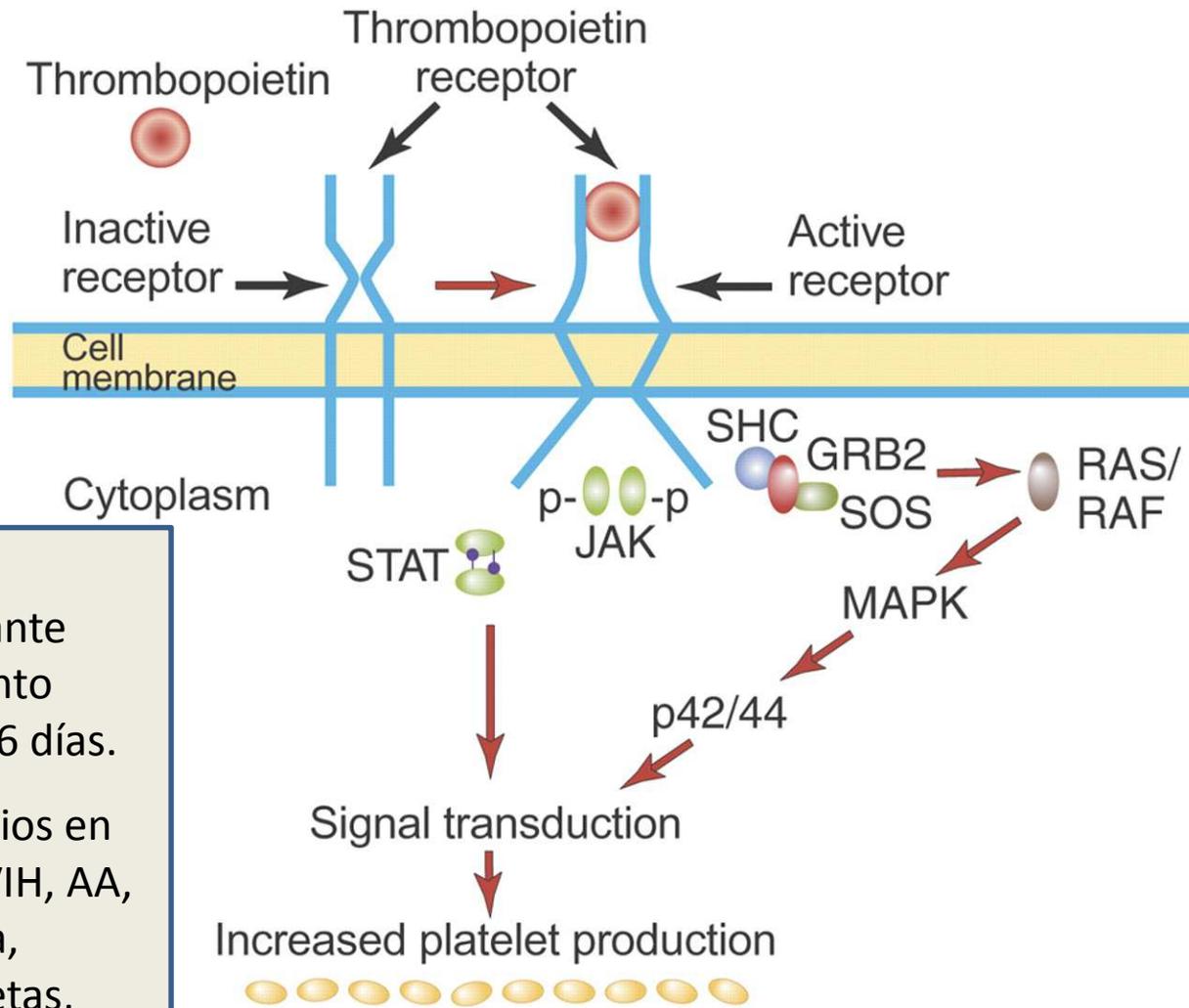
- 1994 -

- * rhTPO: Molécula completa glicosilada de TPO.
- * PEG-rHuMGDF: Fragmento recombinante de TPO con capacidad de unión a Mpl. La unión a PEG aumenta su vida media.



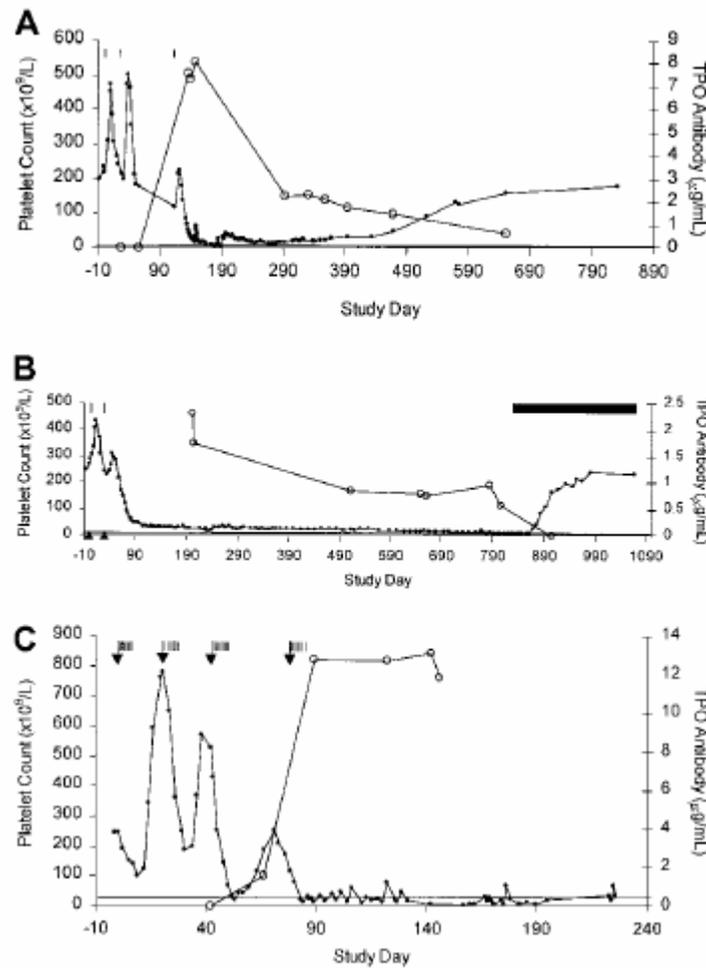
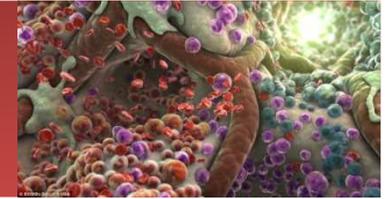
TPO

