



TRATAMIENTO DEL EICH REFRACTARIO: a propósito de un caso

Ana Laorden Carrasco.
Residente de Farmacia Hospitalaria del HCUVA
Junio de 2020

Caso clínico

- Varón 51 años
- Antecedentes: sin alergias, HTA, DLP, fumador 1 paquete diario.
- Octubre 2016: LMC en fase crónica Ph+. BCR-ABL al diagnóstico: 16.702%
- Tratamiento con ITKs.

1ª L	Nov 2016	DASATINIB 100 mg/24h	Tolerancia aceptable. Pérdida de R al año
2ª L	Nov 2017	NILOTINIB 300 mg/12h	R excelente. Pérdida de R al año
	Nov 2018	NILOTINIB 400 mg/12h	
3ª L	Ene 2019: 3ªL	PONATINIB 100 mg/24h	Mala tolerancia. PROGRESIÓN a los 6 meses

Caso clínico

3 octubre 2019: aloTPH DNE incompatibilidad ABO (D/R A+/O+)

ACONDICIONAMIENTO: CyBuATG
Ciclofosfamida
Busulfan
Timoglobulina antitimocítica

PRÓFILAXIS EICH:
Ciclosporina A (desde el día -2)
Metotrexato (días 1, 3, 6, 11)
Ensayo clínico VEDOLIZUMAB (stop por toxicidad renal G2)

Caso clínico

25 de octubre 2019 (día +22): ALTA sin complicaciones



12 noviembre 2019 (día +40): ingreso por DIARREA

Colonoscopia (14/11/19): JUICIO DIAGNÓSTICO: **Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) ileocólica**

Biopsias de intestino delgado y colon (14/11/19): Diagnóstico: **colitis por citomegalovirus**

