

Mieloma múltiple

I les seves opcions de tractament



Neus Pagès i Puigdemont

Núria Solé i Fabre

Farmacèutiques residents

Servei de Farmàcia

17 de desembre de 2013

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



Què veurem?

1. Cas clínic
2. Tractament MM
3. AutoTPH
4. Al·loTPH i complicacions
5. Conclusions



Cas clínic



Pacient de 59 anys, sense antecedents mèdics d'interès, que acut a urgències per quadre constitucional de 10 dies d'evolució amb lumbàlgia associada que no respon a analgèsics.

Exploració física:

Somnolència

Anorèxia

Poliúria

Polidípsia

BIOQUÍMICA SANG				
Sodi	141		mmol/L	(136 - 145)
Potassi	2,28	↓↓	mmol/L	(3,50 - 5,10)
Calci	4,71	↑↑	mmol/L	(2,15 - 2,55)
	18.84		mg/100mL	
Magnesi	0,65		mmol/L	(0,65 - 1,05)
Fosfat	1,49	↑	mmol/L	(0,87 - 1,45)
	4.61		mg/100mL	
Glucosa	5,1		mmol/L	(3,0 - 6,1)
	91.80		mg/100mL	
Urea	18,3	↑	mmol/L	(2,1 - 7,1)
	110		mg/100mL	
Creatinina	227	↑	µmol/L	(0 - 80)
	2.57		mg/100mL	
Urat	525	↑	µmol/L	(150 - 350)
	8.82		mg/100mL	
ALT (GPT)	43	↑	U/L	(0 - 31)
LDH	350	↑	U/L	(125 - 243)
Albúmina	33,4	↓	g/L	(34,0 - 48,0)
Proteïna C reactiva	113,1	↑	mg/L	(0,0 - 5,0)



Hemograma				
Hemoglobina	100	↓↓	g/L	(120 - 150)
Hematòcrit	0,30	↓	L/L	(0,35 - 0,45)
Hematies	3,35	↓	x10E12/L	(3,90 - 5,00)
VCM	88,4		fL	(80,0 - 98,0)
CCMH	338		g/L	(320 - 360)
HCM	29,9		pg	(27,0 - 32,0)
RDW	13,7		%	(12,0 - 15,0)
Plaquetes	255		x10E9/L	(140 - 350)
VPM	10,5		fL	(7,0 - 10,5)
Plaquetòcrit	0,33		%	
Leucòcits	17,25	↑	x10E9/L	(3,80 - 11,00)

Electroforesi de proteïnes:

- IgM disminuïda
- Cadenes kappa ↑
- Relació kappa/lambda ↑

Immunobioquímica orina:

- Proteïnúria Bence-Jones negativa

RX:

Lesions osteolítiques sacres i a nivell de fèmur.

MM oligosecretor de cadenes kappa

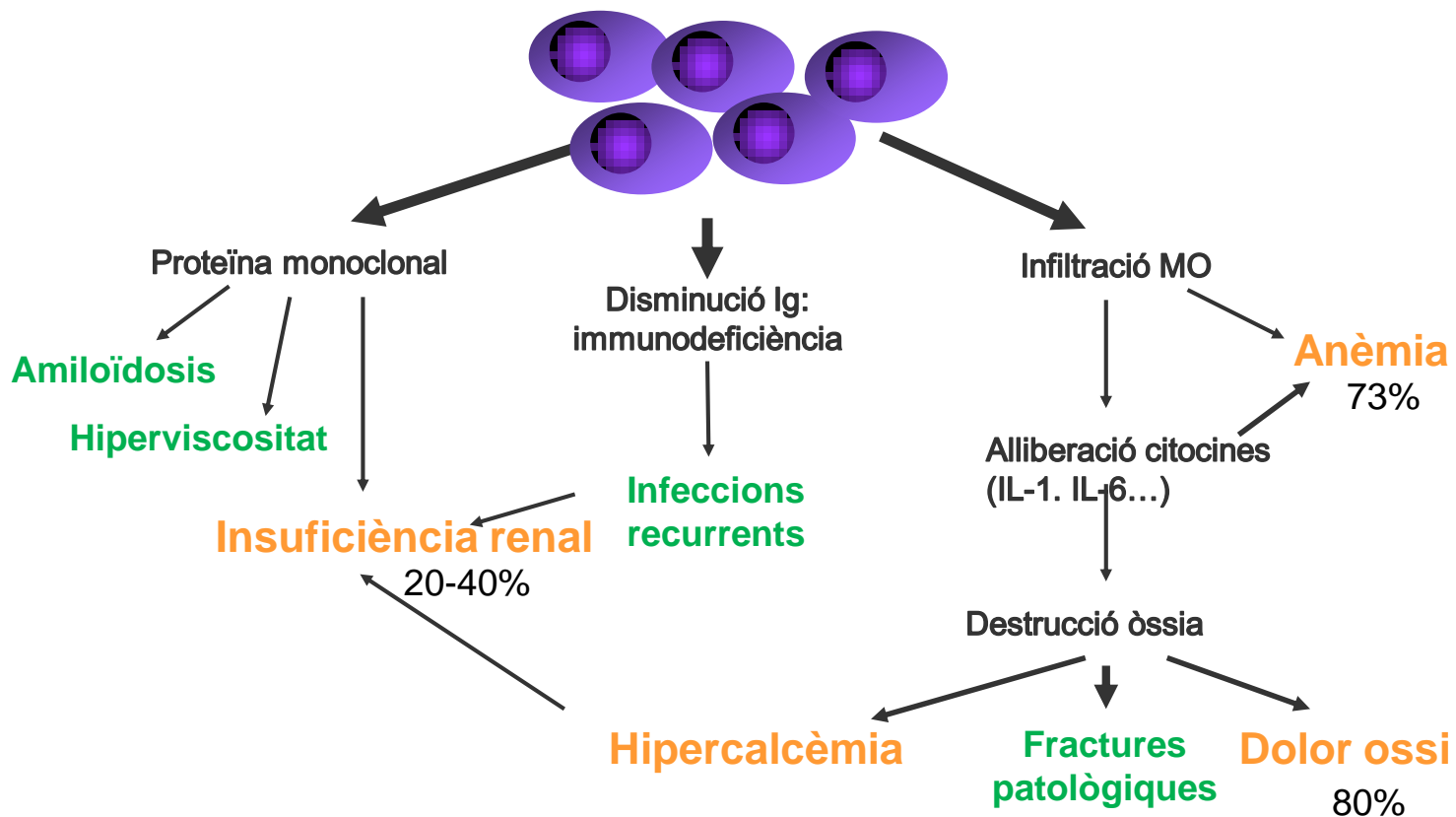
Mieloma múltiple



- El mieloma múltiple (MM) és una **neoplàsia hematològica** caracteritzada per la **proliferació clonal de cèl·lules plasmàtiques** malignes de moll d'os, **l'aparició d'una proteïna clonal** (Ig o proteïna M) **a la sang i/o l'orina, i la disfunció d'òrgans associats.**
- Representa **l'1% de totes les neoplàsies** i representa el **10%** de les **neoplàsies hematològiques.**
- Incidència anual ajustada en països occidentals: **5,6 casos/100.000 persones.**
- Afecta més a **homes** que dones
- Edat mitjana d'aparició: **72 anys**
- Sembla ser que es produeix després d'una fase asimptomàtica coneguda com a **GMSI** (gammapatia monoclonal de significat incert).