Factores Trombopoyéticos de Primera Generación: - rhTPO y PEG-rHuMGDF -



* Ambos productos inducen un importante aumento del recuento plaquetario a los 4-6 días.
* Se iniciaron estudios en trombopenias del VIH, AA, SMD, quimioterapia, donantes de plaquetas, PTI.....

Generación de anticuerpos por PEG-rHuMGDF



Las plaquetas (●) se correlacionaron de manera inversa con el título de anticuerpo a TPO (○)

Li J, et al. Blood.
2001;98:3241-3248

Estimuladores de la trombopoyesis

- Primera Generación

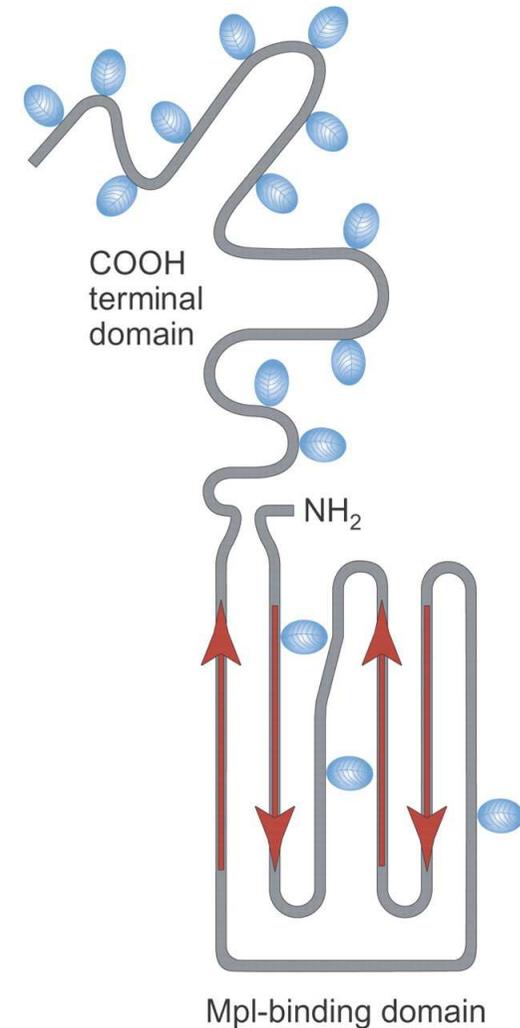
- rhTPO
- PEG-rHuMDGF

- Segunda Generación

- Agonista “Péptido-miméticos”
- Agonista “No péptido-mimético”
- Anticuerpo agonista cMpl.

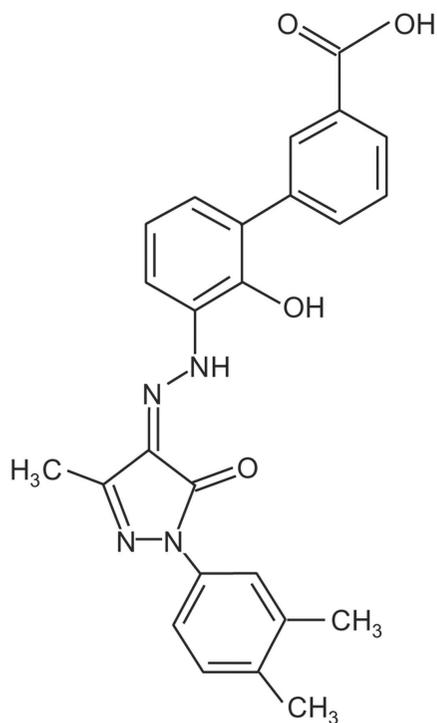
Estrategia seguida

Empleo de “**librerías de péptidos**” sin analogía secuencial o “**librerías químicas**” con capacidad de activar a TPO



TPO

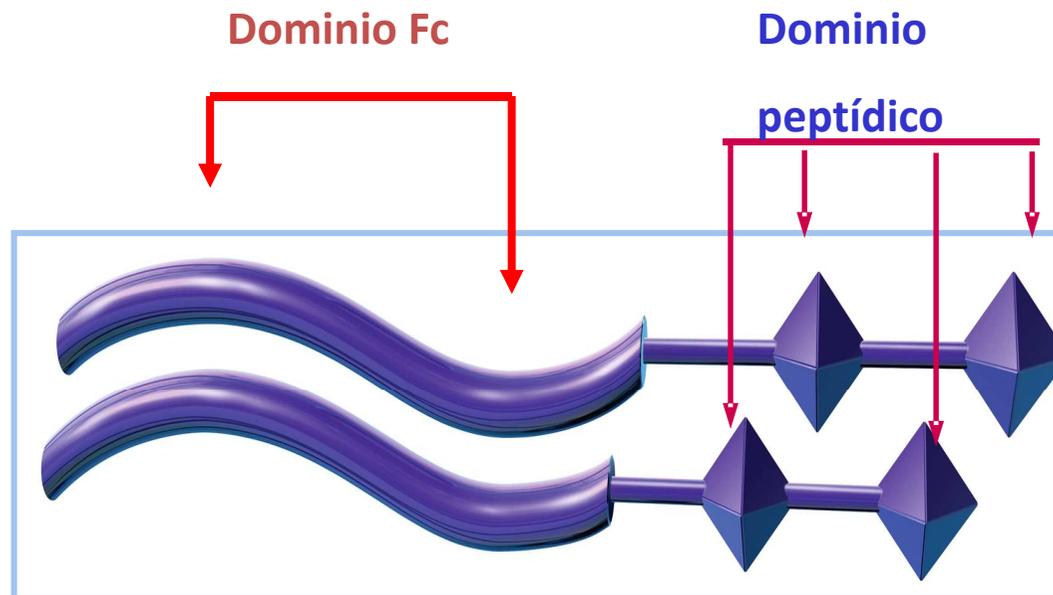
Análogos de TPO



ELTROMBOPAG

*Hidrazona, molécula pequeña (546D), no péptido

* interacciona con dominio transmembrana. Efecto aditivo a TPO.



