

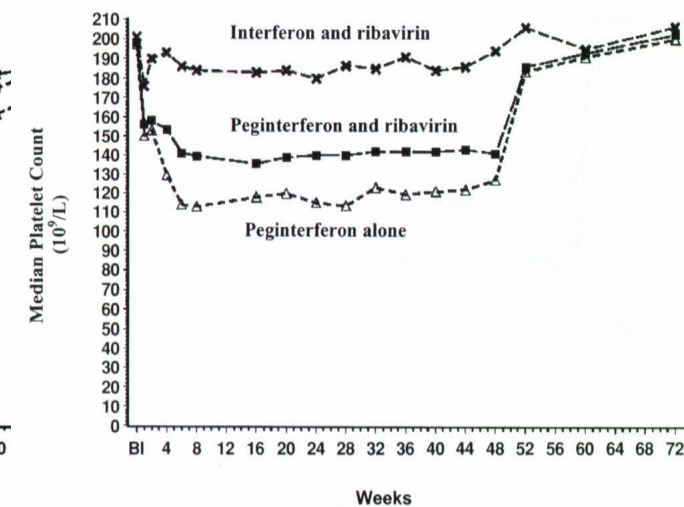
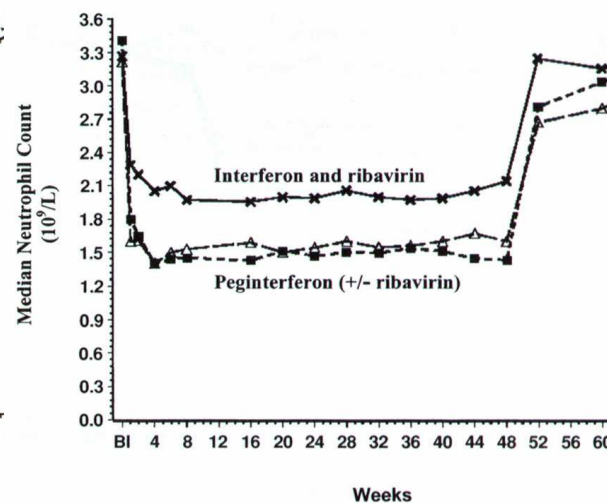
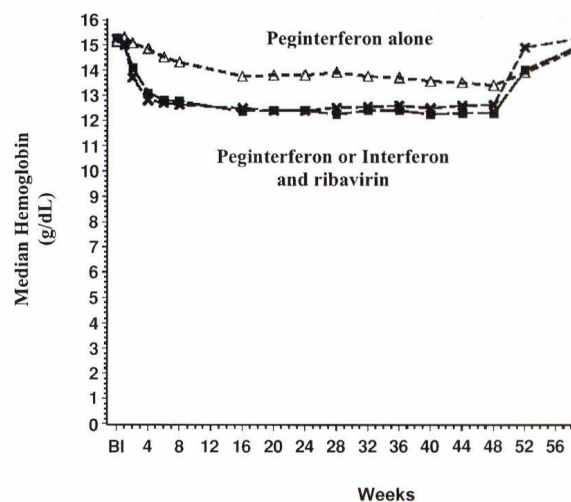
# Manejo Efectos Adversos Hematológicos en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C.

Nuria Rudi Sola

Corporació Sanitària Parc Taulí  
Sabadell

**Grupo Hepatopatías Víricas SEFH. Madrid 17 de Junio de 2009**

# INCIDENCIA E. ADVERSOS HEMATOLOGICOS



	Anemia	Neutropenia	Trombocitopenia
<b>Incidencia</b>	>10%	>10%	>10%
<b>Nº Pac ajustan dosis</b>	22%	20%	4%

Fried et al. N Engl J Med 2002; 347: 975-982

# ANEMIA. Definición

- Descenso medio de la Hb 3g/dl. (Fried MW et al. N Engl J Med 2002)
- Se produce rápidamente tras el inicio del tratamiento con IFN+RBV y alcanza el punto máximo a las 6-8 semanas.
- Es reversible tras finalizar el tratamiento con IFN+RBV

# ANEMIA. Etiología

- Ribavirina: hemólisis eritrocitaria dosis dependiente. (De Franceschi L. Hepatology 2000, Bodenheimer HC Jr Hepatology 1997)
- Interferón/ PEG-interferón: supresión de los precursores eritroides en la médula ósea. (Peck-Radosavljevic M. Gastroenterology 2002, Balan V Am J gastroenterol 2005)