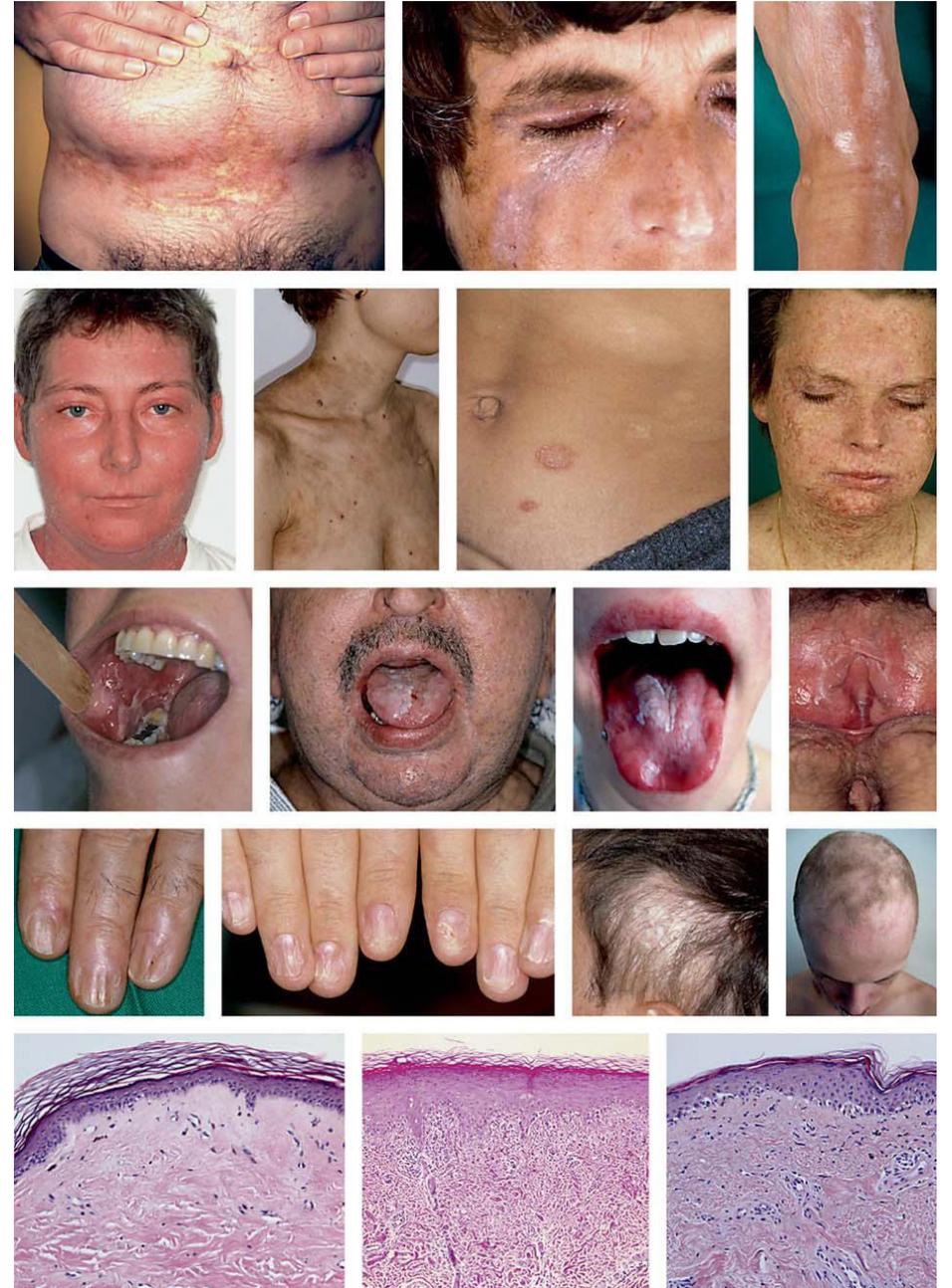


COMPLICACIONES

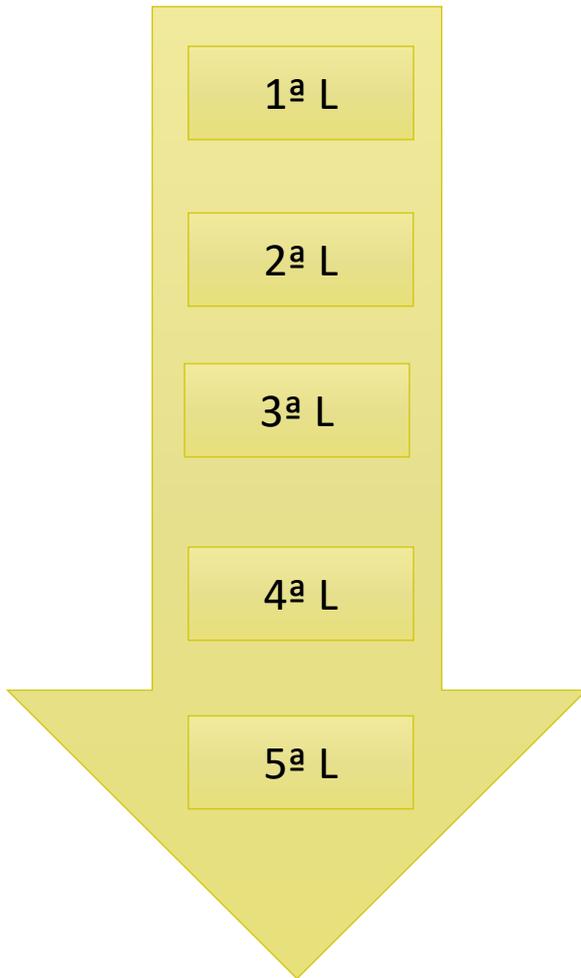
EICH

EICH agudo grado III en día +40 con afectación hepática e intestinal

La EICH es un trastorno multisistémico que se produce cuando las células inmunes trasplantadas de un donante no idéntico reconocen al receptor del trasplante como extraño, iniciando de este modo una reacción inmune que causa la enfermedad.



EICH (tratamiento)



Metilprednisolona 2mg/kg/día. Respuesta transitoria

FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA (6). Respuesta parcial/anemia y trombopenia severa

RUXOLITINIB 10 mg/12h (FFT)

Micofenolato iv 1000 mg/8h (FFT)

ETANERCEPT sc 0,4 mg/kg bisemanal (FFT)

