

**ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΛΗΝ
ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ
Θεραπευτικές Εξελίξεις**

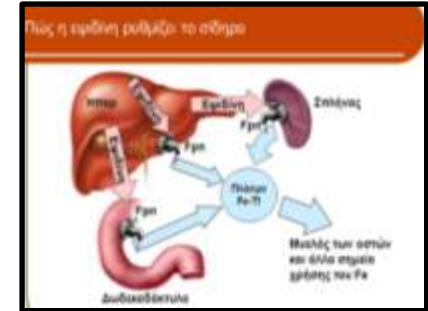
Δ. Σ. ΜΠΑΡΜΠΑΡΟΥΣΗ

ΑΙΚ. Θ. ΞΗΡΟΚΩΣΤΑ

31/03/2018

Αντιμετώπιση σιδηροπενίας με μία πρωινή δόση Fe κάθε 2η ημέρα

- Η σιδηροπενική αναιμία είναι το πιο συχνό αίτιο αναιμίας και αντιμετωπίζεται με χορήγηση Fe από το στόμα, σε δύο δόσεις ημερησίως
- Η απορρόφηση Fe ρυθμίζεται από την **εψιδίνη**



Σε υψηλά επίπεδα εψιδίνης μειώνεται



- Απορρόφηση
- Ανακύκλωση
- Απελευθέρωση Fe από τα μακροφάγα

Αντιμετώπιση σιδηροπενίας με μία πρωινή δόση Fe κάθε 2η ημέρα

1^η Μελέτη

Fe 60mg /day σε μία δόση για 14 ημέρες

Fe 60mg /day σε μία δόση κάθε 2^η ημέρα για 28 ημέρες

2^η Μελέτη

Fe 120mg /day σε μία δόση

Fe 120mg /day σε δύο δόσεις

Stoffel NU Lancet Haematol 2017;4:e524

Αντιμετώπιση σιδηροπενίας με μία πρωινή δόση Fe κάθε 2η ημέρα

Σε γυναίκες με σιδηροπενία
η χορήγηση Fe
σε μία πρωινή δόση κάθε 2^η ημέρα



- Μειώνει τα επίπεδα εψιδίνης
- Έχει μεγαλύτερη απορρόφηση Fe
- Λιγότερες παρενέργειες από το πεπτικό

Τα ευρήματα πρέπει να εκτιμηθούν και σε
γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία

Χορήγηση εμσιζουμάμπης σε ασθενείς με αιμορροφιλία A και ανασταλτή

Η Αιμορροφιλία A είναι κληρονομική αιμορραγική διαταραχή με αίμαρθρα και οφείλεται σε έλλειψη του FVIII

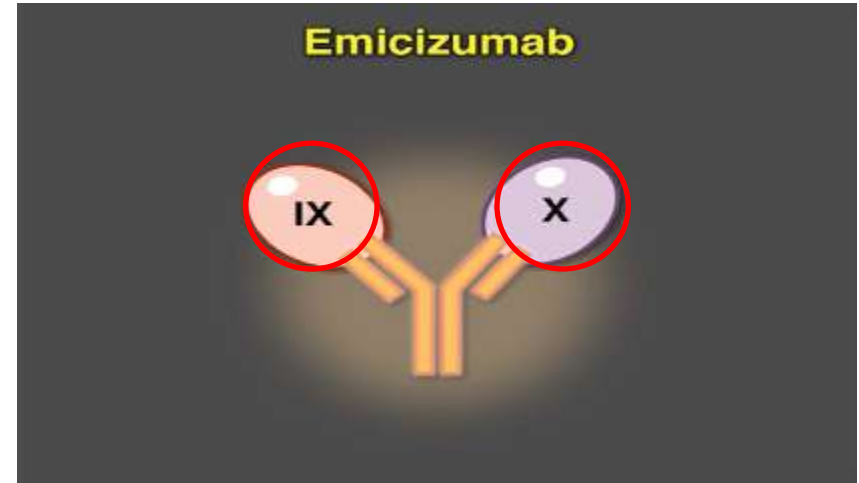
Αντιμετωπίζεται

- Με χορήγηση ανασυνδιασμένου παράγοντα FVIII, αλλά είναι συχνή η ανάπτυξη αντισωμάτων (30%)
- Η ανάπτυξη ανασταλτών μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και πρέπει να χορηγηθεί ανοσοκαταστολή
- Σε ασθενείς με αιμορροφιλία A και παρουσία ανασταλτή, χορηγείται FVIIa ή προθρομβινικό σύμπλεγμα για αντιμετώπιση της αιμορραγίας