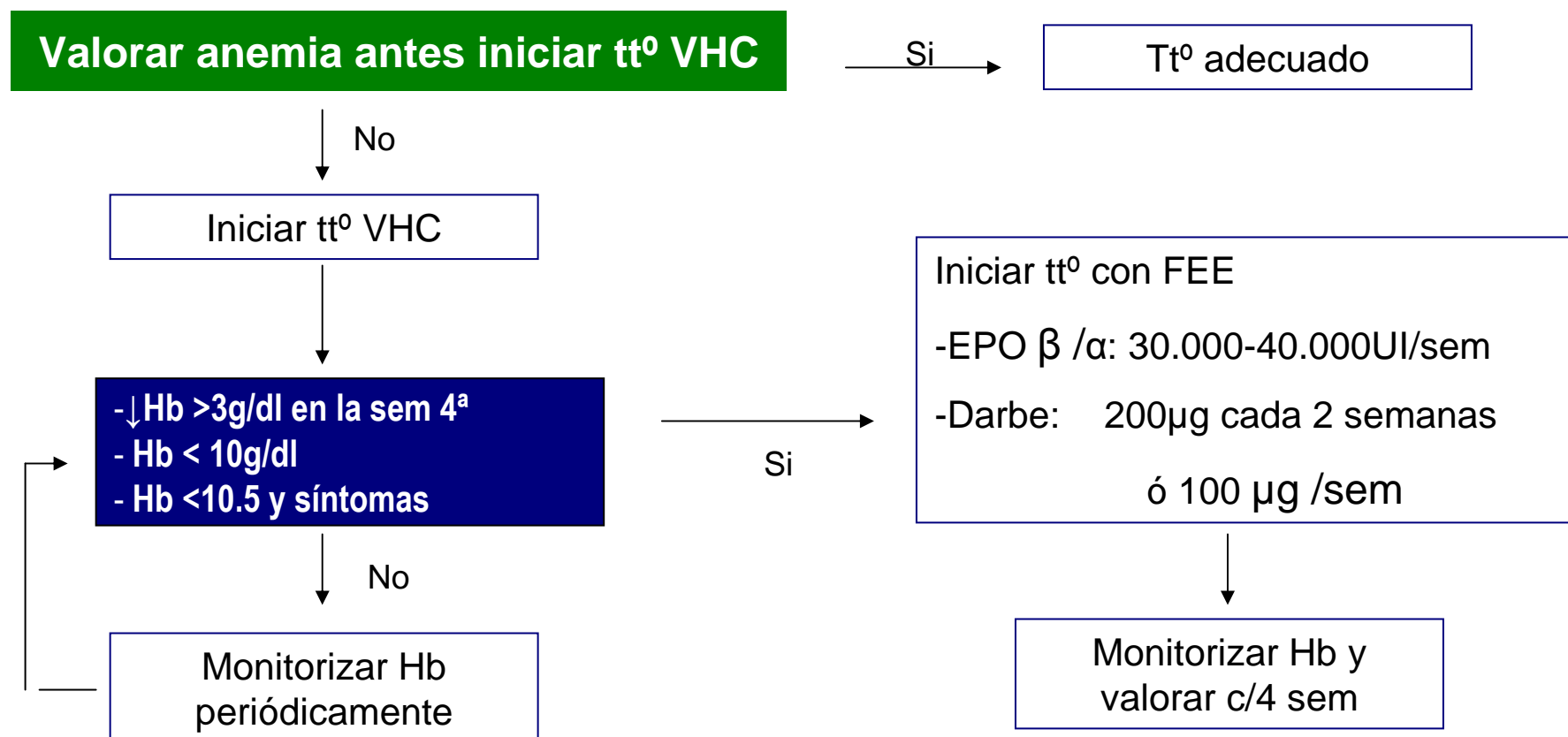
# ANEMIA. Consecuencias

- Exacerbación de otros efectos secundarios como la fatiga, disnea y en general un descenso en la calidad de vida de los pacientes (adherencia)
- Reducción de la dosis de Ribavirina
- Mayor riesgo de no alcanzar RVS

# ANEMIA. Estrategias de Manejo

1. Reducción de la dosis RBV
    - Si Hb<10,5g/dl reducir dosis RBV
    - Si Hb<8,5g/dl suspender RBV
  2. Utilizar factores de crecimiento eritrocitario (EPO)
    - EPO alfa
    - Darbepoetina alfa
    - EPO beta
- Si la respuesta a la EPO es positiva se debe intentar subir la RBV hasta alcanzar dosis iniciales, de forma que estemos el menor tiempo posible con dosis bajas.