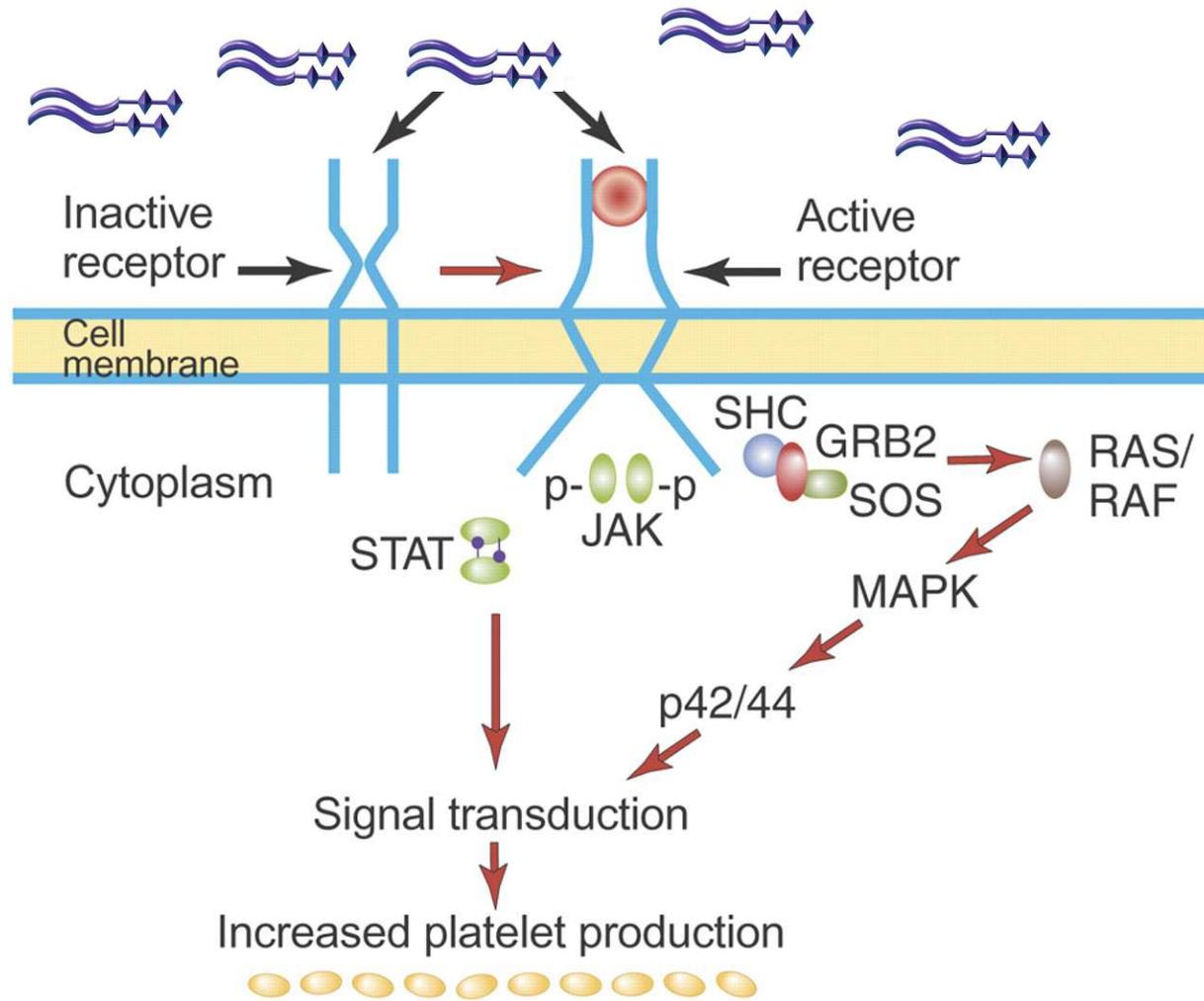
ROMIPILOSTIM

“Pepticuero” (cuerpo peptídico) con dos dominios

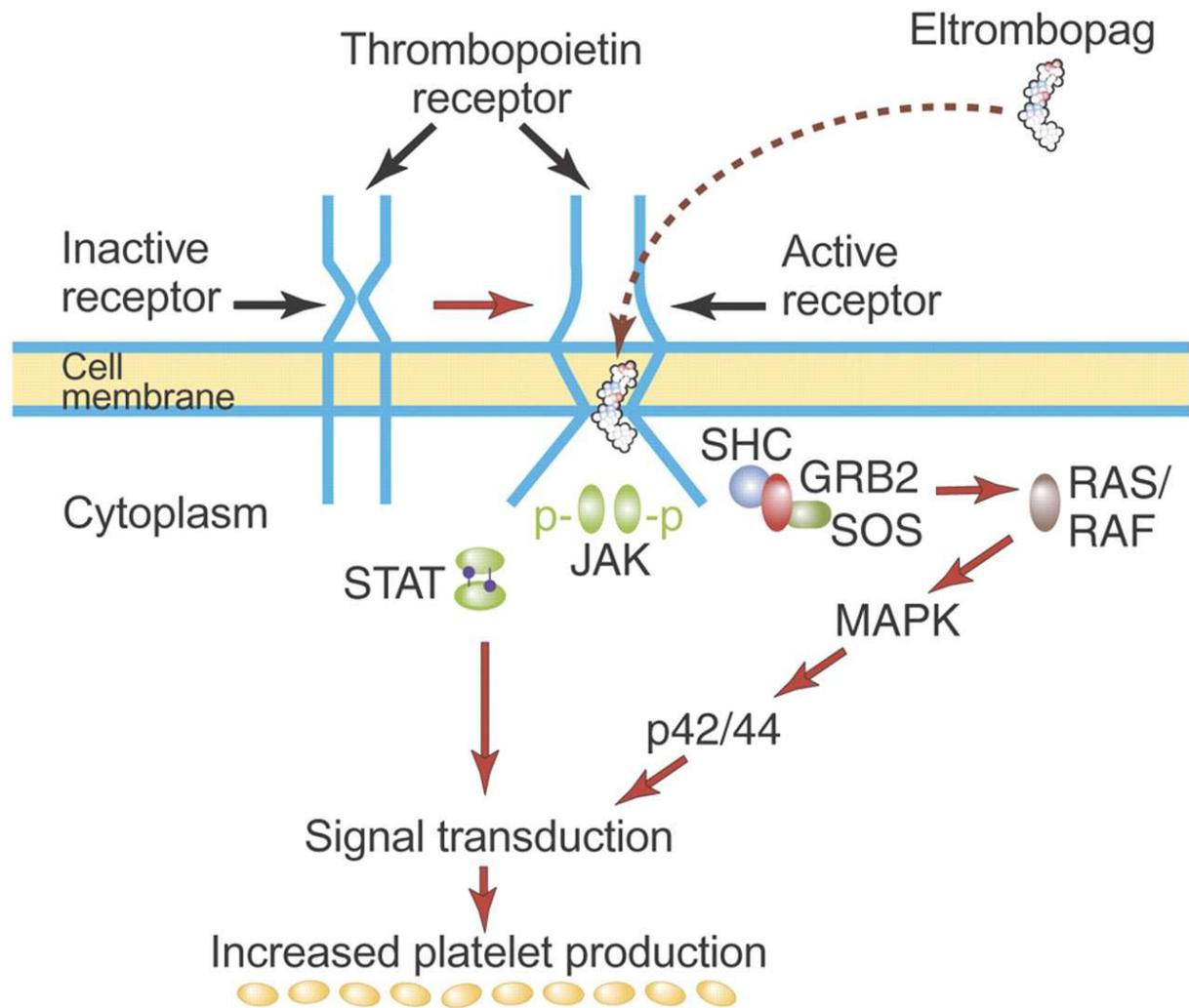
* Dos secuencias peptídicas idénticas con capacidad de unión al