Χορήγηση εμσιζουμάμπης σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α και ανασταλτή

Εμσιζουμάμπη

- μονοκλωνικό διφασικό αντίσωμα
- συνδέει τον FΙΧα και Fχα
- και αντικαθιστά την λειτουργία του FVΙΙΙ



Μελέτη HAVEN

Διεθνής ανοικτή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με

- Αιμορροφιλία Α και παρουσία ανασταλτή έναντι του FVΙΙΙ
- Που είχαν αντιμετωπισθεί με χορήγηση FVΙΙα ή προθρομβινικού συμπλέγματος

Χορήγηση εμσιζουμάμπης σε ασθενείς με αιμοροφιλία Α και ανασταλτή

Ασθενείς που δεν ήταν σε προφυλακτική χορήγηση παραγόντων

Ασθενείς ήταν σε προφυλακτική χορηγήση παραγόντων



Ομάδα Α
Προφυλακτική χορήγηση εμσιζουμάμπης ανά εβδομάδα

Ομάδα Β
Καμία προφύλαξη

Ομάδα C
Προφυλακτική χορήγηση εμσιζουμάμπης ανά εβδομάδα

Αιμορραγικά επεισόδια ανά έτος 2,9

Αιμορραγικά επεισόδια ανά έτος 23,3

Με χορήγηση εμσιζουμάμπης μείωση 87% των αιμορραγικών επεισοδίων

Με χορήγηση εμσιζουμάμπης μείωση 79% των αιμορραγικών επεισοδίων

Oldenburg J.NEGM 2017 , 809

Χορήγηση εμσιζουμάμπης σε ασθενείς με αιμοροφιλία A και ανασταλτή

Ασθενείς που δεν ήταν σε προφυλακτική χορήγηση παραγόντων

Ασθενείς ήταν σε προφυλακτική χορηγήση παραγόντων



Ομάδα A

Προφυλακτική χορήγηση εμσιζουμάμπης ανά εβδομάδα

Ομάδα B

Καμία προφύλαξη

Ομάδα C

Προφυλακτική χορήγηση εμσιζουμάμπης ανά εβδομάδα

Αιμορραγικά επεισόδια ανά έτος 2,9

Αιμορραγικά επεισόδια ανά έτος 23,3

Σε ασθενείς με αιμοροφιλία A και ανασταλτή, η προφυλακτική χορήγηση εμσιζουμάμπης μειώνει σημαντικά τα αιμορραγικά επεισόδια

Oldenburg J.NEGM 2017 , 809

Ινταρουσιζουμάμπη για αναστροφή της δράσης της νταμπικατράνης

Ινταρουσιζουμάμπη

Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της νταμπικατράνης, που συνδεέται με μεγάλη ειδικότητα και αναστρέφει την δράσης της εντός ολίγων λεπτών

RE-VERSE AD

Ανοικτή πολυκεντρική Μελέτη

Χορηγήθηκε Ινταρουσιζουμάμπη σε 500 ασθενείς, που ήταν σε αγωγή με νταμπικατράνη

- A. Εμφάνισαν αιμορραγία
- B. Έπρεπε να υποβληθούν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση

Pollack CV NEJM 2017 ;377:431

Ινταρουσιζουμάμπη για αναστροφή της δράσης της νταμπιγκατράνης

Μελέτη RE-VERSE AD



Ομάδα Α
301 ασθενείς που
εμφάνισαν αιμορραγία



Ομάδα Β
202 ασθενείς με
επείγουσα χειρουργική
επέμβαση

- > 75% των ασθενών λάμβαναν νταμπιγκατράνη για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω κολπικής μαρμαρυγής και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 78 έτη
- 97.5% των ασθενών υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση

Στόχος μελέτης

- Η αναστροφή της δράσης της νταμπιγκατράνης
- Η ασφάλεια χορήγησης ινταρουσιζουμάμπης

Pollack CV NEJM 2017 ;377:431

Ινταρουσιζουμάμπη για αναστροφή της δράσης της νταμπιγκατράνης

RE-VERSE AD

- Σε σχεδόν όλους τους ασθενείς ($\geq 96\%$) αναστροφή της δράσης της νταμπιγκατράνης εργαστηριακά
- Η αναστροφή ήταν γρήγορη και ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, την νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα της νταμπιγκατράνης
- Έλεγχος της αιμορραγίας, κατά μέσο όρο σε 2.5 ώρες, στους περισσότερους ασθενείς
- Χειρουργική παρέμβαση εφικτή κατά μέσο όρο σε 1.6 ώρες σε 197/202 ασθενείς