# Algoritmo utilización EPO



## Valorar respuesta Hb cada 2-4 semanas

No respuesta o  
Hb continua ↓

Reducir dosis RBV y ↑ 50% dosis FEE. Si Hb ↑ 1g/dl en 4 semanas continuar, o para FEE si no ↑ Hb

Respuesta parcial  
Hb ↑ 0-1g/dl en 4 sem

Incrementar 50% dosis FEE. Si Hb no ↑, reducir dosis RBV y mantener dosis FEE

Hb ↑ 1g/dl en 3-4 sem  
y ≤ 12g/dl

Si dosis RBV es la inicial, mantener dosis FEE. **Si dosis RBV es ↓ a la inicial ↑ a misma dosis inicial.**

Hb > 12g/dl

Si dosis RBV es la inicial **suspender FEE** y si precisa, reiniciar FEE al 50-75% de la dosis inicial.



# ANEMIA. Riegos uso EPO

- Riesgo cardiovascular: infarto agudo miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus.
- Recomendaciones FDA para pacientes en IRC: No superar las concentraciones de Hb  $\uparrow$ 12g/dL ya que puede asociarse a un  $\uparrow$  de la morbilidad cardiovascular.
- Costiniuk et al.2008 demuestran que el uso de EPO no está asociado con eventos cardiovasculares, ni trombosis, ni neoplasias, ni muertes durante el tratamiento antiviral ni después de finalizarlo.(Clin Infect Dis 2008; 47: 198-202)

# ANEMIA. Resultados uso EPO

- Mantenimiento de las dosis óptimas de RBV
- Mejoramos la Calidad de Vida
- Favorecemos adecuada adherencia al tratamiento
- Mantenemos la misma probabilidad de RVS

*Shiffman ML et al. Hepatology 2007; 46: 371-379*

*Younossi ZM et al . Journal of Viral Hepatitis 2008; 15: 370-378*

# NEUTROPENIA. Definición

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de  $0,75 \times 10^9/L$
- Desarrollo progresivo en las primeras 4-8 semanas y posterior estabilización.
- Es reversible tras finalizar el tratamiento con IFN+RBV

# NEUTROPENIA. Etiología

- Interferón/ PEG-interferón: supresión de la médula ósea.
- Disminución reversible de la liberación de neutrófilos y linfocitos a sangre periférica.

# NEUTROPENIA. Consecuencias

- Bajo significado clínico<sup>1</sup> a excepción de los pacientes con cirrosis avanzada y ascitis que presentan neutropenia basal.
- Reducción de la dosis de PEG-Interferón
- Mayor riesgo de no alcanzar RVS???<sup>2,3</sup>