receptor de TPO y sin homología secuencial con la trombopoyetina endógena

* Un dominio Fc que aumenta la vida media

Romiplostim

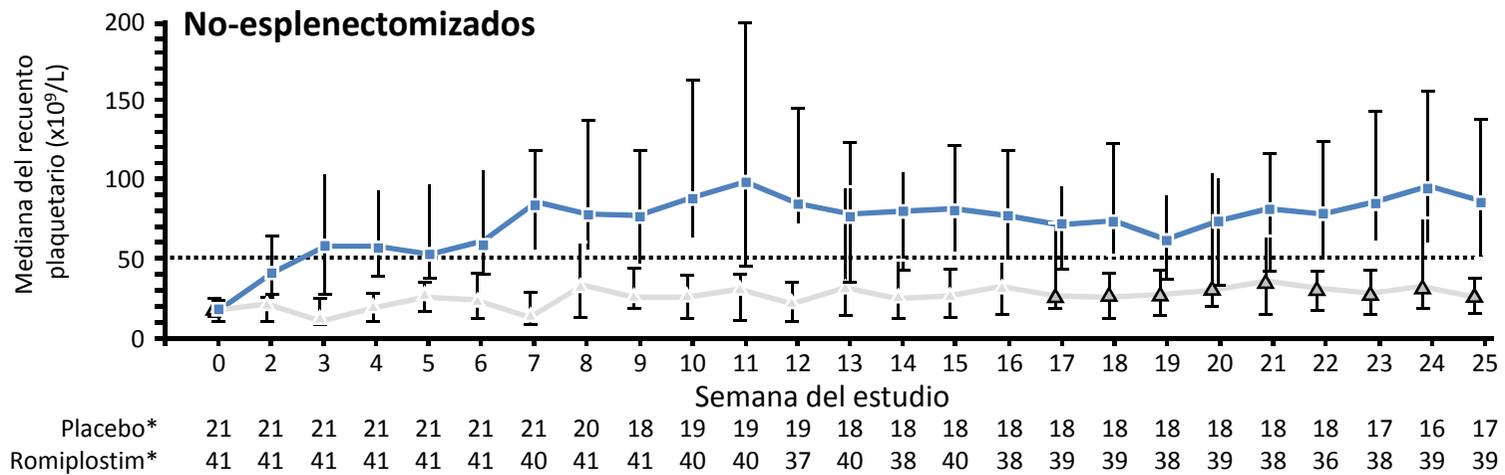
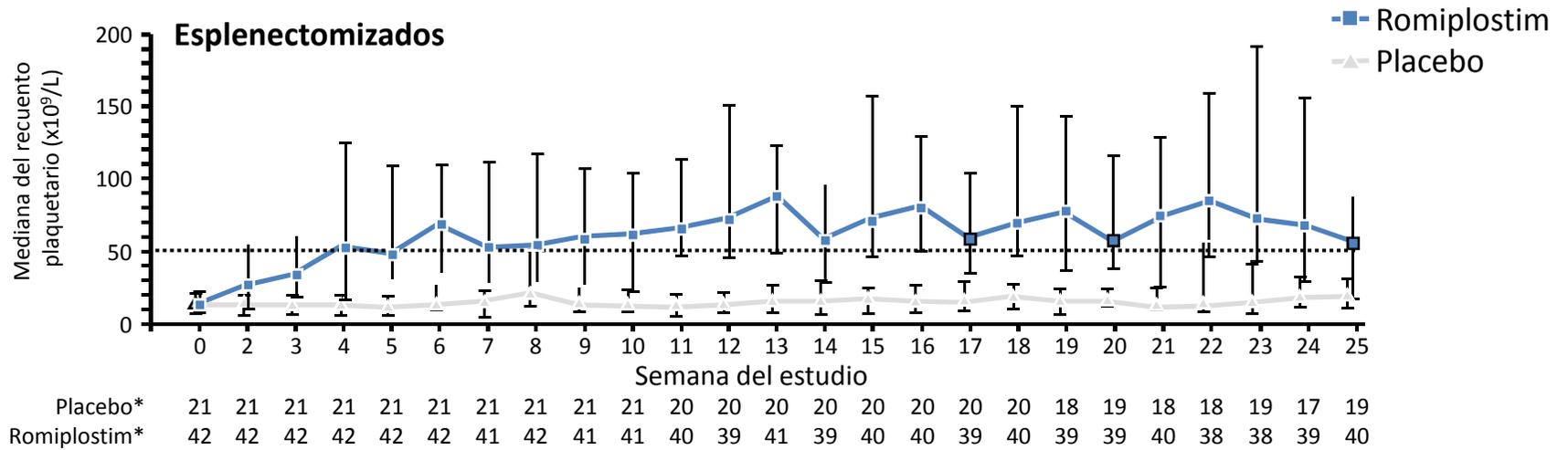