IDARUCIZUMAB = I DARE YOU CIZUMAB

Σε επείγουσες καταστάσεις, η ινταρουσιζουμάμπη αναστρέφει ταχέως, με ασφάλεια και διάρκεια την δράση της νταμπιγκατράνης

Pollack CV NEJM 2017 ;377:431

Ριβαροξαμπάνη ή ασπιρίνη για προφύλαξη από VTE επί μακρό χρονικό διάστημα

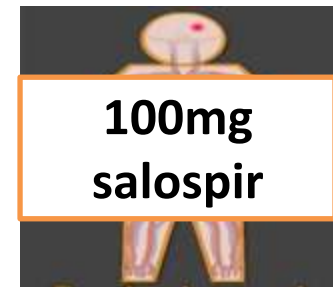
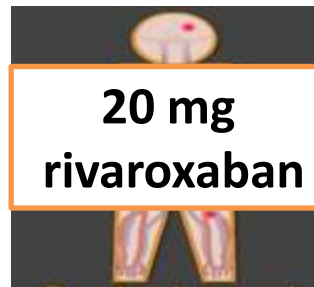
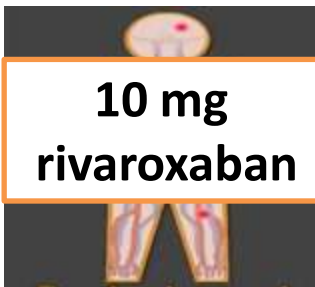
Αντιμετώπιση της VTE

- Σήμερα για την αντιμετώπιση της VTE, προτείνεται η χορήγηση των νέων από του στόματος αντιπηκτικών, όπως η ριβαροξαμπάνη, έναντι της βαρφαρίνης
- Η αντιπηκτική αγωγή χορηγείται για ≥ 3 τουλάχιστον μήνες
- Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας
- Δεν είναι γνωστό αν η μακροχρόνια προφύλαξη είναι ασφαλής και αποτελεσματική

Ριβαροξαμπάνη ή ασπιρίνη για προφύλαξη από VTE επί μακρό χρονικό διάστημα

EINSTEIN CHOICE

3396 ασθενείς με VTE που είχαν ήδη συμπληρώσει 6-12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση για ακόμη 6-12 μήνες




Στόχοι της μελέτης

- Η αποτελεσματικότητα
- Και η ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης ριβαροξαμπάνης


Ριβαροξαμπάνη ή ασπιρίνη για προφύλαξη από VTE επί μακρό χρονικό διάστημα

EINSTEIN CHOICE

3396 ασθενείς με VTE που είχαν ήδη συμπληρώσει 6-12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση για ακόμη 6-12 μήνες




10 mg
rivaroxaban




Υποτροπή
VTE 1.2%

Αιμορραγία
0.4%



20 mg
rivaroxaban




Υποτροπή
VTE 1.5%

Αιμορραγία
0.5%



100mg
salospir



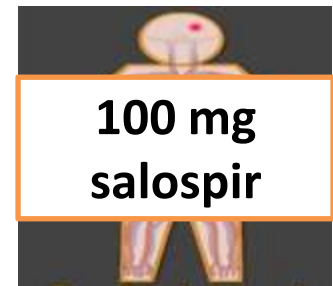
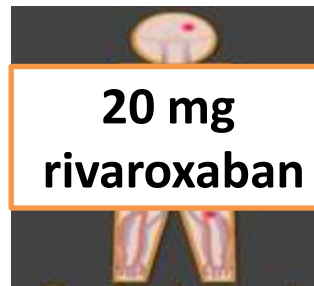
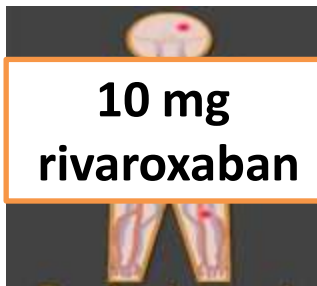
Υποτροπή
VTE 4.4%