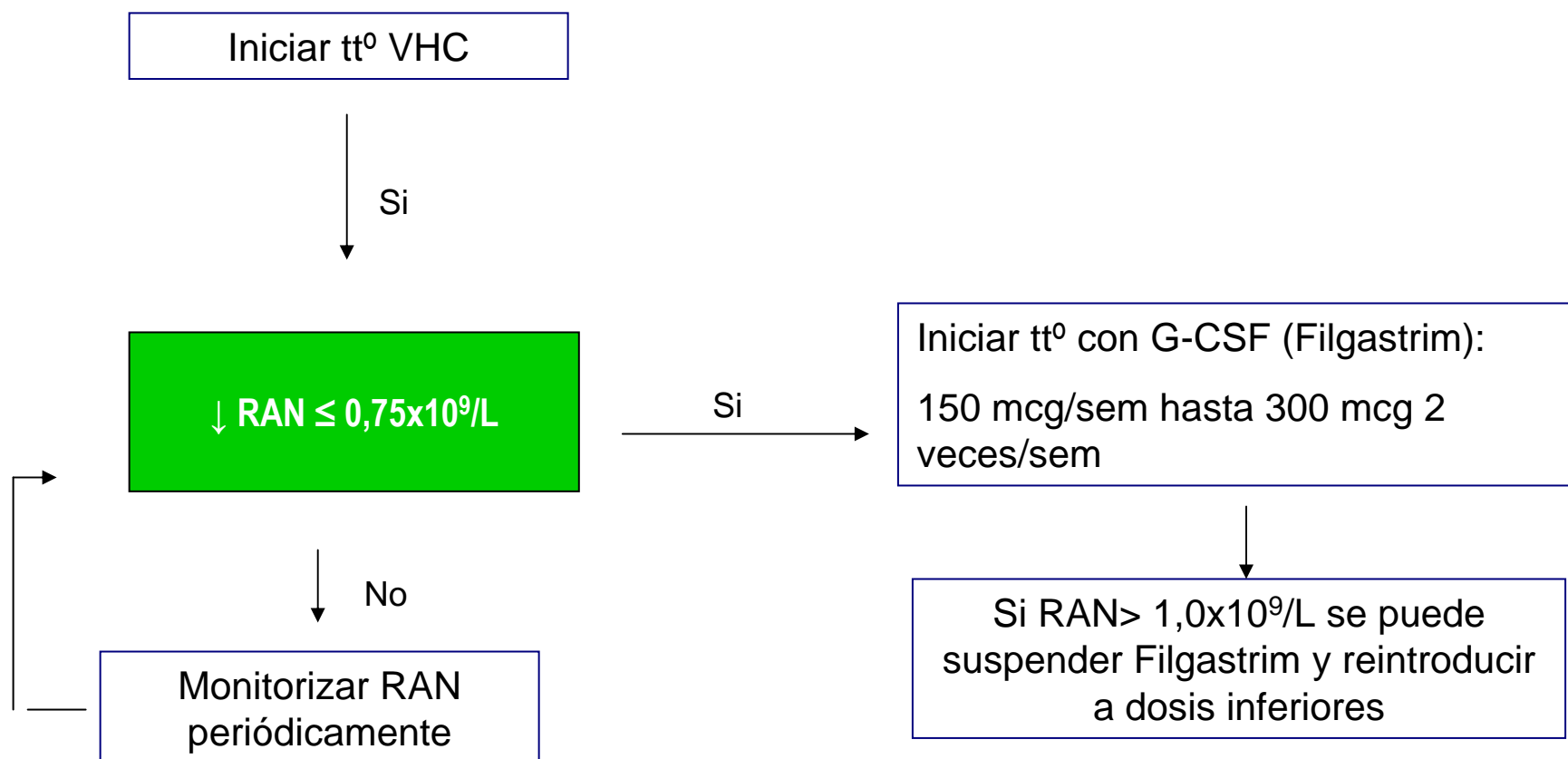
1. Antonini MG et al. *Infection* 2008; 36: 250-255
2. Koskinas J et al. *J Med Virol* 2009; 81: 848-852
3. *Younossi ZM et al. J Viral Hepat* 2008; 15: 370-378

# NEUTROPENIA. Estrategias de Manejo

## 1. Reducción de la dosis PEG-Interferón

RAN	PEG-IFN alfa-2a	PEG-IFN alfa-2b
< 0,75x10 <sup>9</sup> /L	135 mcg/sem	Reducir 50%
< 0,5x10 <sup>9</sup> /L	Stop hasta 1,0x10 <sup>9</sup> /L y reiniciar con 90 mcg/sem	Parar tratamiento

## 2. Algoritmo utilización FILGASTRIM



# NEUTROPENIA. Riesgos uso FILGASTRIM

<b><u>Frecuencia</u></b>	<b>Sistema corporal</b>	<b>Reacción adversa</b>
Muy frecuentes (> 10%)	Hematológico  Metabólico/Nutrición  Musculoesquelético Respiratorio	<b>Anemia</b> <b>Esplenomegalia</b> Descenso de la glucosa Fosfatasa alcalina elevada LDH elevada Hiperuricemia <b>Dolor musculoesquelético</b> <b>Epistaxis</b>
Frecuentes (1 - 10%)	SNC/SNP Gastrointestinal Hematológico Hígado Musculoesquelético Piel	<b>Cefalea</b> <b>Diarrea</b> Trombopenia Hepatomegalia Osteoporosis Alopecia Vasculitis cutánea Dolor en el lugar de la inyección Sarpullido
Poco frecuentes (<1%)	Hematológico Urinario	Trastornos esplénicos Hematuria Proteinuria



# NEUTROPENIA. Resultados uso FILGASTRIM

- Mantener las dosis óptimas de PEG-IFN
- Reducir el riesgo de infecciones
- Mantener la misma probabilidad de RVS

# TROMBOCITOPENIA. Definición

- Recuento de plaquetas  $< 150.000/\mu\text{l}$ 
  - **Leve  $>75.000 < 150.000/\mu\text{l}$**  no interfiere procesos diagnósticos
  - **Moderada  $50.000-75.000/\mu\text{l}$**  se produce 13% pacientes cirróticos
  - **Severa  $< 50.000/\mu\text{l}$**  da lugar a mayor morbilidad, mayor complejidad en el manejo del paciente, 1% transfusiones, mayor riesgo sangrado biopsia hepática.