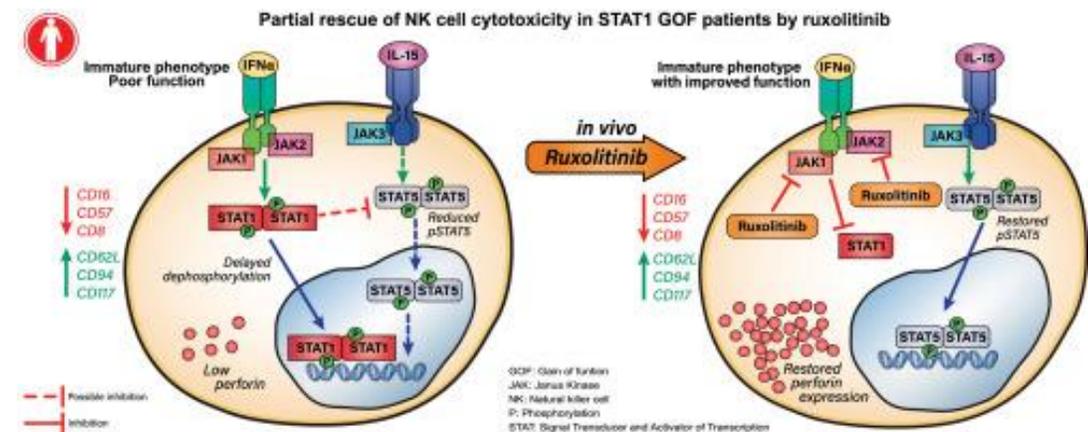
CÉLULAS MESENQUIMALES

Ruxolitinib en EICH

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK (JAK1 y JAK2) que median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune. Ruxolitinib reduce de la proliferación de las células T y la producción de citoquinas proinflamatorias

INDICACIONES APROBADAS:

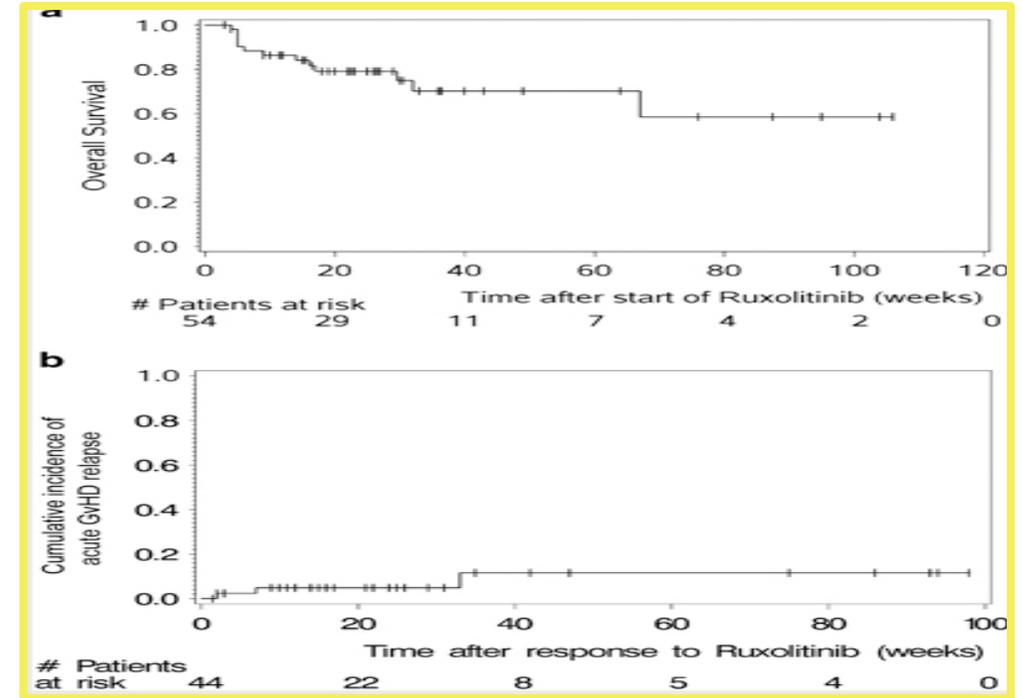
- **Tratamiento de la esplenomegalia** o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con **mielofibrosis** primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.
- Tratamiento de pacientes adultos con **policitemia vera** que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.



Ruxolitinib en EICH

EFICACIA

- Estudio retrospectivo
- 95 pacientes adultos. Mediana de edad 55 años (21-74)
- Ruxolitinib como rescate en EICH refractario a corticoides (54 agudo y 41 crónico)
- Número medio de terapias anteriores: 3



RESULTADOS

- **Tasa de respuesta global del 81,5%** (44/54) para EICHa incluyendo 25 respuestas completas (46,3%), y **85,4%** (35/41) para EICHc.
- **Mediana de tiempo hasta la respuesta: 3 semanas** (1-25) desde el inicio de Ruxolitinib.
- De los pacientes que respondieron a ruxolitinib, tasa de recaída del 6,8% (3/44) en EICHa y 5,7% (2/35) para EICHc.
- Supervivencia a los 6 meses del 79% en EICHa y 97,4% en EICHc.