ELTROMBOPAG



Romiplostin en PTI

Mediana de los recuentos de plaquetas semanales



*Número de pacientes disponibles para medición

Kuter et al. *Lancet*. 2008;371:395-403.

Hepatopatía crónica y Trombopenia: Controversia.

* El problema “real” hemorrágico en pacientes con enfermedad hepática relacionado estrictamente con la trombocitopenia parece menor.

* La trombocitopenia es considerado un criterio de mal pronóstico de la enfermedad, pero su valor pronóstico de riesgo hemorrágico es más controvertido.

* No hay factores claros predictores de hemorragia y trombosis en pacientes con cirrosis y trombocitopenia

* La trombocitopenia es un factor establecido para iniciar terapia antiviral en hepatitis C

¿ Podrían ser útiles los análogos de Trombopoyetina en la trombopenia de la hepatopatía crónica ?

- * En situaciones donde hay procedimientos invasivos
- * En pacientes donde la trombopenia limita el uso del tratamiento de la Hepatitis C

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

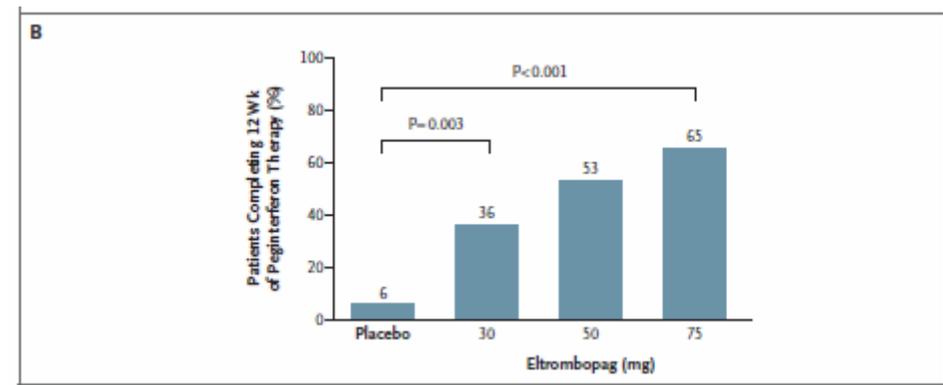
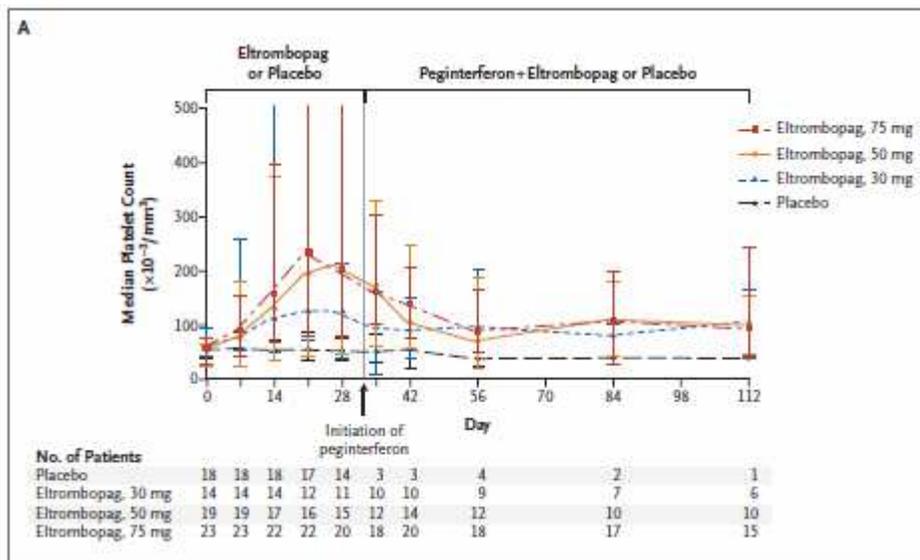
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 29, 2007

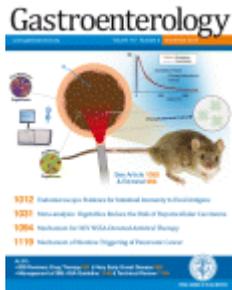
VOL. 357 NO. 22

Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients with Cirrhosis Associated with Hepatitis C