Αιμορραγία
0.3%

Ριβαροξαμπάνη ή ασπιρίνη για προφύλαξη από VTE επί μακρό χρονικό διάστημα

EINSTEIN CHOICE

3396 ασθενείς με VTE που είχαν ήδη συμπληρώσει 6-12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής τυχαιοποιήθηκαν σε χορήγηση για ακόμη 6-12 μήνες



Η μακροχρόνια χορήγηση ριβαροξαμπάνης, σε προφυλακτική ή θεραπευτική δόση, σε ασθενείς με VTE είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη και χωρίς να αυξάνεται ο αιμορραγικός κίνδυνος

Εντοξαμπάνη για την θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με καρκίνο

- Η ΧΜΒΗ αποτελεί θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της VTE σε ασθενείς με καρκίνο
- Δεν είναι γνωστό αν η χορήγηση ΧΜΒΗ για διάστημα ≥ 6 μηνών είναι επωφελής
- Η αγωγή με ΧΜΒΗ απαιτεί καθημερινή χορήγηση ενέσων ΥΔ
- Τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOAS) χορηγούνται για αντιμετώπιση VTE, αλλά η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με καρκίνο δεν είναι γνωστή

Η εντοξαμπάνη είναι από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας anti-Χα

Raskob E. G .NEGM 2017 Dec ,

Εντοξαμπάνη για την θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με καρκίνο

Μελέτη Hokusai VTE

Ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας 1050 ασθενών με καρκίνο και VTE



ΧΜΒΗ για 5 ημέρες και
μετά εντοξαμπάνη 60 mg/day
από το στόμα για 6-12 μήνες



Δαλτεπαρίνη 200 IU/kg ΒΣ/day για ένα
μήνα
και μετά 150 IU/kg ΒΣ για 6-12 μήνες

Στόχοι μελέτης

- Υποτροπή της VTE
- Μείζων αιμορραγία
- Αποτελεσματικότητα σε διάστημα χορήγηση 6 -12 μηνών

Εντοξαμπάνη για την θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με καρκίνο

Μελέτη Hokusai VTE

Ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας 1050 ασθενών με καρκίνο και VTE



ΧΜΒΗ για 5 ημέρες και
μετά εντοξαμπάνη 60 mg/day
από το στόμα για 6-12 μήνες



Δαλτεπαρίνη 200 IU/kg ΒΣ/day για ένα
μήνα
και μετά 150 IU/kg ΒΣ για 6-12 μήνες

Σε ασθενείς με ΧΝΑ, με χαμηλό ΣΒ ≤ 60 Kg, ή σε συγχορήγηση
φαρμάκων αναστολέων Ρ γλυκοπρωτεΐνης,
η δόση της εντοξαμπάνης ήταν 30 mg /day

Εντοξαμπάνη για την θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με καρκίνο

Μελέτη Hokusai VTE

Ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας 1050 ασθενών με καρκίνο και VTE



ΧΜΒΗ για 5 ημέρες και
μετά εντοξαμπάνη 60 mg/day
από το στόμα για 6-12 μήνες



Δαλτεπαρίνη 200 IU/kg ΒΣ/day για ένα
μήνα
και μετά 150 IU/kg ΒΣ για 6-12 μήνες

- Αιμορραγία 6,9 %
- Υποτροπή VTE 7.9%
- Θάνατος 39.5%

- Αιμορραγία 4 %
- Υποτροπή VTE 11.3%
- Θάνατος 36.6%

Εντοξαμπάνη για την θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς με καρκίνο

Μελέτη Hokusai VTE

Ανοικτή, τυχαιοποιημένη, μη κατωτερότητας 1050 ασθενών με καρκίνο και VTE

Η χορήγηση εντοξαμπάνης σε ασθενείς με καρκίνο και VTE

- Δεν είναι κατώτερη της ΧΜΒΗ
 - Η υποτροπή της VTE είναι μικρότερη
 - Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος
-
- Στην ομάδα της εντοξαμπάνης , οι αιμορραγίες ήταν περισσότερες από το ανώτερο πεπτικό και ήταν σε ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού συστήματος
 - Η μελέτη ήταν ανοικτή και δεν είχε ομάδα ελέγχου, γιατί δεν θεωρήθηκε δόκιμη η χορήγηση ΥΔ εικονικού φαρμάκου για 6-12 μήνες

Γκριζαλινουμάμπη για πρόληψη κρίσεων δρεπανοκυτταρικής νόσου

Η δρεπανοκυτταρική νόσος χαρακτηρίζεται

- Την παρουσία Hb S
- Χρόνια αιμόλυση
- Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις

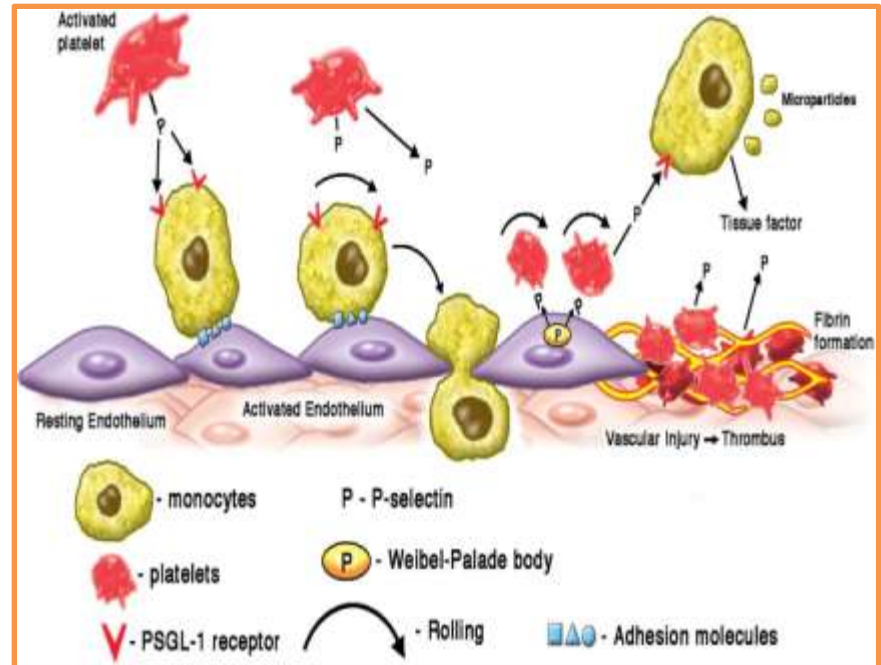
Η απόφραξη των αγγείων προκαλείται

- Από την προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων
- Και των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο

**Η διαδικασία ξεκινά
την P-selectin**

Γκριζαλινουμάμπη για πρόληψη κρίσεων δρεπανοκυτταρικής νόσου

- Η P-selectin, όταν τα κύτταρα είναι εν ηρεμία είναι αποθηκευμένη στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Σε καταστάσεις φλεγμονής υπάρχει αυξημένη έκκριση P-selectin



Η αυξημένη έκκριση της P-selectin συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια των κρίσεων της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Γκριζαλινουμάμπη για πρόληψη κρίσεων δρεπανοκυτταρικής νόσου

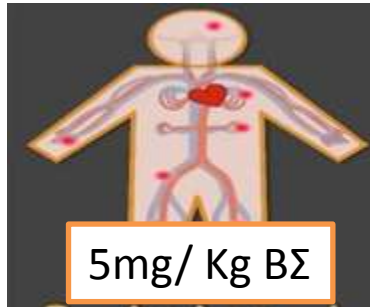
**Η γκριζαλινουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της
P-selectin και μπλοκάρει την σύνδεση της με
την P-selectin glycoprotein ligand 1**

Μελέτη SUSTAIN

**Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή με ομάδα ελέγχου
με στόχο να εκτιμηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα
της γκριζαλινουμάμπης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο
σε διάστημα αγωγής 52 εβδομάδων**

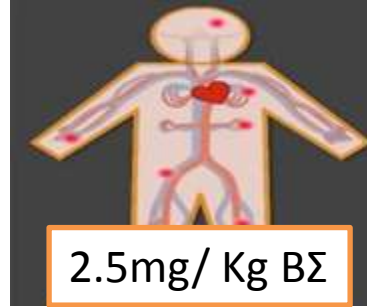
Γκριζαλινουμάμπη για πρόληψη κρίσεων δρεπανοκυτταρικής νόσου

Μελέτη SUSTAIN 198 ασθενείς



5mg/ Kg ΒΣ

Υψηλή δόση
γριζαλινουμάμπης



2.5mg/ Kg ΒΣ

Χαμηλή δόση
γριζαλινουμάμπης



Εικονικό φάρμακο

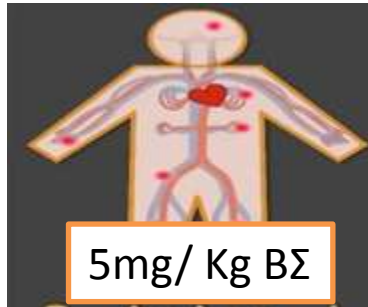
Η γριζαλινουμάμπη χορηγήθηκε

- IV δύο φορές ανά 15 ημέρες
- στην συνέχεια IV μία φορά ανά 4 εβδομάδες για 14 δόσεις