Ruxolitinib en EICH

SEGURIDAD

- Citopenia 55,6% (30/54) EICHa y 17,1% (7/41) EICHc
- Reactivación de citomegalovirus 33,3% (18/54) EICHa y 14,6% (6/41) EICHc

COSTE

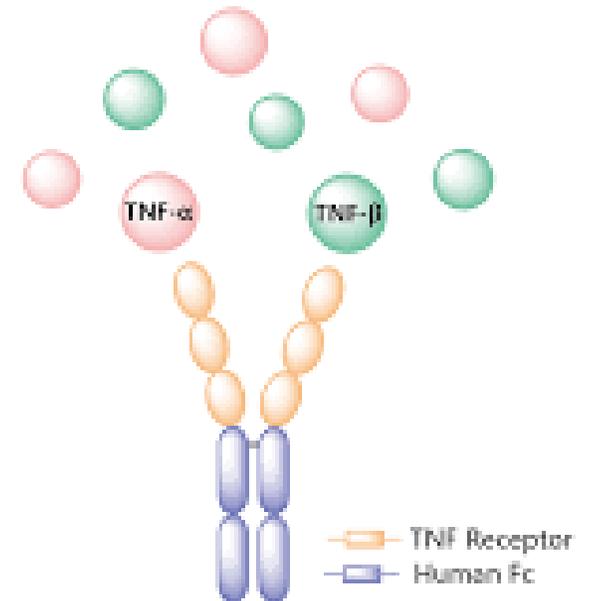
Superficie corporal: 1,84 m ²	Ruxolitinib	Rituximab (Truxima®)	Micofenolato de mofetilo
Precio unitario (PVL+IVA)	10 mg: 32 €	500 mg: 704 €	500 mg: 1 €
Posología	10 mg/12 h	375 mg/m ² semanales durante 4 semanas y luego 1 dosis al mes durante 4 meses (690 mg)	1000 mg/8 h
Coste tratamiento	64 €/día	972 €/dosis	6 €/día
Coste tratamiento 1 año	23.360 €	7.772 €	2.206 €

Etanercept en EICH

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). Es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina dominante en procesos de inflamación.

INDICACIONES APROBADAS:

- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil
- Artritis psoriásica
- Espondiloartritis axial
- Espondilitis anquilosante (EA)
- Espondiloartritis axial no radiográfica
- Psoriasis en placas
- Psoriasis pediátrica en placas