John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Samuel Sigal, M.D., Marc Bourliere, M.D., Thomas Berg, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Fiona M. Campbell, B.Sc., Dickens Theodore, M.D., M.P.H., Nicole Blackman, Ph.D., Julian Jenkins, M.Sc., and Nezam H. Afdhal, M.D., for the TPL102357 Study Group*



Eltrombopag aumenta el numero de plaquetas circulantes en pacientes trombocitopénicos con cirrosis asociada al VHC. Ello podría favorecer el inicio de la terapia antiviral



Eltrombopag Increases Platelet Numbers in Thrombocytopenic Patients With HCV Infection and Cirrhosis, Allowing for Effective Antiviral Therapy

Nezam H. Afdhal,¹ Geoffrey M. Dusheiko,² Edoardo G. Giannini,³ Pei-Jer Chen,⁴ Kwang-Hyub Han,⁵ Aftab Mohsin,⁶ Maribel Rodriguez-Torres,⁷ Sorin Rugina,⁸ Igor Bakulin,⁹ Eric Lawitz,¹⁰ Mitchell L. Shiffman,¹¹ Ghias-Un-Nabi Tayyab,¹² Fred Poordad,¹⁰ Yasser Mostafa Kamel,¹³ Andres Brainsky,¹⁴ James Geib,¹⁴ Sandra Y. Vasey,¹⁴ Rita Patwardhan,¹⁴ Fiona M. Campbell,¹³ and Dickens Theodore¹⁵

Gastroenterology 2014;146:442-452

Estudios ENABLES 1 y 2

Objetivo: Comprobar si el análogo de TPO, eltrombopag, incrementa el número de plaquetas en pacientes con enfermedad hepática relacionada al VHC, y ello facilita iniciar y mantener la dosis de PEG-INF y Rivaridina.

- * Estudio en Fase 3, aleatorizado y controlado
- * 150 centros de 23 países

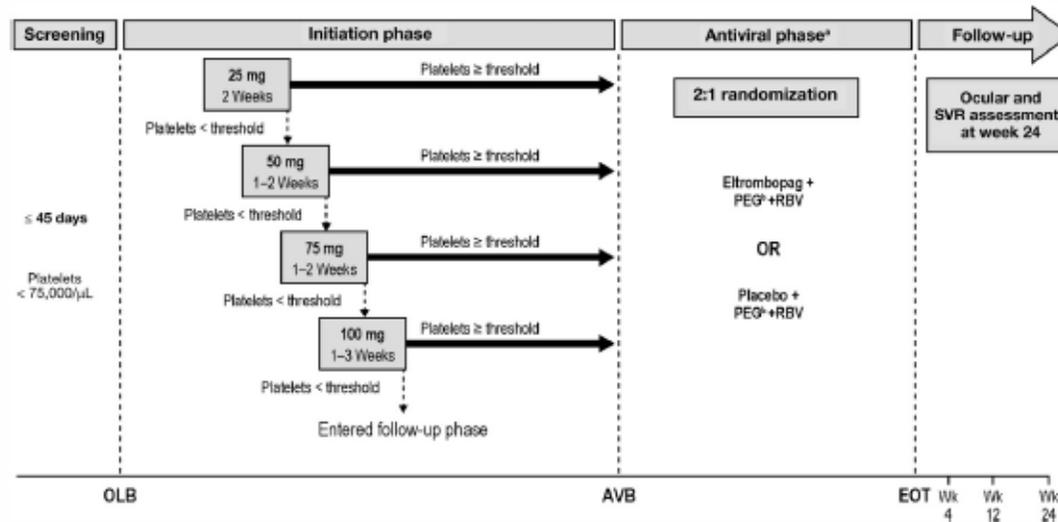
Rivaridina + PEG-INF 2a (ENABLE-1)

Pacientes: 715
(Estudio con eltrombopag: 450)

Rivaridina + PEG-INF 2b

Pacientes: 805
(Estudio con eltrombopag: 506)

Diseño de los estudios ENABLE 1 y 2



Pacientes

- * VHC crónica
- * Trombopenia < 75.000/uL

Fase Inicial

Eltrombopag 25mg/d pudiendo incrementar hasta 100mg/d y alcanzar umbral mínimo de plaquetas