Manifestacions clíniques

CRAB → **c**alcium, **r**enal dysfunction, **a**nemia i **b**one disease



Tractament adjuvant

Malaltia òssia

- **Bifosfonats (pamidronat i zoledronat).** Indicats en tots els pacients en tractament pel MM (grau I)
- **RT.** Es poden utilitzar dosis baixes de RT (10-30 Gy) com a tractament pal·liatiu per dolor incontrolat, per prevenir fractures patològiques o compressió medul·lar.
- **Ortopèdia**
- **Vertebroplàstia**

Insuficiència renal

- **Hidratació**
- **Evitar: AINEs, contrastos IV**
- No és una contraindicació pel trasplant



Anèmia

- Anàlegs **eritropoietina**

Infeccions

- Immunoglobulines iv en infeccions amb risc vital
- Considerar **vacuna pneumococ i virus de la grip**
- Considerar **profilaxi *Pneumocystis*, herpes i infeccions fúngiques** si s'usa dexametasona a dosis altes
- Profilaxi herpes zoster en pacients tractats amb bortezomib

Hiperviscositat

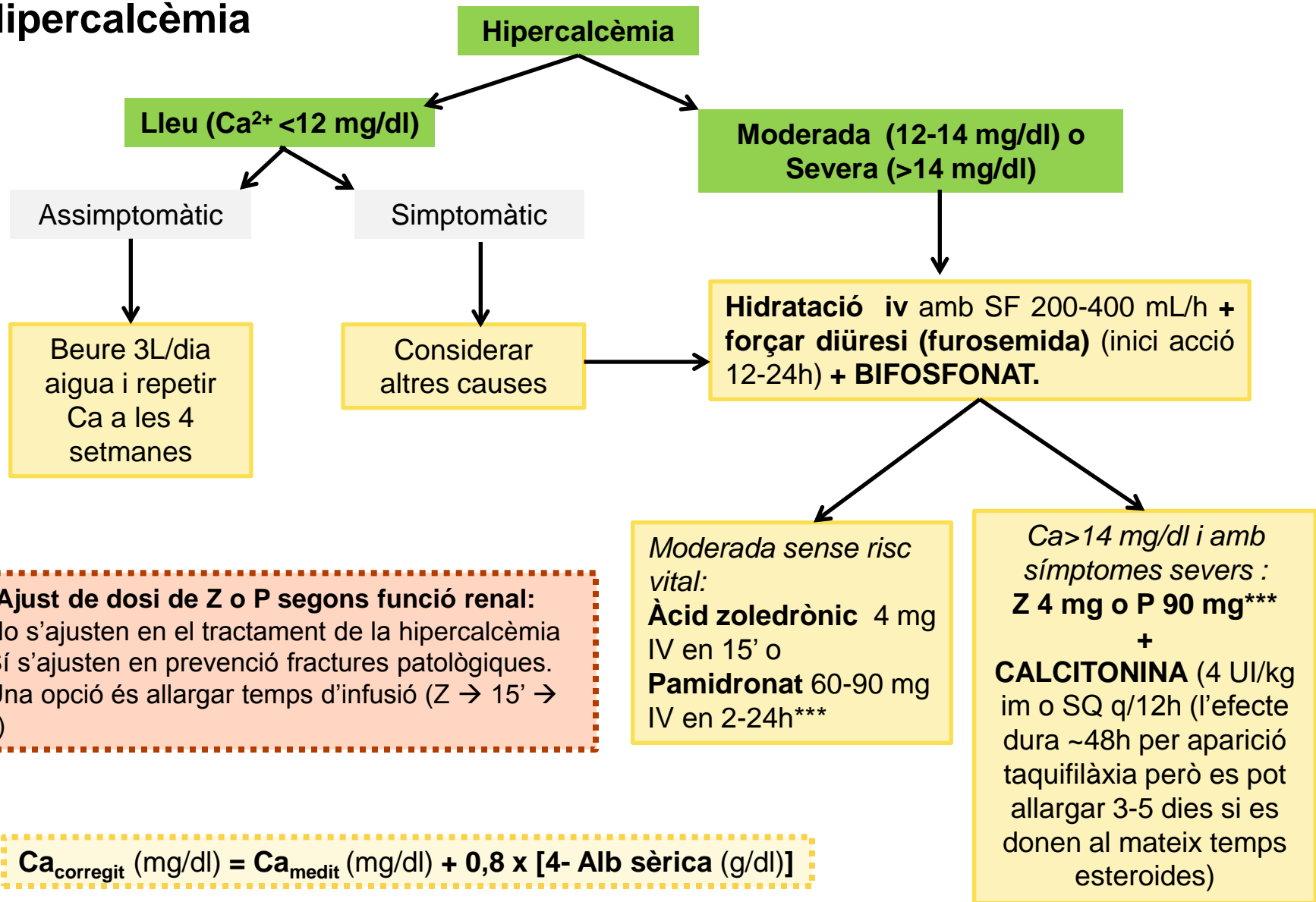
- **Plasmafèresi** (en casos simptomàtics)

Coagulació/trombosi

- **Anticoagulació** profilàctica en pacients en tractament amb règims basats en talidomida o tractament amb lenalidomida/dexametasona