El 76% de los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan trombocitopenia.

Gianni EG. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1055-1065

# TROMBOCITOPENIA. Etiología

Etiología	Mecanismo
Hiperesplenismo	Aumento de la destrucción plaquetas
Disfunción inmune	Immunotrombocitopenia
	Formación complejos IgG+plaquetas
Descenso trombopoiesis	↓trombopoietina secundaria a cirrosis
	Aplasia medular de origen vírico

# TROMBOCITOPENIA.

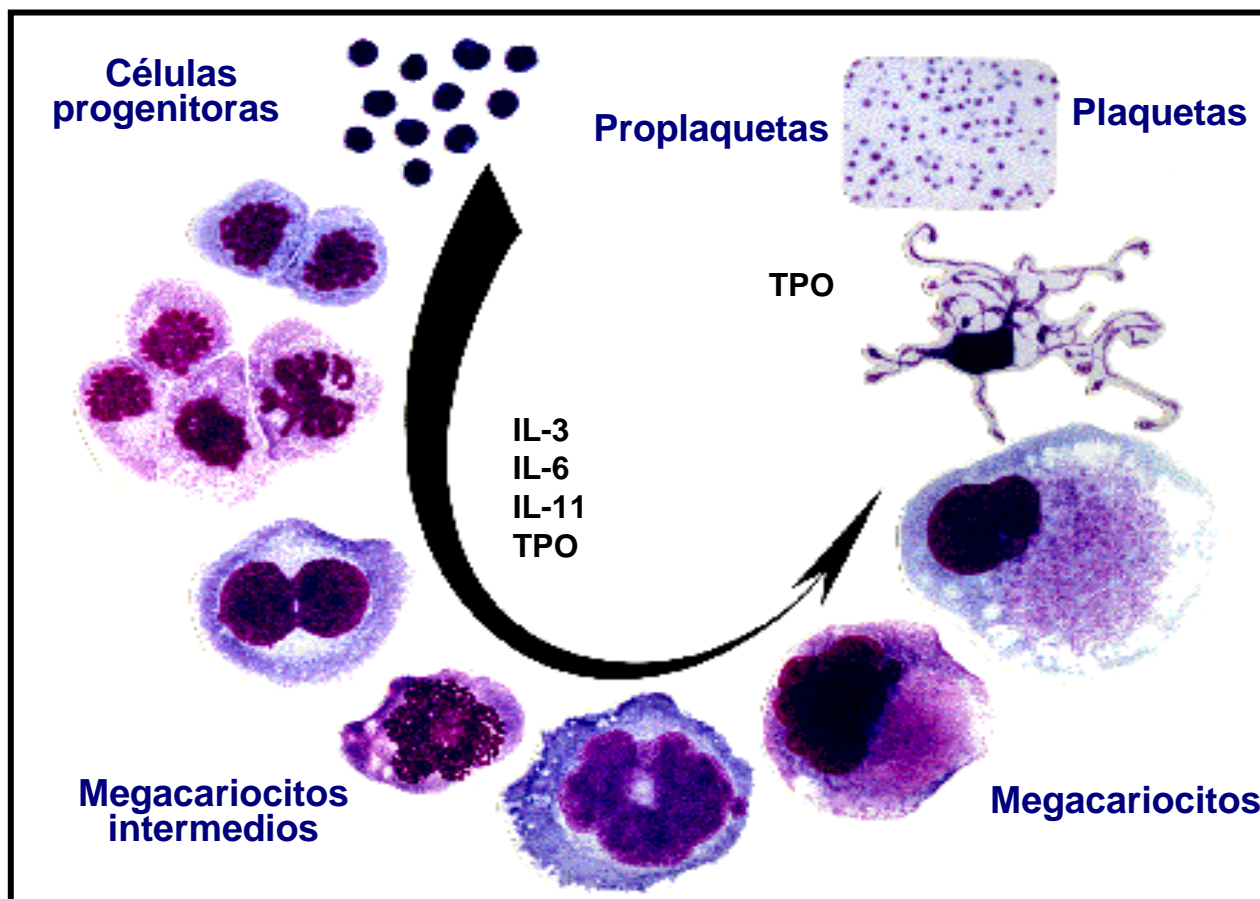
## Consecuencias

- Retrasar procedimientos invasivos hasta presentar plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . (*Rebulla P. Vox Sang 2000; 78(suppl): 179-182*)
- Reducciones de dosis PEG-IFN durante tratamiento de hepatitis C crónica. (*Dienstag JL et al. Gastroenterology 2006; 130: 231-264*)