- * ENABLE-1: 90.000/uL
- * ENABLE -2: 100.000/uL

Fase Antiviral

- ENABLE – 1
- * PEG alfa-2a
- ENABLE – 2
- * PEG alfa-2b

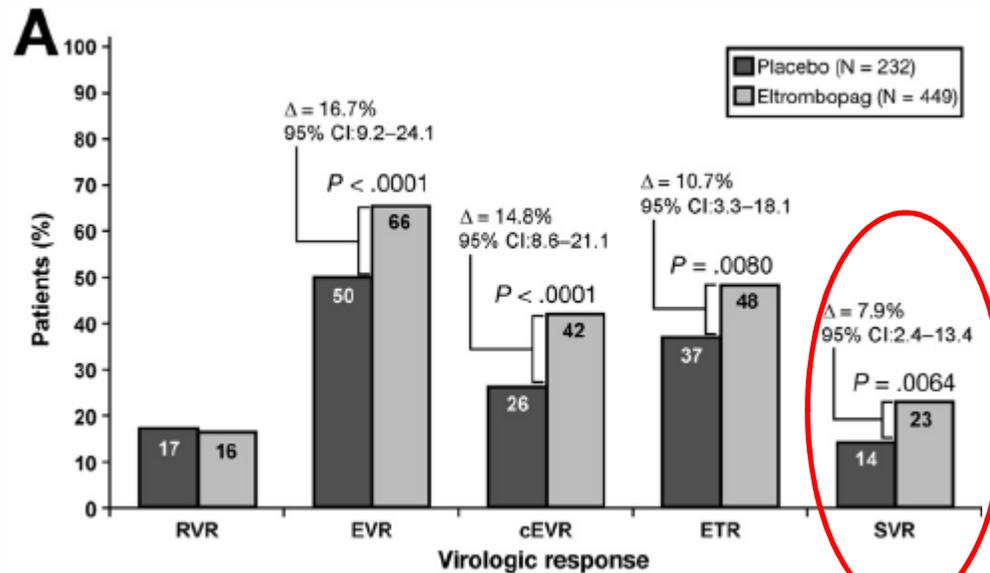
Aleatorización
2:1

Seguimiento

De 24 a 48 semanas dependiendo de genotipo VHC

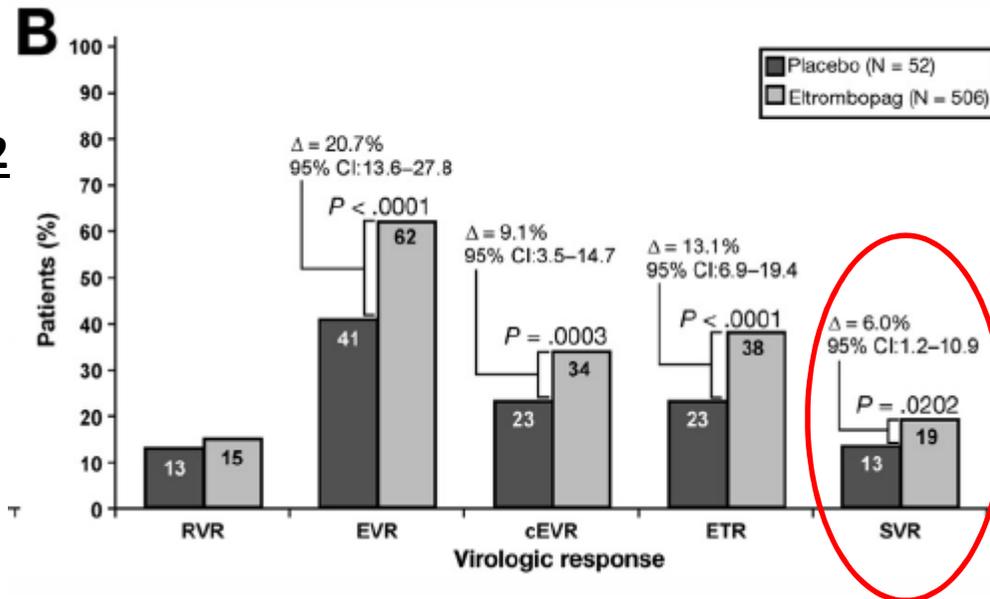
Repuesta virológica

ENABLE-1



Δ: Cambio porcentual
 CI: Intervalo de confianza
 cEVR: Respuesta virológica temprana completa
 ETR: Final de la respuesta
 EVR: Respuesta virológica precoz
 RVR: Respuesta virológica rápida
 SVR: Respuesta virológica mantenida

ENABLE-2



Respuesta Virica Mantenido (SRV)

	<u>Eltrombopag</u>	<u>Placebo</u>
ENABLE-1 *	23%	14%
ENABLE-2**	19%	13%

* P=0,064
 ** P=0,02

Uso de Eltrombopag en Pacientes con VHC

Sombras

Estudios ENABLE 1 + 2

	Número	Eventos tromboembólicos	Hemorragias (gastrointestinales)	Descompensación hepática (ascitis y encefalopatía)
Eltrombopag	955	34 (3%)	23 (2,4%)	10%
Placebo	484	5 (1%)	4 (0,8%)	5%

Eventos Tromboembólicos

	ENABLE – 1		ENABLE – 2	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Trombosis Portal	5	2	7	0
TVP	2	0	1	0

Uso de Eltrombopag en Pacientes con VHC

- Sombras -

* Hay una mayor tasa de descompensación hepática en pacientes tratados con *eltrombopag*. Si bien las razones no están claras, pudieran estar asociadas a un efecto acumulativo del INF, pues estos pacientes completan una mayor dosis del fármaco.

* Otra preocupación relevante del uso de *eltrombopag* en pacientes con cirrosis es el incremento de riesgo de complicaciones tromboembólicas

Eltrombopag before Procedures in Patients with Cirrhosis and Thrombocytopenia

Nezam H. Afdhal, M.D., Edoardo G. Giannini, M.D., Ph.D., Ghias Tayyab, M.D., Aftab Mohsin, M.D., Jin-Woo Lee, M.D., Ph.D., Angelo Andriulli, M.D., Lennox Jeffers, M.D., John McHutchison, M.D., Pei-Jer Chen, M.D., Ph.D., Kwang-Hyub Han, M.D., Fiona Campbell, B.Sc., Denise Hyde, Ph.D., Andres Brainsky, M.D., and Dickens Theodore, M.D., M.P.H.,
for the ELEVATE Study Group*