Hipercalcèmia

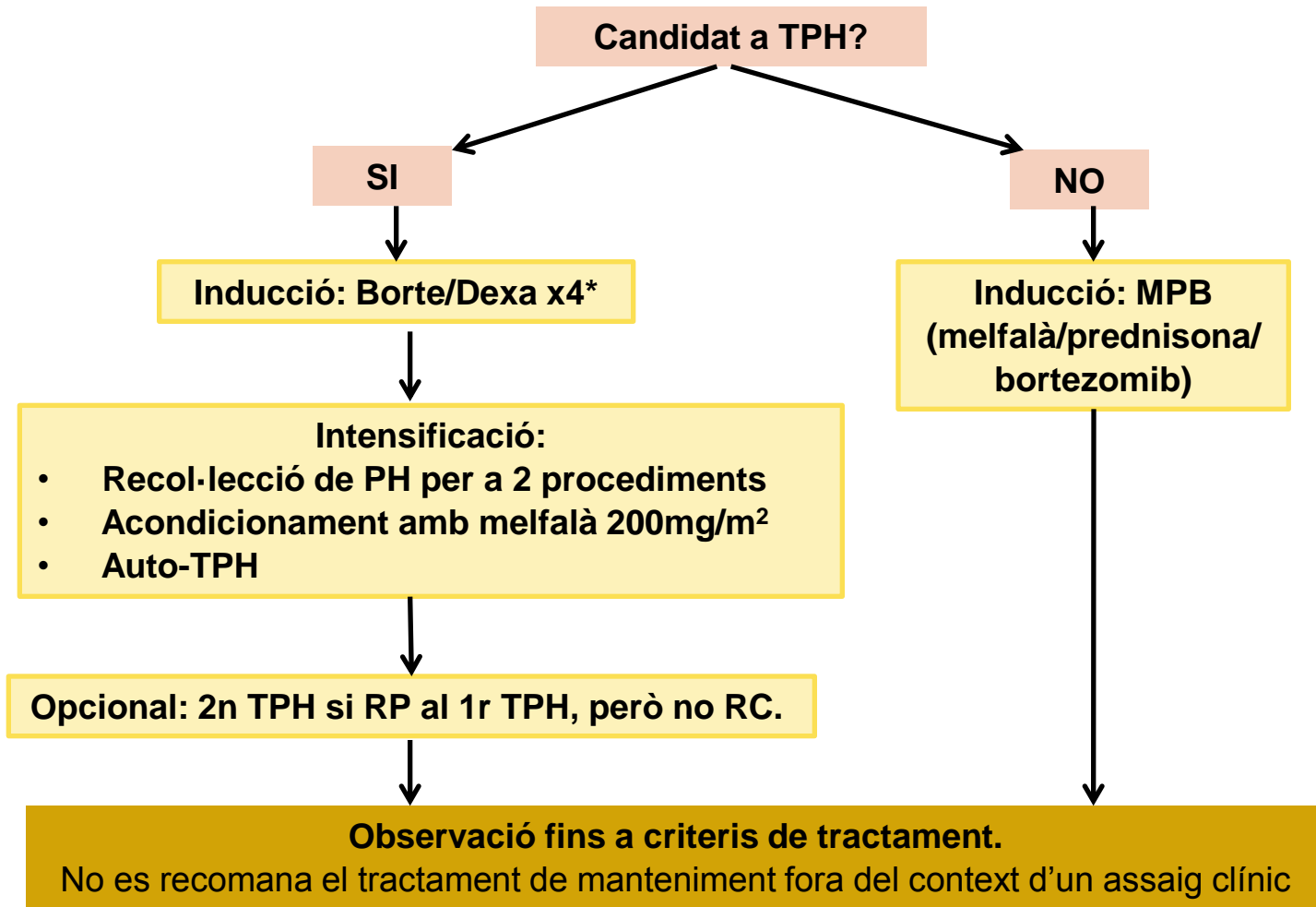


*** Ajust de dosi de Z o P segons funció renal:

- No s'ajusten en el tractament de la hipercalcèmia
- Sí s'ajusten en prevenció fractures patològiques.
- Una opció és allargar temps d'infusió (Z → 15' → 30')

$$Ca_{\text{corregit}} \text{ (mg/dl)} = Ca_{\text{medit}} \text{ (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Alb sèrica (g/dl)}]$$

Estratègia de tractament en MM simptomàtic



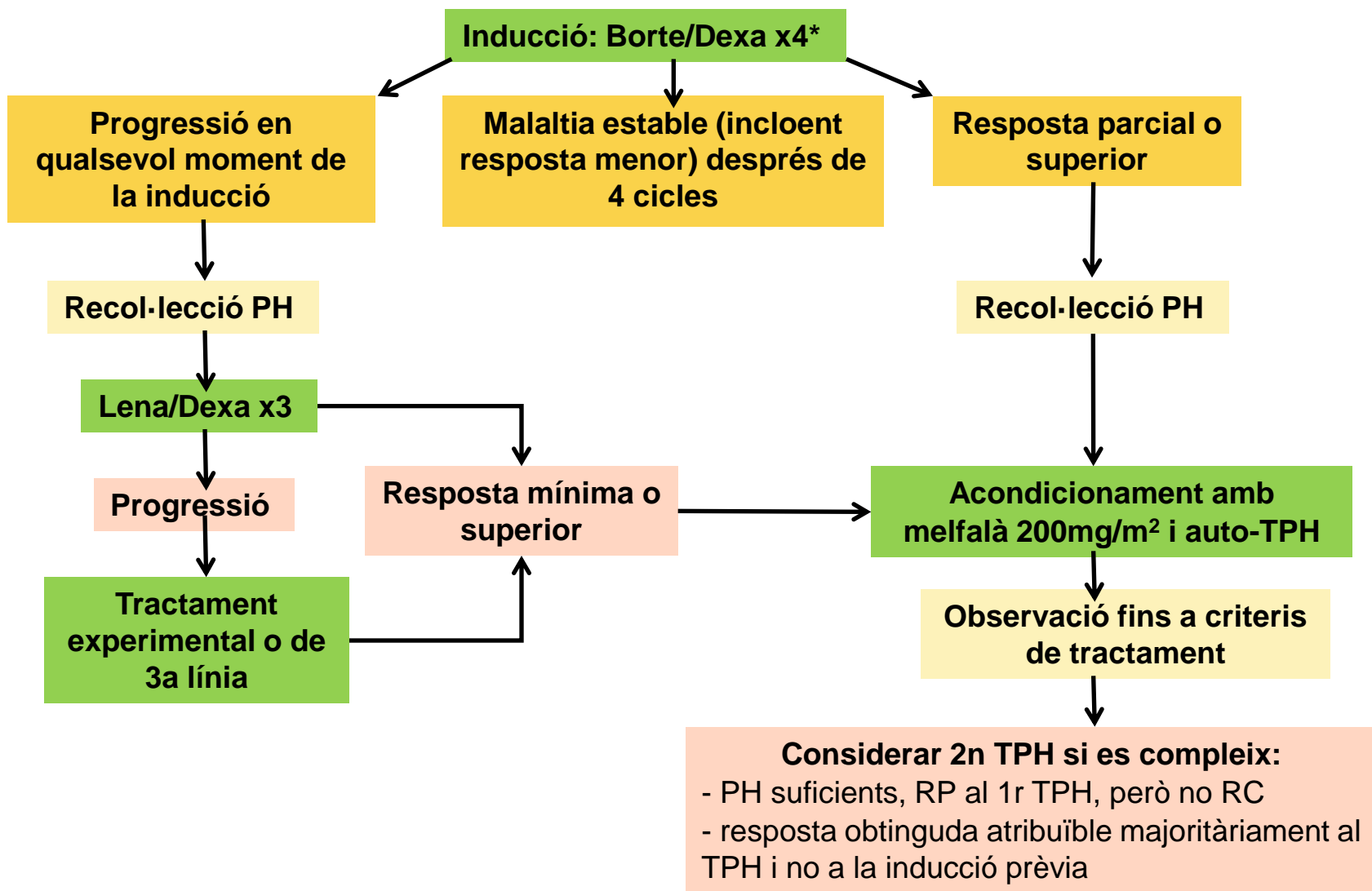


NCCN Guidelines Version 1.2014 Multiple Myeloma

	Preferred Regimens	Other Regimens
Primary Therapy for Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide⁴/dexamethasone • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide⁴/dexamethasone (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib⁶/lenalidomide⁴/dexamethasone • Dexamethasone (category 2B) • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) • Thalidomide/dexamethasone (category 2B)
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1) • Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1) • Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1) • Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (category 2B) • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) • Melphalan/prednisone (MP) • Thalidomide/dexamethasone (category 2B) • Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)
Maintenance Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Lenalidomide⁵ (category 1) • Thalidomide (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + prednisone (category 2B) • Bortezomib + thalidomide (category 2B) • Interferon (category 2B) • Steroids (category 2B) • Thalidomide + prednisone (category 2B)