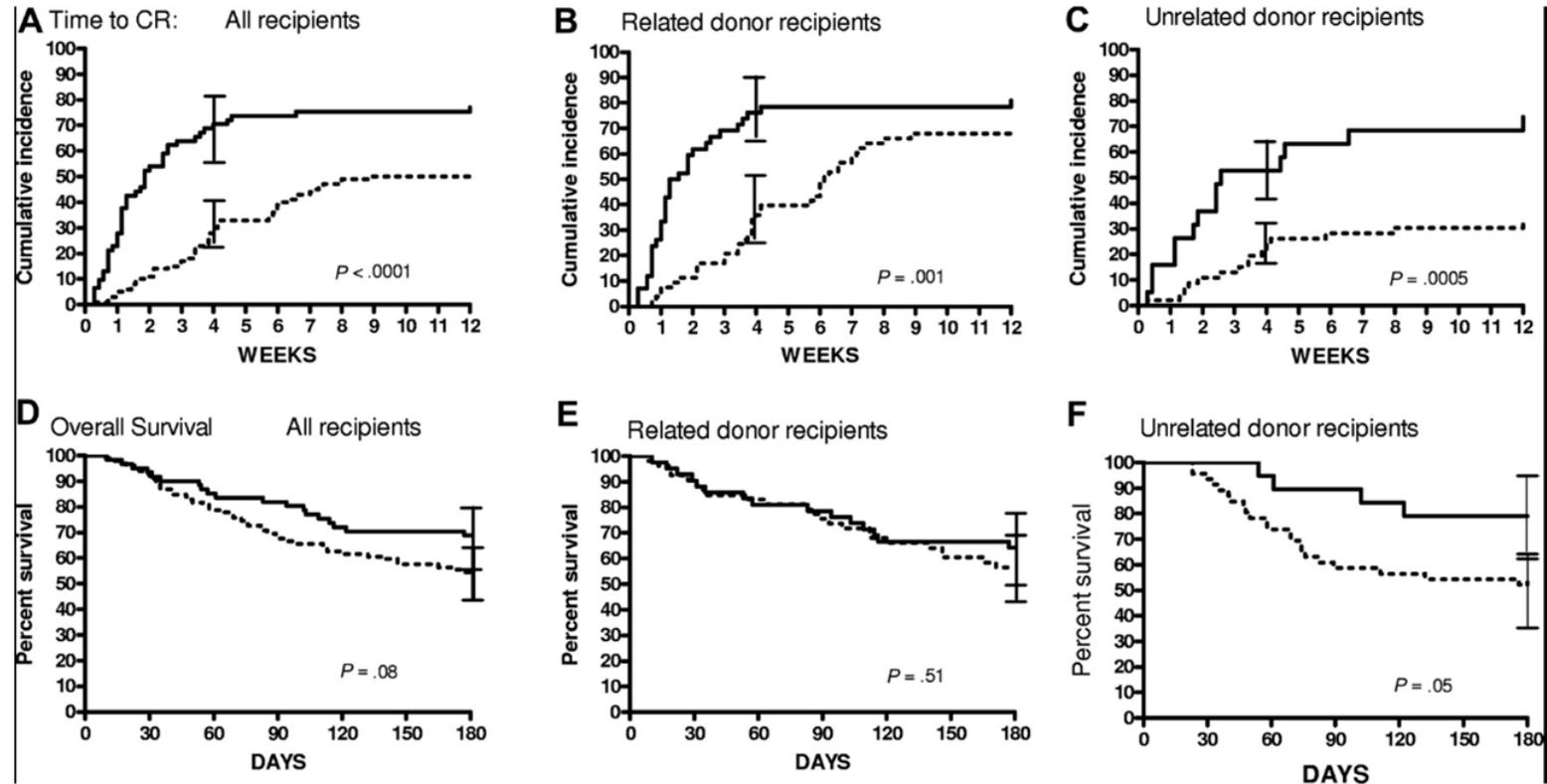
Etanercept en EICH

EFICACIA

- Ensayo fase II
- EICH de inicio reciente
- Metilprednisolona (2 mg/kg/día) + etanercept (0,4 mg/kg sc 2/sem)
- Control: solo corticoides

RESULTADOS

- Pacientes tratados con etanercept **más probabilidades de lograr respuesta completa (RC)** tras 28 días que los pacientes tratados con esteroides solos (**69%** frente a **33%**; $P < 0.001$).
- Esta diferencia se observó en receptores de HCT de donantes emparentados (**79%** frente a **39%**; $P = 0.001$) y en donantes no emparentados (**53%** frente a **26%**; $P < 0.001$).
- La **supervivencia** fue significativamente superior a **los 100 días** después del inicio del tratamiento en pacientes con etanercept (82 versus 66%).



Etanercept en EICH

EFICACIA

- Estudio prospectivo
- 21 pacientes (13 EICHa y 8 EICHc)
- 25 mg etanercept sc 2/sem durante 4sem seguido de 25mg/sem 4 sem.

RESULTADOS

- Tasa de **respuesta global 52%** (11 de 21). 46% (6) EICHa y 62% (5) EICHc.
- En EICHa: 4 RC y 2 RP
- En EICHc: 1RC y 4 RP
- Las respuestas clínicas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con EICHa intestinal refractario, con un 55% de los pacientes con RC y un 9% con RP.
- Catorce pacientes (67%) estaban vivos después de una mediana de seguimiento de 429 días (rango 71-1007 días) desde el inicio de etanercept.
- Siete pacientes fallecieron, 3 de infecciones, 2 de EICHa refractario y 2 de progresión de la enfermedad

Etenercept en EICH

SEGURIDAD

- Las tasas de infección durante los primeros 100 días de tratamiento para la infección bacteriana, viral o fúngica invasiva fueron similares para los dos grupos de tratamiento
- La reactivación del CMV ocurrió en el 48% de los pacientes, las infecciones bacterianas en el 14% de los pacientes y las infecciones por hongos en el 19% de los pacientes

COSTE

Etanercept biosimilar 25 mg jeringa	
Coste unidad	53,62 €/jeringa
Dosis	0,4 mg/kg (25 mg)
Coste tratamiento completo (4 semanas)	429 €