# TROMBOCITOPENIA. Estrategias de manejo

1. Reducción dosis PEG-IFN
2. ESPLENECTOMIA total o parcial
3. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
4. Transfusión plaquetas
5. Análogos de la trombopoietina (TPO)
6. Citokinas trombopoiéticas
7. Agonistas de los receptores de TPO

# Papel de la trombopoietina (TPO)



## 5. Análogos de la trombopoietina (TPO)

- rhTPO, PEG-rHuMGDF y Promegapoeitin
- Administración SC
- Interrumpido el desarrollo clínico por la aparición de anticuerpos neutralizantes.

## 6. Citokinas trombopoiéticas

- IL-11 (Oprelvekin, Neumega®)
- Indicación FDA: profilaxis de la trombocitopenia post-quimioterapia mielosupresora en tumores sólidos.
- (+) maduración megacariocitos y la producción plaquetas.
- Admon SC 50µ/kg/día
- Ajustar a 25µ/kg/día si ClCr<30ml/mín
- E. adversos: edema, retención de fluidos, eventos cardiovasculares, mialgias, artralgias
- Elevado coste!!!



## 7. Agonistas de los receptores de TPO

Peptídicos	NO Peptídicos
Romiplostim (Nplate®)	Eltrombopag
GW-395058	Totrombopag (fase I)
PEG-TPOmp (fase I)	LGD-4665 (fase II)
	AKR-501 (fase II)

# ROMIPLOSTIM

- Nplate® aprobado por la FDA para PTI con elevado riesgo sangrado
- se une al receptor humano de la TPO activándolo.
- Se administra 1 inyección semanal 1µg/kg, adecuando dosis según respuesta
- E. Adversos:
  - **CEFALEA** leve-moderada
  - **TROMBOCITOPENIA** tras finalizar tratamiento
  - **DEPOSITOS DE RETICULINA** en médula ósea a dosis altas
  - **TROMBOSIS** se observó en voluntarios sanos y dentro de los estudios, a dosis altas, sin complicaciones y reversible

**De momento no se conoce si su desarrollo clínico va a seguir en enfermedad hepática.**

# ELTROMBOPAG

- Aprobado en USA como Promacta® para PTI con elevado riesgo sangrado
- Administración oral 50mg/día en ayunas
- Evitar administración junto cationes polivalentes
- Si IH ajustar a 25mg/día
- E. Adversos:
  - **HEPATOTOXICIDAD**
  - **DEPOSITOS DE RETICULINA** en médula ósea
  - **TROMBOCITOPENIA** tras finalizar tratamiento
  - **TROMBOSIS** y complicaciones tromboembólicas
  - **NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**
  - **CATARATAS**

Estudios fase III en pacientes con Hepatitis C  
Revolade® (Europa)

# Eltrombopag en trombocitopenia inducida por IFN. DISEÑO ESTUDIO

- Estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado placebo
- fase II de búsqueda de dosis. Pacientes enfermedad hepática compensada y hepatitis crónica por virus C y plaquetas entre 20.000 y 70.000cél/mm<sup>3</sup>
- Se excluyeron los pacientes coinfectados con VHB o VIH
- Durante 4 semanas los pacientes recibieron placebo o distintas dosis de eltrombopag: 30, 50 y 75mg
- Objetivo primario: obtención de recuento plaquetas >100.000 cél/mm<sup>3</sup> en la semana 4
- Si lo conseguían, los pacientes podían iniciar tratamiento antiviral, continuando con eltrombopag /placebo hasta semana 16.
- Semanalmente se realizan análisis bioquímicos, hematológicos y seguimiento de efectos adversos.