AtagaKI NEGM 2017 , 376;

Γκριζαλινουμάμπη για πρόληψη κρίσεων δρεπανοκυτταρικής νόσου

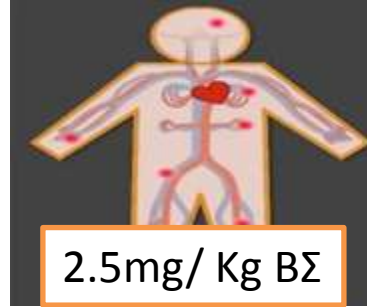
Μελέτη SUSTAIN 198 ασθενείς



5mg/ Kg ΒΣ

Υψηλή δόση
γριζαλινουμάμπης

Μέση συχνότητα
κρίσεων 1.63



2.5mg/ Kg ΒΣ

Χαμηλή δόση
γριζαλινουμάμπης

Μέση συχνότητα
κρίσεων 2.01



Εικονικό φάρμακο

Μέση συχνότητα
κρίσεων 2.98

Η χορήγηση γριζαλινουμάμπης μείωσε σημαντικά τις επώδυνες κρίσεις (κατά 45.3%) και με χαμηλή συχνότητα παρενεργειών, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο

Ataga KI NEGM 2017 , 376;

Ριτουξιμάμπη στην αντιμετώπιση της επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας

Η επίκτητη ΘΘΠ είναι κατάσταση απειλητική για την ζωή

Κλασική αντιμετώπιση

- Πλασμαφαιρέσεις
- Γλυκοκορτικοειδή

Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές ότι
η προφυλακτική χορήγηση ριτουξιμάμπης

- Μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής
- Μειώνει την ανθεκτική νόσο

Ριτουξιμάμπη στην αντιμετώπιση της επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας

- Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη από 2005 -2016
- 6 ειδικά κέντρα αντιμετώπισης της ΘΘΠ στην Αγγλία
- 45 ασθενείς με συνολικά 76 επεισόδια υποτροπής ΘΘΠ
εκτιμήθηκε προφυλακτική χορήγηση ριτουξιμάμπης, στην πρόληψη των υποτροπών της νόσου

- Εκτίμηση των επιπέδων ADAMS 13 ανά μήνα
- Σε επίπεδα ADAMS 13 <15% προφυλακτική χορήγηση ριτουξιμάμπης

Ριτουξιμάμπη στην αντιμετώπιση της επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας

Με την προφυλακτική χορήγηση ριτουξιμάμπης

- 80% των ασθενών : φυσιολογικά επίπεδα ADAMS 13 σε ένα μήνα
- Υποτροπή μόνο σε 3 ασθενείς σε διάστημα παρακολούθησης από 1-114 μήνες
- 50 % των ασθενών χρειάστηκε χορήγηση και 2^{ου} κύκλου αγωγής με ριτουξιμάμπη σε διάστημα παρακολούθησης 9-141 μήνες

Συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση ριτουξιμάμπης για πρόληψη της υποτροπής ΘΘΠ

Ριτουξιμάμπη στην αντιμετώπιση της επίκτητης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας

Σε ασθενείς με ΘΘΠ σε ύφεση συστήνεται
Μέτρηση ADAMS 13 ανά μήνα

ADAMS 13 \leq 15%

Προφυλακτική χορήγηση ριτουξιμάμπης

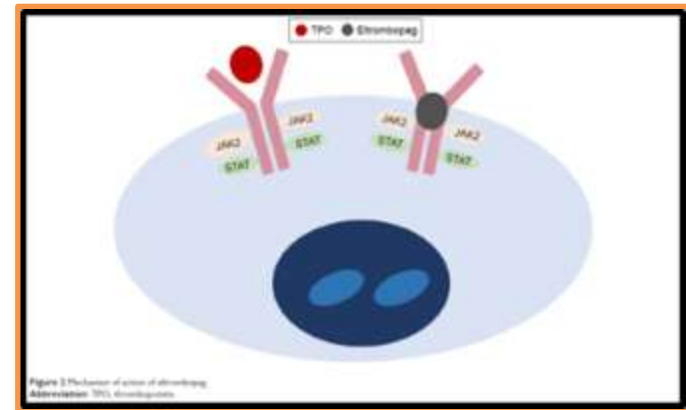
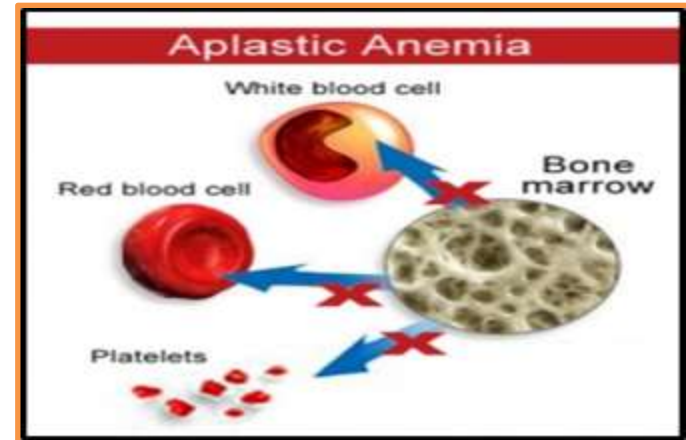
Μέτρηση ADAMS 13 ανά μήνα μέχρι την ανάκαμψη

Σε πλήρη ύφεση μέτρηση
ADAMS 13 ανά τρίμηνο

Σε μερική ύφεση μέτρηση
ADAMS 13 ανά μήνα

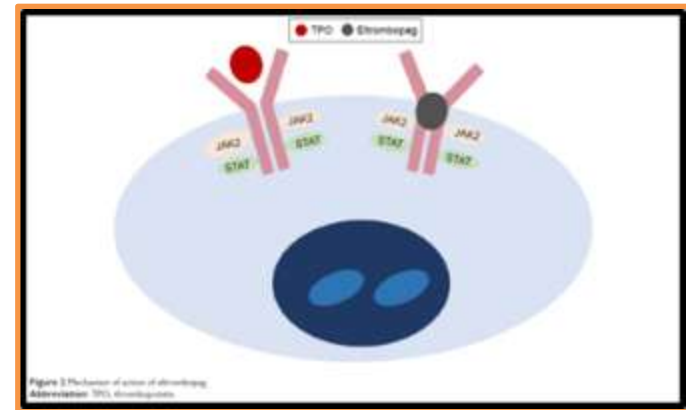
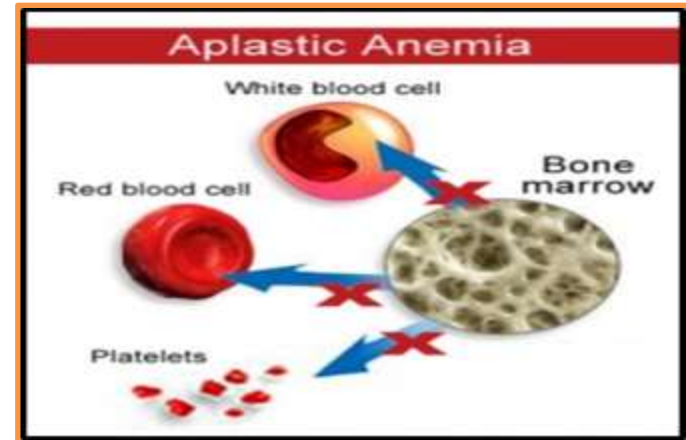
Ελτρομομπάγκη και ανοσοκατασταλτική αγωγή στην απλαστική αναιμία

- Η επίκτητη απλαστική αναιμία έχει υψηλή θνησιμότητα
- Η κλασική αντιμετώπιση της νόσου είναι
 - η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών
 - η ανοσοκατασταλτική αγωγή με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και κυκλοσπορίνη
- Η ελτρομομπάγκη είναι αγωνιστής του υποδοχέα της ερυθροποιητίνης και χορηγείται από το στόμα