MM en pacient candidat a auto-TPH





Primer tractament:

BORTEZOMIB-DXM x 6 cicles → RP

Monitoratge:

- ✓ Toxicitat hematològica
- ✓ Neuropatia perifèrica (disminueix amb l'adm sc)
- ✓ Funció renal/hepàtica
- ✓ Síndrome lisi tumoral

Segon tractament:

LENALIDOMIDA-DXM x 2 cicles → RP

Monitoratge:

- ✓ **Profilaxi antitrombòtica**
(amb antiagregants o anticoagulants)
- ✓ Toxicitat hematològica

Davant la falta de resposta en sessió clínica es decideix
realitzar un auto-TPH tan aviat com sigui possible

Tractament en malaltia refractària o en recaiguda



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2014 Multiple Myeloma

Salvage Therapy ⁷	Preferred Regimens	Other Regimens
	<ul style="list-style-type: none"> • Repeat primary induction therapy (if relapse at > 6 mo) • Bortezomib (category 1) • Bortezomib/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1) • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib⁸ • Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) • High-dose cyclophosphamide • Lenalidomide/dexamethasone⁹ (category 1) • Pomalidomide⁸/dexamethasone⁹ • Thalidomide/dexamethasone⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine • Bortezomib/vorinostat • Lenalidomide/bendamustine/dexamethasone



Trasplantament de progenitors hematopoiètics (TPH)

Procés pel qual s'estableix l'hematopoiesi normal i/o la limfopoiesi mitjançant la infusió ex vivo de cèl·lules pluripotents.

FONT IMMUNOLÒGICA de PH

Autogènic

- Cèl·lules del propi pacient

+ risc de recaiguda

Singènic

- Cèl·lules de bessó idèntic

Al·logènic

- DE
- DNE
- Sang cordó

+ complicacions
Risc de MECH



FONT ANATÒMICA de PH

Medul·la òssia

- Cèl·lules obtingudes per recol·lecció a la mèdul·la òssia.

Sang perifèrica

- Cèl·lules obtingudes via afèresi.

Sang cordó umbilical

- Cèl·lules obtingudes del cordó umbilical en el post-part.

INTENSITAT DEL RÈGIM D'ACONDICIONAMENT

MIELOABLATIU

- ❖ **Auto-TPH i alguns al·lo-TPH**
- ❖ **Erradicació de la clona maligna.**
- ❖ **Immunosupressió suficient per a permetre la implantació funcional i permanent.**
- ❖ **Necessitat de suport transfusional.**

NO MIELOABLATIU O D'INTENSITAT REDUÏDA

- ❖ **Al·lo-TPH**
- ❖ **Menys capacitat erradicadora.**
- ❖ **Intensa immunosupressió post-TPH.**
- ❖ **Mínima mortalitat relacionada amb el trasplantament.**



TPH autòleg

Objectiu: $8-10 \times 10^6$ CD34+ cels/Kg x 2 TPH

Mínim: 2×10^6 CD34+ cels/Kg

✓ Recol·lecció de sang perifèrica majoritàriament.

Melfalà
 $200\text{mg}/\text{m}^2$

Mobilització
dels PH des
de MO

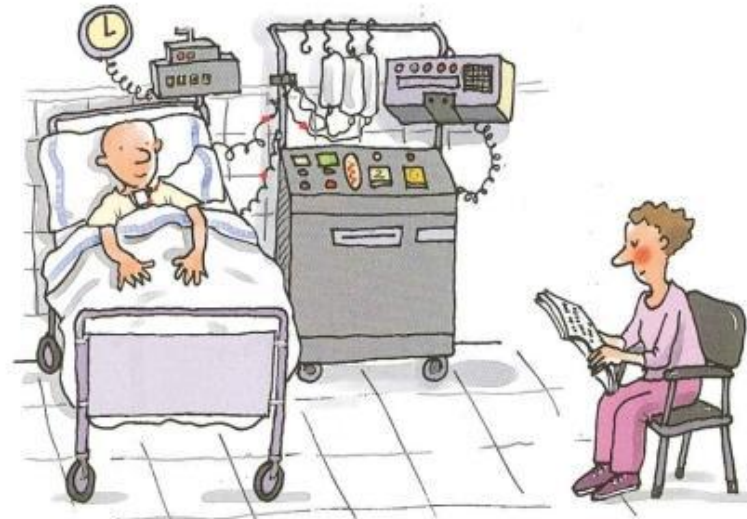
Afèresi

Processament i
emmagatzematge de
PH

QT
acondicionament

Infusió PH
(Dia 0)

- G-CSF: $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (4-5 d)
- G-CSF + QT
- G-CSF + plerixafor



Il·lustració de Fundació Carreras



Plerixafor



En combinació amb G-CSF potencia la mobilització de cèl·lules mare hematopoiètiques per a la seva recollida

- ❑ **MA:** antagonista reversible del receptor de quimiocina CXCR4 bloquejant la unió del seu lligand SDF-1 → aparició de cèl·lules madures i pluripotents a la circulació sistèmica.
- ❑ **Dosi:** 0,24 mg/kg/dia sc en un plaç de 6-11h abans de cada afèresi i després de G-CSF de 4 dies de duració. Es pot utilitzar de 2 a 4 (i fins a 7) dies consecutius.
- ❑ **EA:** GI (diarrea i nàusees), reaccions en el lloc d'injecció. Generalment ben tolerat.

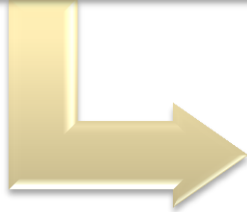
- Pacients que van mobilitzar $>6 \times 10^6$ cèl·lules CD4+/kg en ≤ 2 dies d'afèresi: 71,6% (grup plerixafor) vs 34,4% (grup placebo).
- N^o mitjà d'aferèsis: 1 (grup plerixafor) vs 4 (grup placebo).
- No diferències en: n^o de pacients sotmesos a TPH, temps d'implantació de neutròfils i plaquetes i durabilitat de l'implant al mes 12.

John F. DiPersio et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood 2009 113: 5720-5726



G-CSF
8 µg/Kg/24h

• NO MOBILITZACIÓ



G-CSF
10 µg/Kg/24h

• NO MOBILITZACIÓ



G-CSF +
PLERIXAFOR

• NO MOBILITZACIÓ



STOP
PROCÉS



3. Tercer tractament: **BORTEZOMIB-TALIDOMIDA-DEXAMETASONA (VTD)** x 5 cicles → RP
4. Quart tractament: **ASSAIG CA204010-C1D1 TALIDOMIDA-DEXAMETASONA-ELOTUZUMAB** amb posterior associació de **CICLOFOSFAMIDA** (juliol 2012 – abril 2013) → RP.



Presenta **TVP** → **bemiparina** 10.000 UI/d sc.

Candidata a al·loTIR de germà histocompatible

COMPATIBILITAT HLA



- La compatibilitat donant-receptor es basa en el sistema antigènic **HLA**.