McHutchison JG et al. N Engl J Med 2007: 357: 2227-2236

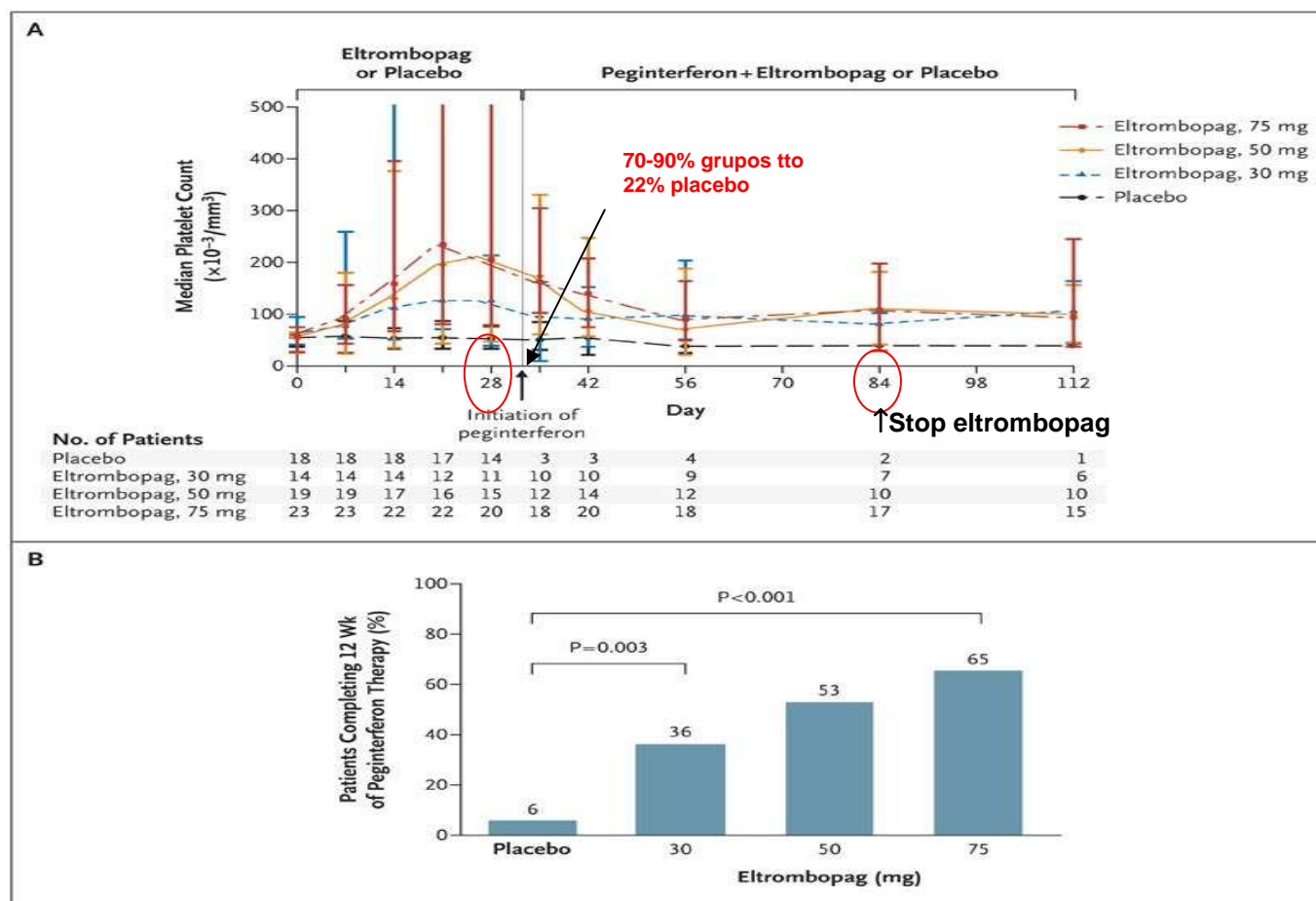
# Eltrombopag en trombocitopenia inducida por IFN. RESULTADOS

**Table 2. Median Platelet Counts at the End of the Initial Treatment Phase and the End of the Antiviral Treatment Phase.\***