Otras complicaciones

Colitis por CMV

Hipogammaglobulinemia

Anemia y trombopenia severa

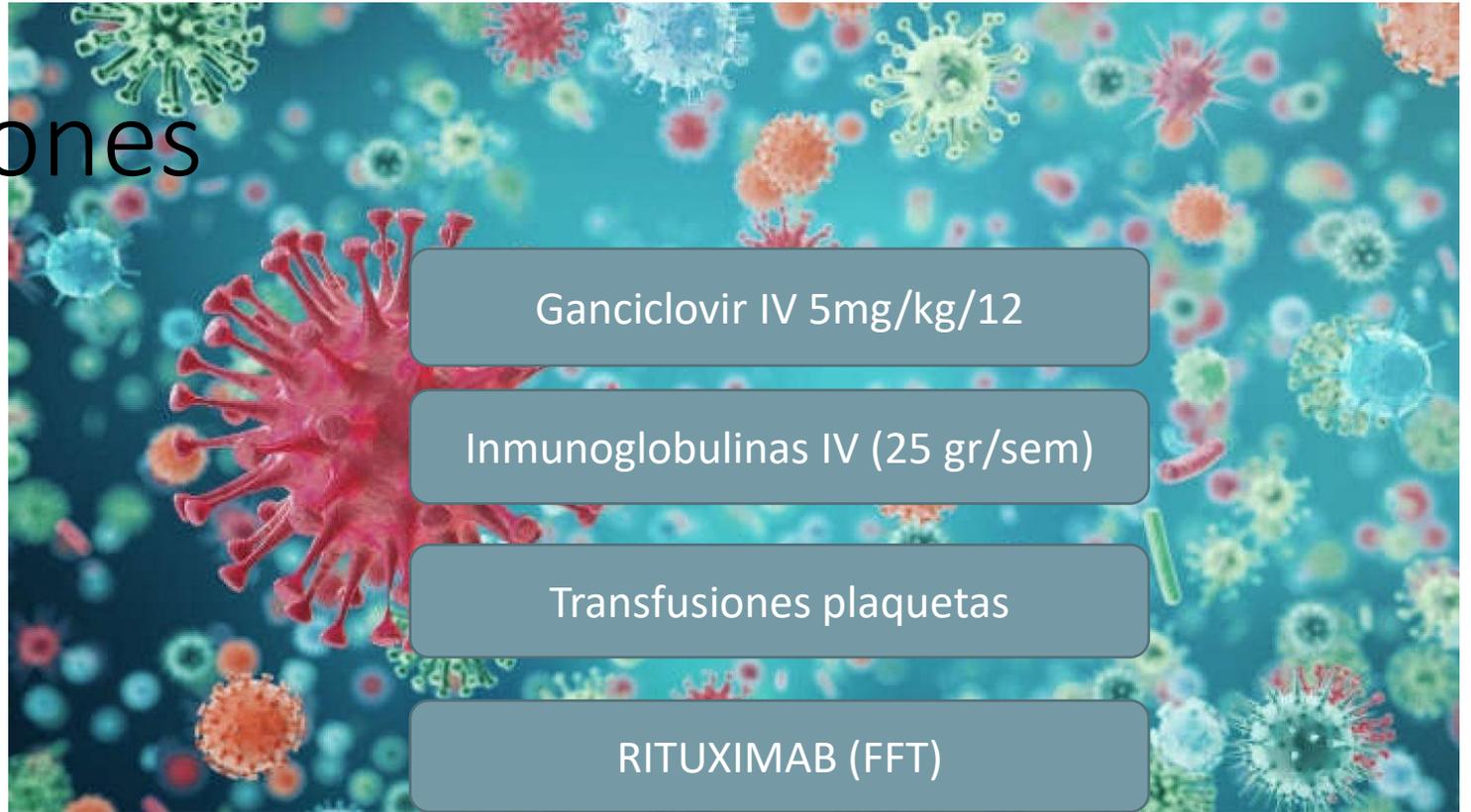
Reactivación VEB

Ganciclovir IV 5mg/kg/12

Inmunoglobulinas IV (25 gr/sem)

Transfusiones plaquetas

RITUXIMAB (FFT)



SERVICIOS DE ANÁLISIS CLÍNICOS, HEMATOLOGÍA, INMUNOLOGÍA, MEDICINA NUCLEAR Y ALERGIA

Paciente:

Número: 11918919

ENZIMAS

GOT (AST)	**	20316	U/L	5 - 40
GPT (ALT)	**	5772	U/L	5 - 41
Fosfatasa alcalina	**	478	UI/L	40 - 130
LDH	**	32207	U/L	135 - 225

Exitus 22/01/2020
(+108)

Gracias