6 germans

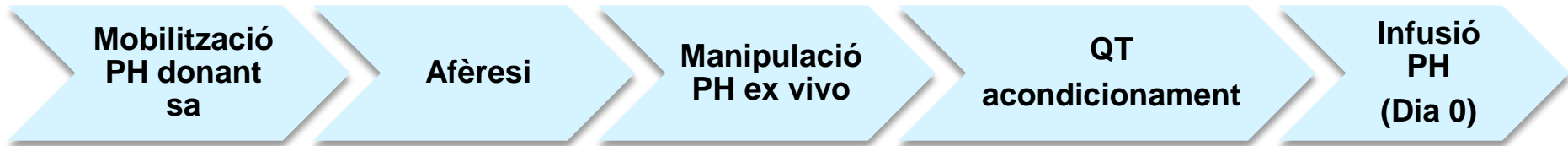
4
compatibles

H, 63 anys

- Incompatibilitat major ABO (A+/B+)
- Discordància de sexe
- CMV +/-

AI-Io-TPH

✓ 24% de MO, 74% SP, 2% cordó



IMMUNOSUPRESSIÓ: supressió del sistema immunitari del receptor

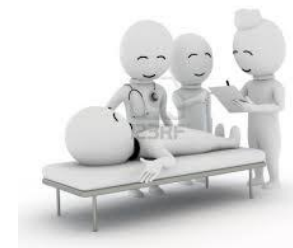
PREVENCIÓ DEL REBUIG

Acceptació de les cèl·lules del donant

PREVENCIÓ DE MECH

Minimitzar el reconeixement de les cèl·lules del receptor com a estranyes.

Al·lo-TIR



Fàrmac	Dosificació	Dies
Fludarabina	SCx30/ 24 hores	-8 a -4
Melfalan + hidratació	SCx70	-2
Granisetron	1 mg pre-QT	si precisa
Ranitidina	150mg/12h	
Ciclosporina	PC x 0,5 / 12h	-8
	PC x 1 /12h	-1
Micofenaolat	PC x 15 /8h	0
Aciclovir	800mg/12h	fins a recuperació
Fluconazol	200mg/d	fins a recuperació
Cotrimoxazol	800 mg/12h	fins a recuperació
Norfloxacino	400mg/12h	fins a recuperació



Dosificació:

- Pes
- SC

DIA 0: INFUSIÓ DE PH → CD34+: 8,26·10⁶/kg



Ajust dosi quimioteràpia segons pes ideal ajustat

ASCO | Guidelines

Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Jennifer J. Griggs, Pamela B. Mangu, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam, William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Pini, Carolyn D. Runowicz, Gary L. Rosner, Michelle Shayne, Alex Sparreboom, Lara E. Sucheston, and Gary H. Lyman

Recommendations

The Panel recommends that full weight–based cytotoxic chemotherapy doses be used to treat obese patients with cancer, particularly when the goal of treatment is cure. There is no evidence that short- or long-term toxicity is increased among obese patients receiving full weight–based doses. Most data indicate that myelosuppression is the same or less pronounced among the obese than the non-obese who are administered full weight–based doses. Clinicians should respond to all treatment-related toxicities in obese patients in the same ways they do for non-obese patients. The use of fixed-dose chemotherapy is rarely justified, but the Panel does recommend fixed dosing for a few select agents. The Panel recommends further research into the role of pharmacokinetics and pharmacogenetics to guide appropriate dosing of obese patients with cancer.



Ajust de dosi QT acondicionament

Dades pacient

Pes real = 98,4 Kg

T=163 cm

Pes ideal ajustat= 74,5Kg

SC ajustada= 1,83m²

$$PIA = PI + F \times (PR - PI)$$

El pes ideal s'obté de les **taules d'Alastrué** (que té en compte el sexe, el subgrup d'edat i la talla).



TABLA II (Continuación)

Según Alastrué (3)

Tabla de pesos (kg) en relación a una determinada altura en mujeres. Subgrupos de edad. Pesos que prevalecen en nuestra población (x) y su desviación estándar.

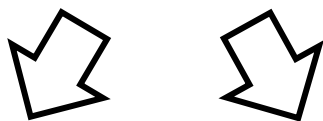
Talla (m)	Subgrupo de edad							
	16-19 (n=857)	20-24 (n=1.887)	25-29 (n=1.342)	30-39 (n=1.298)	40-49 (n=787)	50-59 (n=755)	60-69 (n=331)	> 70 (n=249)
1.45	49.75	49.85	51.94	51.71	61.03	59.50	50.25	47.94
	4.46	4.22	6.14	4.86	8.63	8.46	7.18	7.71
1.475	49.75	50.11	54.34	56.35	62.73	60.96	56.04	51.59
	3.58	3.58	7.59	6.78	9.57	7.17	15.99	10.10
1.50	49.37	50.11	54.13	56.33	62.19	59.85	57.28	58.00
	4.02	8.55	4.57	10.92	8.30	8.91	9.79	6.87
1.51	50.93	51.33	54.30	56.23	63.29	60.69	58.90	57.33
	5.39	5.09	6.87	9.99	8.66	7.53	6.43	7.13
1.52	51.16	51.85	54.94	56.42	63.84	61.90	60.16	58.88
	9.15	6.45	6.17	6.66	9.34	5.44	9.80	10.21
1.53	51.78	52.11	54.23	58.05	64.50	61.87	61.62	58.20
	5.24	4.51	11.44	7.24	7.46	7.26	8.32	10.55
1.54	52.54	53.29	55.27	58.22	64.17	62.25	63.81	61.20
	6.68	6.68	8.28	7.95	10.93	6.82	12.74	12.04
1.55	53.29	54.25	55.41	58.40	64.77	62.37	63.00	61.40
	6.94	7.10	9.05	5.28	8.01	4.99	9.07	3.61
1.56	53.20	54.63	55.47	58.86	65.30	62.27	62.57	60.50
	7.26	7.67	6.73	8.57	7.41	8.71	7.63	6.52
1.57	55.54	55.08	55.88	59.40	65.31	64.79	64.25	60.33
	4.30	9.17	7.45	6.26	9.12	9.00	8.04	9.46
1.58	55.89	55.08	55.97	59.76	66.25	65.12	66.61	62.80
	5.99	6.81	7.80	9.29	8.72	8.69	9.29	13.07
1.59	56.54	55.37	57.06	60.02	66.66	65.00	67.30	63.42
	6.51	6.33	6.59	7.91	4.39	7.94	8.24	5.52
1.60	57.15	55.83	58.46	59.44	67.80	68.83	67.00	64.00
	5.84	7.61	6.90	5.37	10.15	6.82	4.00	3.03
1.61	57.39	54.82	58.96	60.85	66.68	70.52	67.15	
	5.15	5.72	6.36	7.83	9.52	10.66	7.87	
1.62	57.46	55.94	58.96	60.80	66.82	70.23	67.00	
	6.00	8.27	6.45	7.11	5.27	4.20	6.80	
1.63	57.72	57.78	59.62	59.88	67.37	70.80	69.60	
	4.63	6.96	6.62	6.94	10.14	8.51	9.15	
1.64	58.50	58.17	59.18	61.30	69.18	71.16		
	7.25	5.62	13.82	7.70	6.39	8.29		
1.65	58.92	58.86	59.92	62.00	69.58	72.83		
	3.09	8.13	8.58	7.72	8.22			



Canvis d'immunosupressors



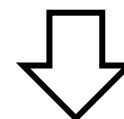
**Anorèxia
Nàusees
Vòmits**



**Tractament
antiemètic**

**Stop MMF
(Dia +9)**

**Increm.
creatinina**



**Canvi de CsA
per
TACROLIMUS**

Quimerisme i implant

Els PH presents a l'inòcul infosos als pacients donen lloc a un **sistema hematopoiètic i immunitari nou**.