Variable	Eltrombopag			Placebo (N=18)
	30 mg (N=14)	50 mg (N=19)	75 mg (N=23)	
<b>End of initial treatment phase</b>				
Platelet count				
No. of patients with data	11	16	22	14
Median — per mm <sup>3</sup>	125,000	212,000	204,000	53,000
Range — per mm <sup>3</sup>	40,000 to 214,000	47,000 to 599,000	78,000 to 527,000	34,000 to 74,000
Change from baseline				
No. of patients with data	12	16	22	14
Median — per mm <sup>3</sup>	74,000	152,000	151,000	-3,000
Range — per mm <sup>3</sup>	6,000 to 155,000	10,000 to 540,000	45,000 to 473,000	-22,000 to 13,000
≥100,000/mm <sup>3</sup> — no. of responders/total no. of patients who could be evaluated (%)	9/12 (75)	15/19 (79)	20/21 (95)	0/17
≥200,000/mm <sup>3</sup> — no. of responders/total no. of patients who could be evaluated (%)	3/12 (25)	9/19 (47)	11/21 (52)	0/17
<b>End of antiviral treatment phase</b>				
Platelet count				
No. of patients with data	2	7	8	1
Median — per mm <sup>3</sup>	106,000	100,000	92,000	39,000
Range — per mm <sup>3</sup>	43,000 to 164,000	46,000 to 156,000	38,000 to 245,000	39,000 to 39,000
Change from baseline — per mm <sup>3</sup>				
Median	31,000	54,000	31,000	-25,000
Range	-18,000 to 122,000	8000 to 97,000	-23,000 to 191,000	-25,000 to -25,000

\* Data were not available for some patients because of withdrawal from the study before week 4 or for other reasons. Patients who could be evaluated were those whose data were included in the last-observation-carried-forward analysis in the intention-to-treat population and excluded those with a platelet count of less than 20,000 per cubic millimeter or 70,000 or more per cubic milliliter at baseline or those for whom the platelet count was unknown during the antiviral treatment phase. The overall P value for the treatment effect at the end of the initial treatment phase was less than 0.001, as were the P values for the comparison of each eltrombopag group with the placebo group with respect to the percentages of patients with platelet counts of 100,000 or more per cubic millimeter at the end of the initial treatment phase.

# Eltrombopag en trombocitopenia inducida por IFN. RESULTADOS



# Efectos secundarios Eltrombopag

**Table 3. Most Common Adverse Events during the Initial Treatment Phase and the Antiviral Treatment Phase.\***

Event	Eltrombopag			Placebo (N = 18)
	30 mg (N = 14)	50 mg (N = 19)	75 mg (N = 23)	
<i>number of events (percent)</i>				
Initial treatment phase				
Any	11 (79)	10 (53)	13 (57)	10 (56)
Headache	5 (36)	3 (16)	4 (17)	3 (17)
Dry mouth	2 (14)	2 (11)	2 (9)	1 (6)
Upper abdominal pain	2 (14)	2 (11)	0	0
Nausea	1 (7)	2 (11)	1 (4)	0
Antiviral treatment phase				
Any	9 (64)	13 (68)	17 (74)	3 (17)
Influenza-like illness	4 (29)	5 (26)	8 (35)	1 (6)
Fatigue	4 (29)	5 (26)	5 (22)	1 (6)
Chills	0	6 (32)	2 (9)	1 (6)
Headache	3 (21)	3 (16)	3 (13)	0
Arthralgia	3 (21)	1 (5)	2 (9)	1 (6)
Depression	2 (14)	1 (5)	4 (17)	0
Myalgia	3 (21)	2 (11)	2 (9)	0
Nausea	3 (21)	3 (16)	1 (4)	0
Anemia	2 (14)	2 (11)	2 (9)	0
Pyrexia	1 (7)	3 (16)	2 (9)	0
Diarrhea	0	1 (5)	3 (13)	1 (6)
Irritability	2 (14)	0	1 (4)	1 (6)
Pruritus	1 (7)	2 (11)	0	1 (6)
Rash	0	3 (16)	1 (4)	0

\* The adverse events listed are those that occurred in more than 3% of patients in any group.

# RIESGOS DE LA TERAPIA TROMBOPOIETICA

- Anticuerpos frente PEG-rhuMGDF
- Trombosis
- Empeoramiento de la trombocitopenia por el aumento aclaramiento TPO (no observado con eltrombopag)
- Fibrosis médula ósea reversible, observada en modelos animales
- Miscelánea: (+) factores crecimiento tumoral, deplección médula ósea, inactivación citokinas, anticuerpos



# CONCLUSIONES

- EPO permite mejorar la Calidad de Vida y mantener tasas de adherencia al tratamiento antiviral adecuadas.
- La neutropenia tiene bajo significado clínico. El FILGASTRIM evitaría riesgo infecciones.
- ELTROMBOPAG, dada su eficacia en el tratamiento de la PTI, puede ser una opción segura sobretodo para los pacientes con enfermedad hepática avanzada que deban realizar tratamiento antiviral
- El abordaje de la citopenias permite mantener dosis óptimas de RBV e interferón para no comprometer la RVS.
- Faltan estudios que demuestren que el uso de EPO, FILGASTRIM o ELTROMBOPAG aumenten la RVS.