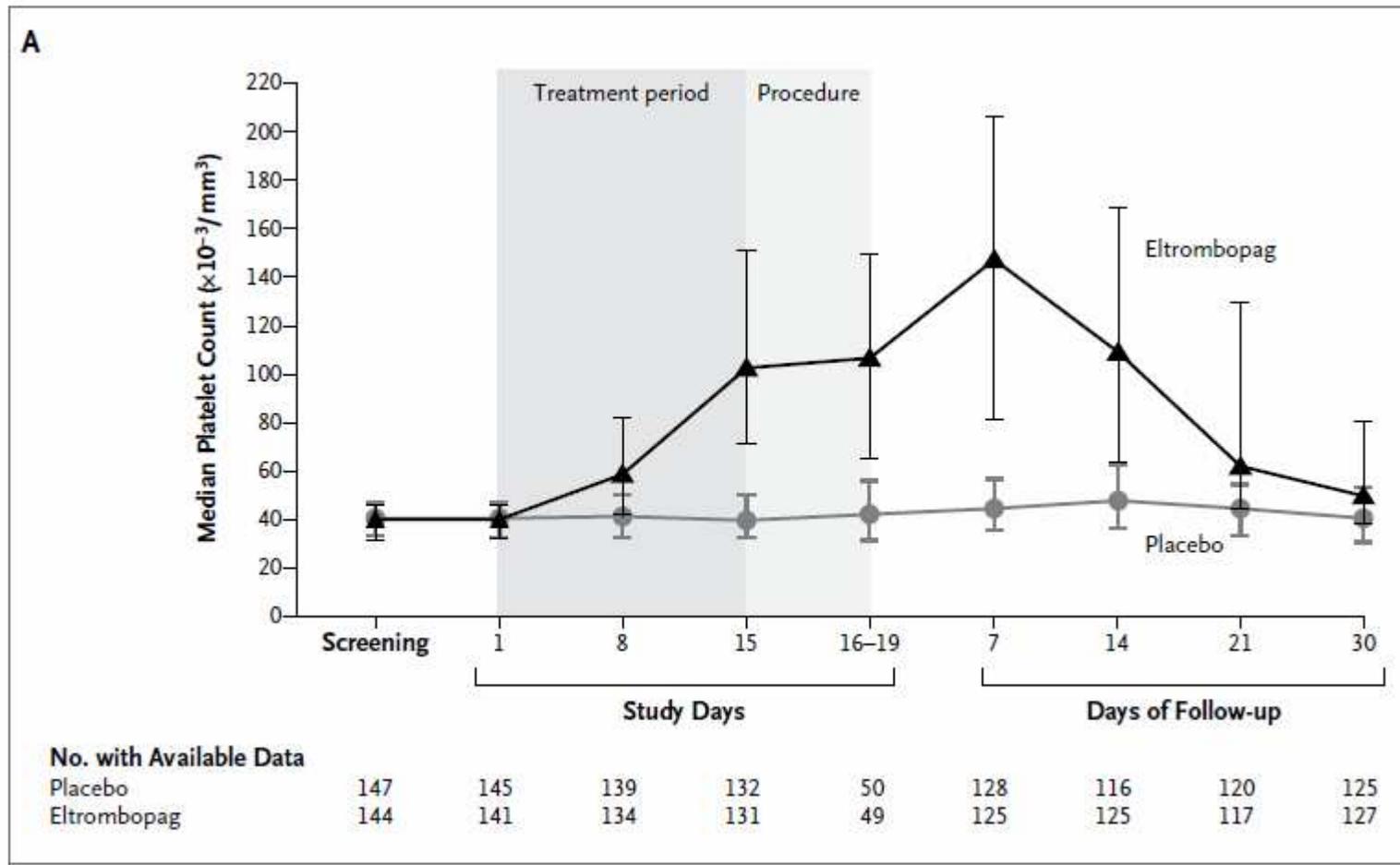
N Engl J Med 2012;367:716-24.

Estudio ELEVATE

Objetivo: Estudio de eficacia del análogo de TPO, eltrombopag, para incrementar el número de plaquetas circulantes que reduzcan las necesidades transfusionales y complicaciones hemorrágicas en pacientes con cirrosis hepática que van a ser sometidos a un procedimiento invasivo

* Pacientes: 292 con hepatopatía crónica de diferente causa y plaquetas < 50.000/uL

* Eltrombopag versus Placebo durante 14 días antes del procedimiento que se realizará dentro de los 5 días de la última dosis.



Grupo eltrombopag

Grupo Placebo

Casos

145

147

No Transfusión Plaquetas

104 (72%)

28 (19%)

p < 0,001

Episodios hemorrágicos (WHO \geq 2)

25 (17%)

33 (23%)

N.S.

Trombosis sistema portal

6 (4%)

1 (1%)

Uso de análogos de TPO en pacientes con VHC crónica

* El análogo de TPO facilita el tratamiento de VHC con INF al aumentar el número de plaquetas circulantes, y podría jugar un papel en el tratamiento de pacientes trombocitopénicos con infección crónica del VHC

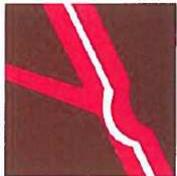
PERO.....

* Es difícil de concluir si la mejora de la reducción vírica mantenida se traduce en un mejor pronóstico en la clínica práctica

* La aparición de nuevos agentes antivíricos (inhibidores de proteasa VHC, *telaprevir* y *boceprevir*), así como nuevos regímenes de tratamiento emergentes sin INF pueden cambiar la estrategia emprendida

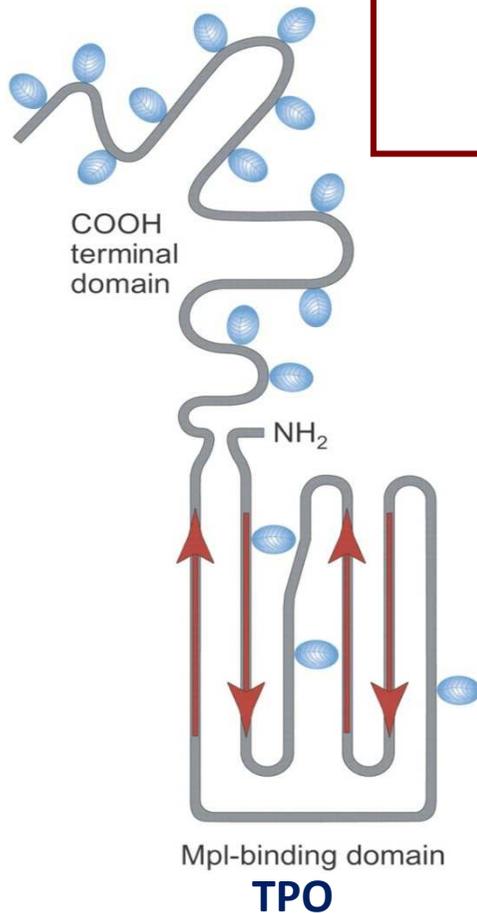
XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

- Murcia, 19-21 de Noviembre, 2014-



SETH

“NOVEDADES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. LO ÚLTIMO EN”



Prof. V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Hospital Universitario Morales Meseguer

Murcia, España