El **quimerisme** es defineix com la coexistència en un mateix organisme de poblacions cel·lulars originàries de dos individus genèticament diferents. **Al·lo-TPH**.

- Q. complet: totes les cèl·lules hematopoiètiques procedeixen del donant.
- Q. mixt: coexistència de cèl·lules hematopoiètiques del donant i del receptor.



Parlem **d'implantació** quan:

- Neutròfils > $0,5 \times 10^9/L$
- Plaquetes > $20 \times 10^9/L$

Els **limfòcits** requereixen de més temps per a recuperar la funcionalitat.



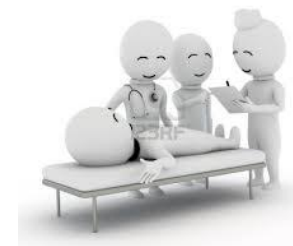
La reconstitució completa varia de 6 mesos fins a 2 anys.

Quimera

Dia post-TPH	QUIMERISME
Dia + 47	SP: Granulòcits: 100% D Limfòcits: 94% D
Dia + 61	SP: Granulòcits: 100% D Limfòcits: 60% D
Dia +86	SP: Granulòcits: 100% D Limfòcits: 65% D STOP TACROLIMUS
Dia +100	SP: 71% D
Dia +167	SP: 100% D

NEUTRÒFILS

29/06/2013	1,73	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
27/06/2013	1,38	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
25/06/2013	0,89	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
24/06/2013	1,12	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
23/06/2013	1,37	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
22/06/2013	1,15	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
21/06/2013	1,58	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
20/06/2013	1,34	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
19/06/2013	1,30	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
18/06/2013	1,30	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
17/06/2013	0,75	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
16/06/2013	0,34	↓	x10E9/L	(1,80 - 7,00)
15/06/2013	-			(1,80 - 7,00)
14/06/2013	-			(1,80 - 7,00)
13/06/2013	-			(1,80 - 7,00)
12/06/2013	-			(1,80 - 7,00)
11/06/2013	-			(1,80 - 7,00)

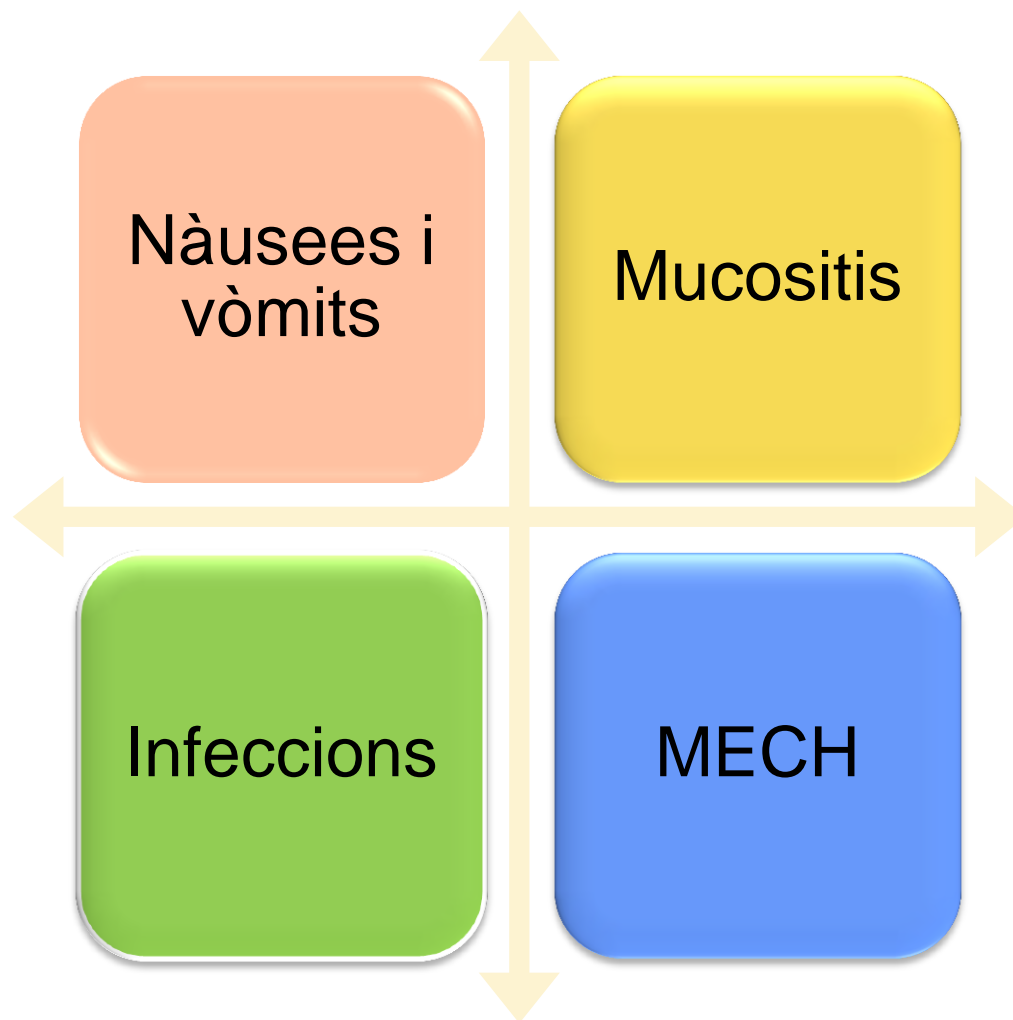


Reconstitució immunitària

PLAQUETES

18/06/2013	227		x10E9/L	(140 - 350)
17/06/2013	158		x10E9/L	(140 - 350)
16/06/2013	137	↓	x10E9/L	(140 - 350)
15/06/2013	119	↓	x10E9/L	(140 - 350)
14/06/2013	101	↓	x10E9/L	(140 - 350)
13/06/2013	55	↓	x10E9/L	(140 - 350)
12/06/2013	48	↓	x10E9/L	(140 - 350)
11/06/2013	20	↓	x10E9/L	(140 - 350)
10/06/2013	22	↓	x10E9/L	(140 - 350)
09/06/2013	9	↓	x10E9/L	(140 - 350)
08/06/2013	33	↓	x10E9/L	(140 - 350)
07/06/2013	22	↓	x10E9/L	(140 - 350)
06/06/2013	10	↓	x10E9/L	(140 - 350)
05/06/2013	25	↓	x10E9/L	(140 - 350)
04/06/2013	33	↓	x10E9/L	(140 - 350)
03/06/2013	33	↓	x10E9/L	(140 - 350)
02/06/2013	54	↓	x10E9/L	(140 - 350)

Complicacions del TPH



Infeccions

Infeccions

Aïllament en les habitacions amb aire depurat per protegir al pacient de les infeccions oportunistes.