Ελτρομομπάγκη και ανοσοκατασταλτική αγωγή στην απλαστική αναιμία

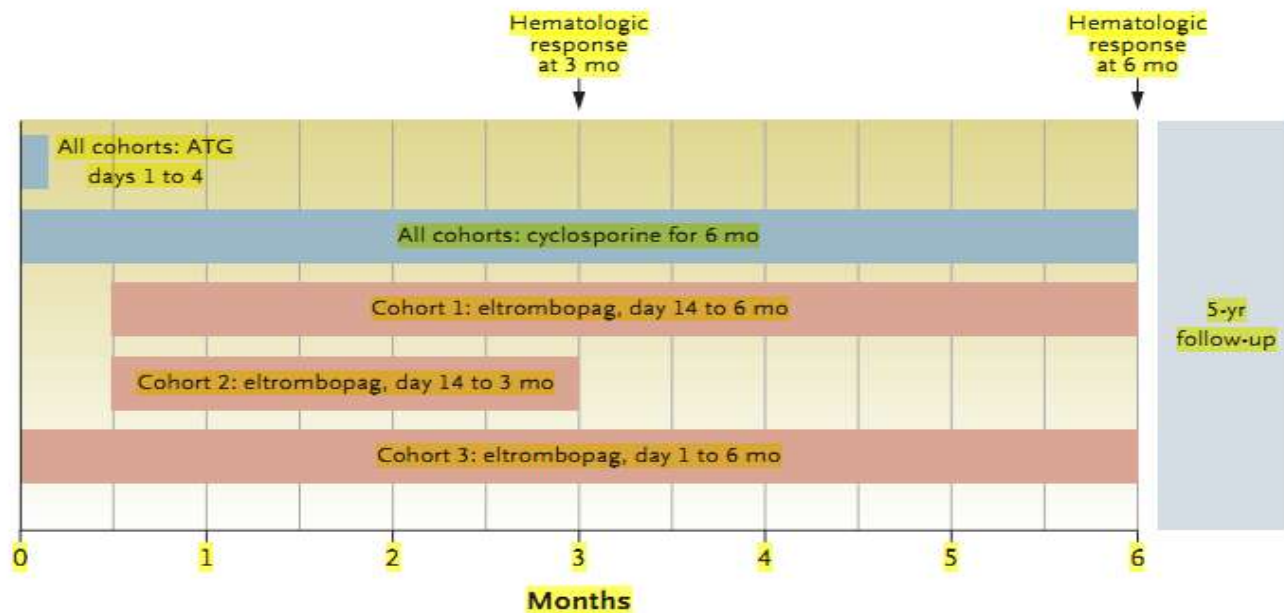
Σε παλαιότερη μελέτη η χορήγηση ελτρομομπάγκης σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στην ανοσοκατασταλτική αγωγή, είχε ως αποτέλεσμα αιματολογική ανταπόκριση στο 45% των ασθενών



Ελτρομομπάγκη και ανοσοκατασταλτική αγωγή στην απλαστική αναιμία

Προοπτική μελέτη φάσης 1-2

Σε 92 ασθενείς με επίκτητη απλαστική αναιμία χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την κλασική αγωγή, αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη – κυκλοσπορίνη και ελτρομομπάγκη



Cohort 1 : d14 έως και 6 μήνες
Cohort 2 : d14 έως και 3 μήνες
Cohort 3 : d1 έως και 6 μήνες

Townsley DM .NEGM 2017 , 376;1540

Ελτρομομπάγκη και ανοσοκατασταλτική αγωγή στην απλαστική αναιμία



**Ανοσοκαταστολή
και Ελτρομομπάγκη
για 6 μήνες**

CR :33 -58 %

OR: 80-90 %



Ανοσοκαταστολή

CR :10 %

OR: 66%

- Η πλήρης και η συνολική αιματολογική ανταπόκριση στους 6 μήνες ήταν μεγαλύτερη σε όλες τις ομάδες της ελτρομομπάγκης σε σύγκριση με ιστορικά control
- Η ομάδα 3, με χορήγηση ελτρομομπάγκης από την 1^η ημέρα είχε την μεγαλύτερη CR (58%) και την καλύτερη συνολική αιματολογική ανταπόκριση (σχεδόν 94%)

Ελτρομομπάγκη και ανοσοκατασταλτική αγωγή στην απλαστική αναιμία



**Ανοσοκαταστολή
και Ελτρομομπάγκη
για 6 μήνες**

CR :33 -58 %

OR: 80-90 %



Ανοσοκαταστολή

CR :10 %

OR: 66%

Η προσθήκη της ελτρομομπάγκης στην κλασική ανοσοκατασταλτική αγωγή της απλαστικής αναιμίας , από την 1^η ημέρα της αγωγής έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αιματολογική ανταπόκριση στους 6 μήνες

Θεραπευτικές εξελίξεις 2018