Factors de risc:

- **Neutropènia**
- **Ruptura de la mucosa oral i GI**
- **Ruptura de la barrera de la pell**
- **Canvis en la microflora habitual**

FASE PRE-APLÀSIA	FASE POST-APLÀSIA
Levofloxacino / ciprofloxacino	Cotrimoxazol (mín 6 mesos)
Fluconazol	Aciclovir (mínim 1 any)
Aciclovir	Posaconazol (si prednisona o MECH)
Fins a la recuperació o tct antimicrobià empíric o dirigit	Amoxi/clav o levofloxacino (si MECH)
	IG iv

Neutropènia febril

Presència de $T^a > 38^{\circ}\text{C}$ en un pacient amb xifres de **neutròfils $< 0,5\text{cèls/L}$**

**cefepime, ceftazidima,
meropenem, imipenem
o piper/tazo**

**-Vancomicina (CGP)
- Amikacina (BGN)**

Tct antifúngic empíric:
**AmfB, itraconazol,
voriconazol,
caspofungina**

Considerar adm.
G-CSF, recanvi de
catèter, infecció vírica

**Monitorizació
farmacocinètica**

Infecció per CMV

Reactivació en el 60-70% dels pacients CMV+ però malaltia només en un 8-10% dels casos

Primera línia

Ganciclovir (5 mg/kg/12h ev x 7-14 dies, seguit de 5 mg/kg/24h x 2-3 setmanes).

Monitoratge:

- ✓ **Xifra leucòcits**
- ✓ **Funció renal**

Si és per via oral s'utilitza **valganciclovir** (900 mg/12h seguit de 900 mg/dia).

Segona línia

Foscarnet 60-90 mg/kg/8-12h seguit de 90 mg/kg/d.

- ✓ **Alteracions electrolítiques**
- ✓ **Toxicitat hematològica**
- ✓ **Funció renal**

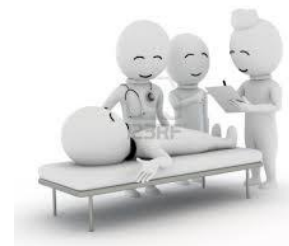
Cidofovir (3-5 mg/kg/setmana durant 2 set i llavors c/2 setmanes).

- ✓ **Hidratació iv intensa**
- ✓ **Funció renal**
- ✓ **Reposició electrolítica**
- ✓ **Probenecid vo**



DIA +7: **Febre neutropènica.**

- Ni l'anamnesi ni l'exploració aporten informació sobre el focus infecciós.
- La RX de tòrax descarta condensacions pulmonars.
- UC: negatiu.
- S'inicia tct **ATB empíric** → **IMIPENEM**
- HC (sang catèter): **BGN** → s'introdueix **AMIKACINA**
- HC: **E. Coli S a Imipenem** → STOP AMIKACINA
- **Aspergillus**: totes les determinacions negatives.
- **CMV**: positiu → < 500 còpies.



**TRACTAMENT
FARMACOLÒGIC A L'ALTA**

Aciclovir 800mg/12h

Bemiparina 10,000 UI sc

Cotrimoxazol 800mg/12h (Dm-Dj)

Ac. Folínic 15 mg (Dm-Dj)

Tacrolimus (*segons nivells*)

Citalopram 20mg/d

Omeprazol 20 mg/d



Dia + 100:

Aparició d'un rash cutani → **MECH cutània i oral grau I** → **corticoides tòpics**, però no s'observa millora.

Al cap de 6 dies progressa a **MECH cutània grau II** amb aparició de deposicions de petit volum líquides i amb sang 10-12(d): **prednisona 2 mg/Kg** i inici de **tacrolimus**.

MECH: malaltia de l'empelt contra l'hoste

MECH

- Principal complicació de l'Al·lo-TPH (augmenta la morbi-mortalitat).
- Reacció resultant del reconeixement com a estranys dels antígens del receptor per part dels limfòcits T del donant.
- Perquè tingui lloc cal que:
 - L'empelt contingui cèl·lules immunocompetents
 - L'hoste tingui al·loantígens absents en l'empelt del donant que el faran estimular antigènica
 - L'hoste sigui incapaç de desenvolupar una reacció immunològica efectiva contra l'empelt.

MECH AGUDA

- ≤ 100 dies
- GII-IV
- 35-40% DE
- > 50% DNE

MECH CRÒNICA

- > 100 dies
- Aprox. 50% pacients

Factors predisposants:

- Grau d'identitat HLA
- Sexe de donant i receptor
- Font de progenitors
- Dosi de cèl·lules CD34+
- Edat de donant i receptor
- Règim d'acondicionament
- Infecció per CMV



Prevenció MECH

MECH

- **Seleccionar els donants amb major grau d'histocompatibilitat.**
- **Combinació d'immunosupressors:** Csa + MTX, Tacrolimus + MTX, tacrolimus o **Csa + MMF**
- **Deplecció de cèl·lules T (in vivo o ex vivo):** anticossos, globulina antitimocítica.

CICLOSPORINA A	MICOFENOLAT DE MOFETIL
<ul style="list-style-type: none">- Iniciar a 1,5mg/kg/12h- Monitorització de nivells plasmàtics: 200-300 ng/mL.- Pas a via oral: IV x 2- Assegurar un aport adequat de Mg²⁺.- Precaucions: fx renal, TA, hiperlipidèmia.	<ul style="list-style-type: none">- Dosi habitual: 15mg/kg/8h vo o iv- Precaucions: vòmits, dolor abdominal, diarrea i nàusees.





Dia +136: empitjorament dels símptomes digestius i no milloria dels cutanis (G III) → ingrés hospitalari.

Diagnòstic: MECH AGUDA oral grau I, cutani grau III i intestinal grau II

Tipus de MECH aguda

MECH



PELL (75%)

- Rash macopapul·lar, eritematós principalment en plantes de mans i peus.
- Pot produir prurit o ser dolorós.



FETGE (20%)

- La presentació més freqüent és la colèstasi.
- La malaltia severa pot causar fallada hepàtica amb encefalopatia.



INTESTÍ (> 50%)

- Diarrea secretora i aquosa.
- La malaltia severa es presenta amb diarrea sanguinolenta.



ALTRES

- No és freqüent que afecti a altres òrgans.
- Excepció: PULMONS I ULLS.

DIAGNÒSTIC: clínica amb o sense criteris histològics (les mostres de teixit s'obtenen mitjançant biòpsia).

Gradació de la MECH aguda



GRAU	PELL (% pell afectada)	INTESTÍ (diarrea ml/dia)	FETGE (bilirrubina µmol/L)
1	Rash macopapul·lar < 25%	< 500	34-51
2	Rash macopapul·lar 25-50%	500-1000	52-100
3	Rash macopapul·lar > 50%	> 1500	101-253
4	Generalitzada amb vesícules i descamació	Dolor abdominal sever o ili	> 254

GRAU GLOBAL

Grau I	Pell 1 o 2 sense afectació hepàtica o intestinal
Grau II	Pell 1 a 3 amb hepàtica 1 o intestinal 1
Grau III	Pell 2 a 4 amb hepàtica 2/3 o intestinal 2/3
Grau IV	Similar a 3 però amb hepàtica o intestinal 3/4 o afectació generalitzada

Tractament de la MECH aguda

MECH

1^a línia: **metilprednisolona 2 mg/kg/d en 2 dosis** (o dosis equivalent de prednisona) → pauta descendent de 0.2 mg/kg/d cada 3-5 dies.

± **MMF** 15mg/kg/8h vo o ev (en pacients amb corticoesteroides contraindicats o edat avançada).

Agents que es poden addicionar a la teràpia incial amb metilprednisolona: globulina antitimocítica, basiliximab, infliximab, **beclometasona**, MMF

MECH agut refractari a corticosteroids: fotoafèresi extracorpòria, anti-TNF, **inhibidors de mTOR**, **inhibidors de calcineurina**, MMF i anticossos anti-IL-2.

TACROLIMUS	SIROLIMUS
Nivells = 5-20 ng/mL (5-10 ng/mL combinat amb S). Dosi: 0,03mg/kg infusió ev contínua o via oral. Precaucions: HTA, hiperglucèmia, nefrotoxicitat.	Nivells = 4-12 ng/mL (< 10 ng/mL combinat amb T). Dosi: 6 mg dia 1 seguit de 4 mg/d. Via oral. Precaucions: citopènia reversible, hipertrigliceridèmia i nefrotoxicitat.



OPTIMITZACIÓ DE LA TERÀPIA IMMUNOSUPRESSORA



Dia +136:

- Dieta absoluta + hidratació
- **Metilprednisolona 2 mg/kg/dia** en dues dosis + **triamcinolona tòpica**
- **Es sol·licita coprocultiu i colonoscòpia**

Dia +138:

- Inici **MMF 1g/8h** + tolerància oral → ↑ deposicions

Dia +147:

- Dieta absoluta + **sirolimus** + **stop MMF** + ↓ corticoteràpia + **budesonida**
3mg/8h vo → DEPOS 1500 mL/24h

Dia +148:

- Inicia **Etanercept**

Dia +160:

- Col·locació de CVC per iniciar **NPT**

Etanercept

MECH

Ús en pacients refractaris a corticosteroides:

1. Progresió als 4 primers dies de tct
2. Estabilitat després de 7 dies de tct
3. Existència de resposta parcial després de 14 dies de tractament.

Inhibeix de forma competitiva la unió de TNF α al seu receptor

Dosi recomanada:

1) 4 setmanes

• 25 mg/2 setmana

2) 4 setmanes

• 25 mg/ setmana

Wolff et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17 (1): 1-17.





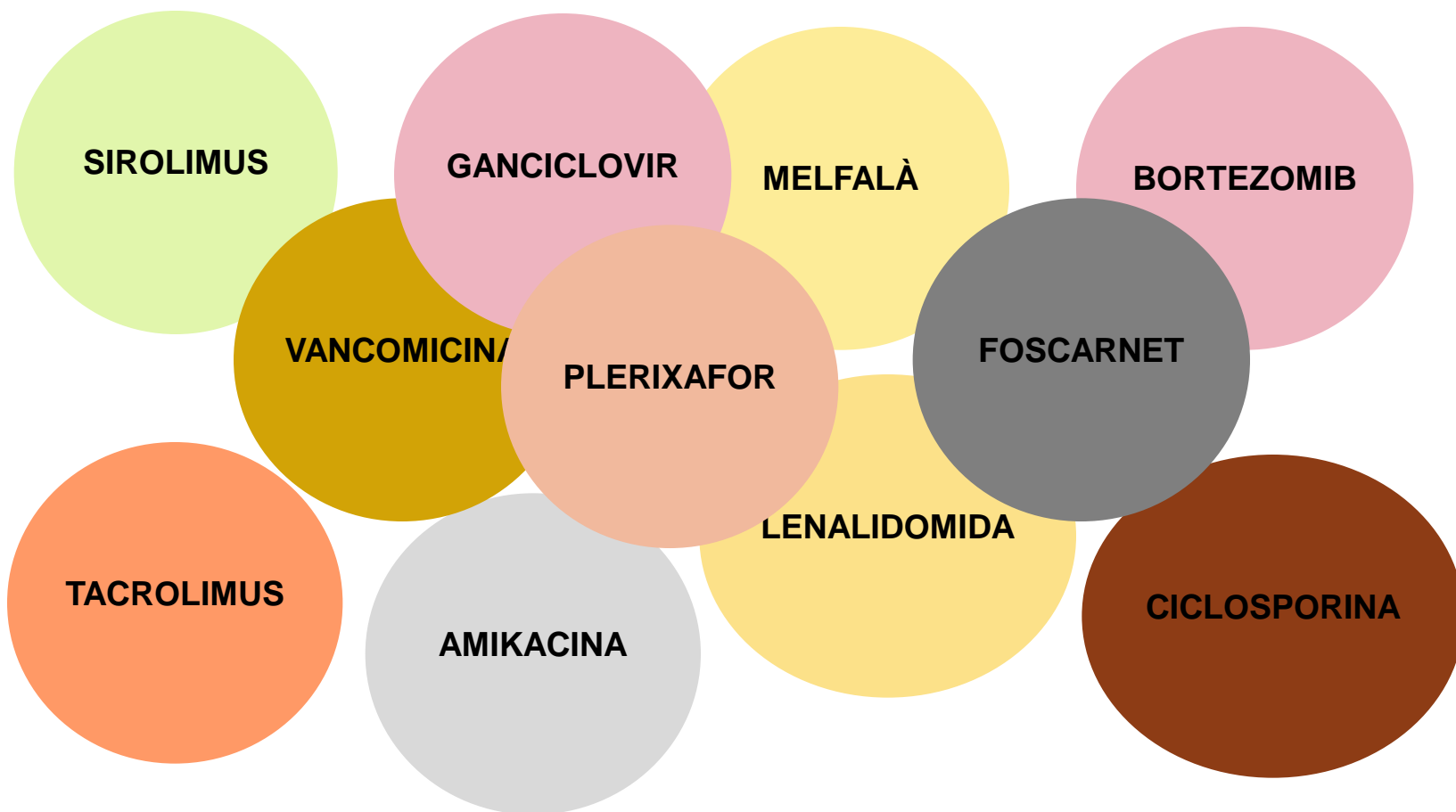
Dia +199

- La pacient segueix **ingressada**.
- **MECH cutània resolta**
- **MECH GI III** en tractament amb sirolimus, tacrolimus, metilprednisolona i etanercept. Dieta via oral. Deposicions ~490 cc/dia.



- ✓ El MM és una malaltia incurable.
- ✓ El **tractament del MM** és en funció de si el pacient és o no candidat a **auto-TPH**.
- ✓ És molt important el **tractament adjuvant** de les complicacions com la malaltia òssia, IR, hipercalcèmia, anèmia, infeccions, etc.
- ✓ La realització d'un al·lotrasplantament és un procés de risc i no està exempt de complicacions.

- ✓ Els pacients estan tractats amb múltiples fàrmacs durant tot el procés que requereixen un monitoratge estret per part del farmacèutic.





HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA