

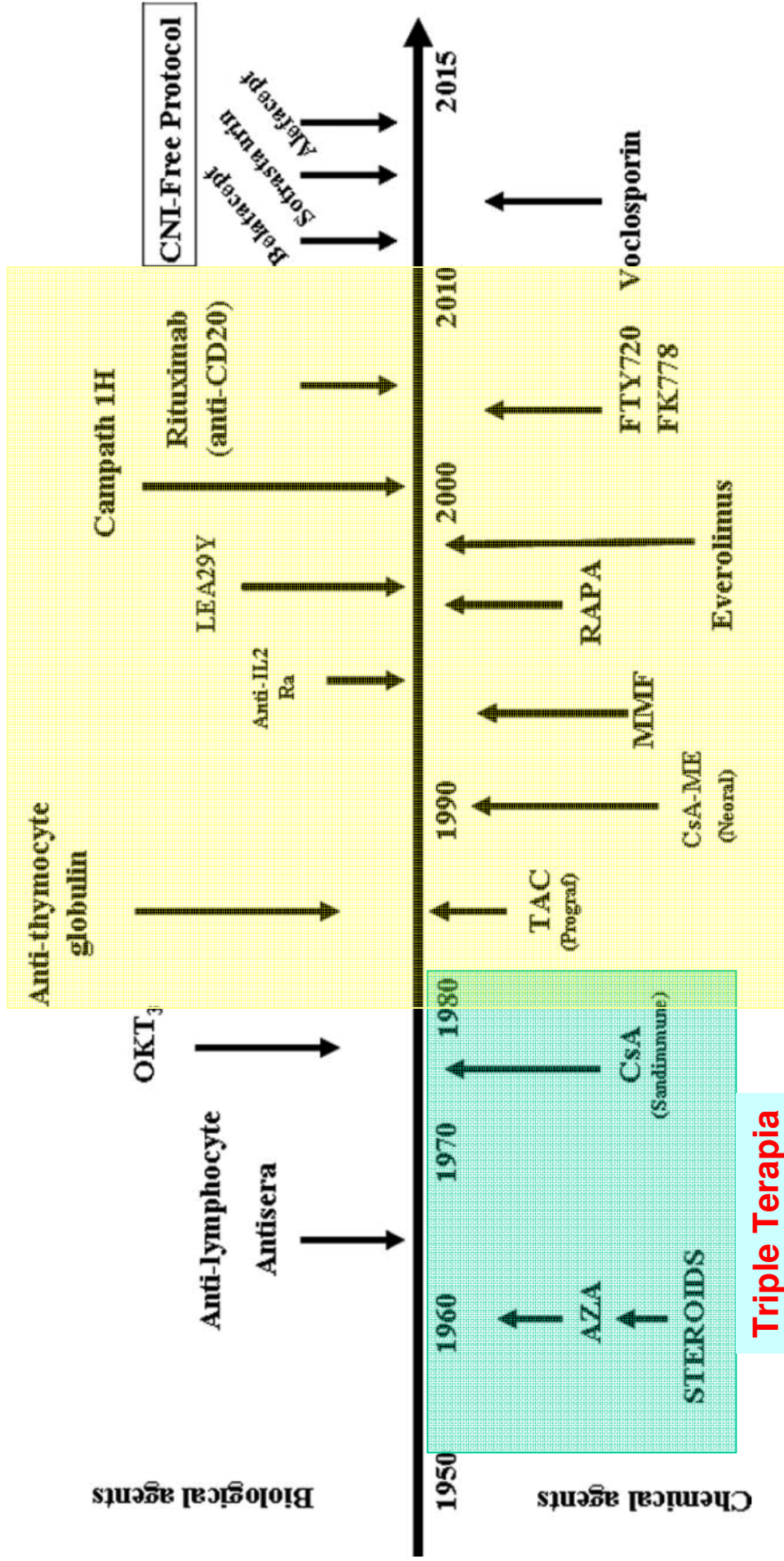


Inmunosupresión en Trasplante Hepático:

Inhibidores Calcineurina si ó no

Evaristo Varo
Profesor Titular de Cirugía y Trasplantes
Jefe Unidad de Trasplante Abdominal
Hospital Clínico de Santiago

Developments in Immunosupresion



Triple Terapia

Inmsp Individualizada

¿Porqué buscar una Inmunosupresion Individualizada en Trasplante Hepático?

- No existe una Pauta “standard” ideal
- No todos los enfermos tienen el mismo riesgo de Rechazo Agudo
- Hay fármacos que afectan negativamente a ciertas Indicaciones

¿Porqué buscar una Inmunosupresion Individualizada en Trasplante Hepático -II ?

- No existe evidencia clara del efecto negativo a largo plazo del Rechazo Agudo precóz en Trasplante Hepático
- Despues del año son escasas las pérdidas por Rechazo Crónico, mientras que el 50-70 % estan asociadas a los efectos adversos de la Inmunosupresión
- Emergencia y papel de nuevos Fármacos

Posibilidades de Inmunosupresión Individualizada ó “a la Carta” en TxH

- Protocolo “sin Esteroides”
 - VHC ...otras indicaciones
 - IC + AntiCD25 y/o MMF
- P. Toxicidad Aguda IC
 - IRA, Neurotoxicidad....
 - AntiCD25 + Esteroides + IC tardío con/sin MMF
- P. Toxicidad Crónica IC
 - IRC, RCV...
 - Bajada-Retirada IC ->IhMtor y/o MMF

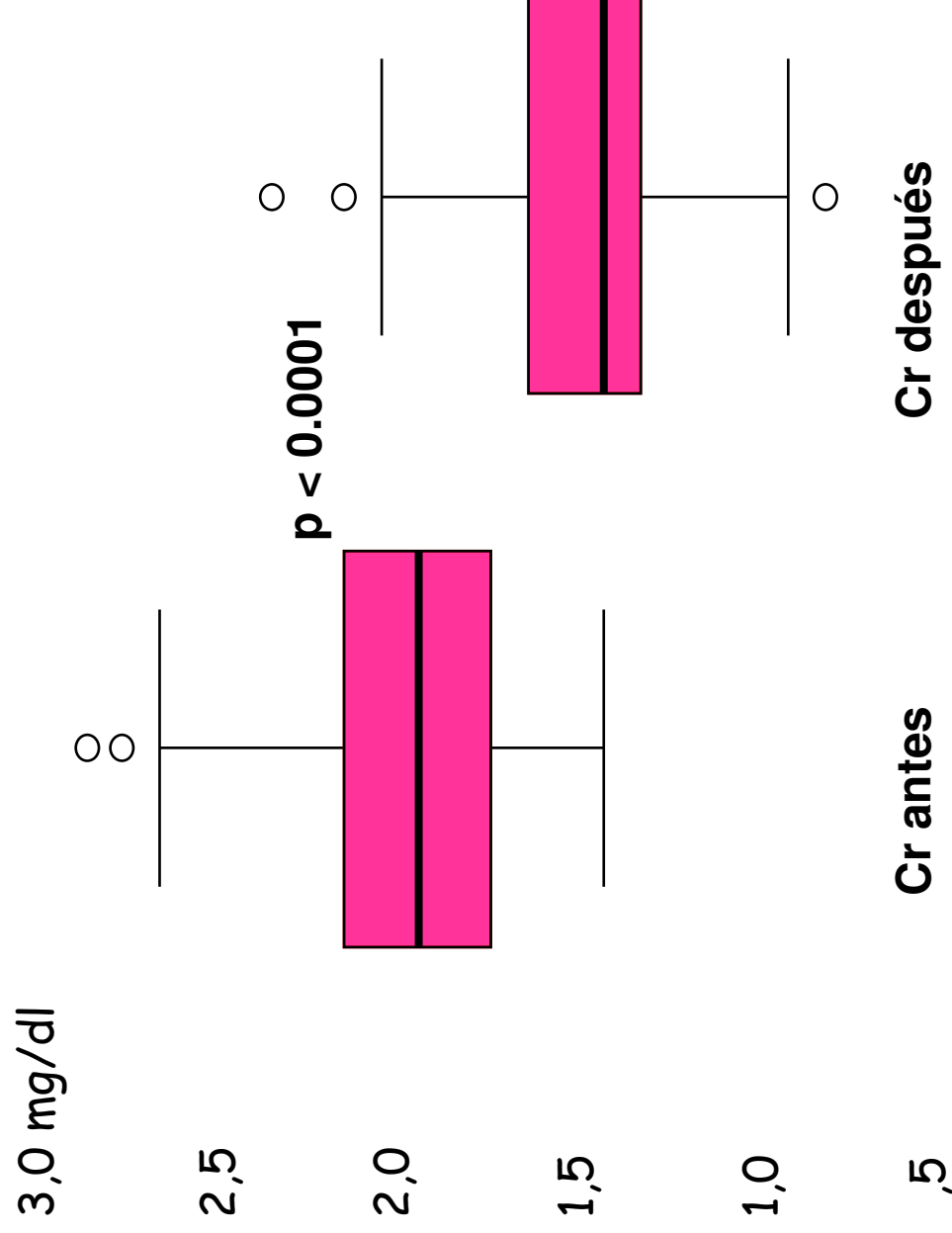
IRC en trasplantados de Hígado

Papel del MMF

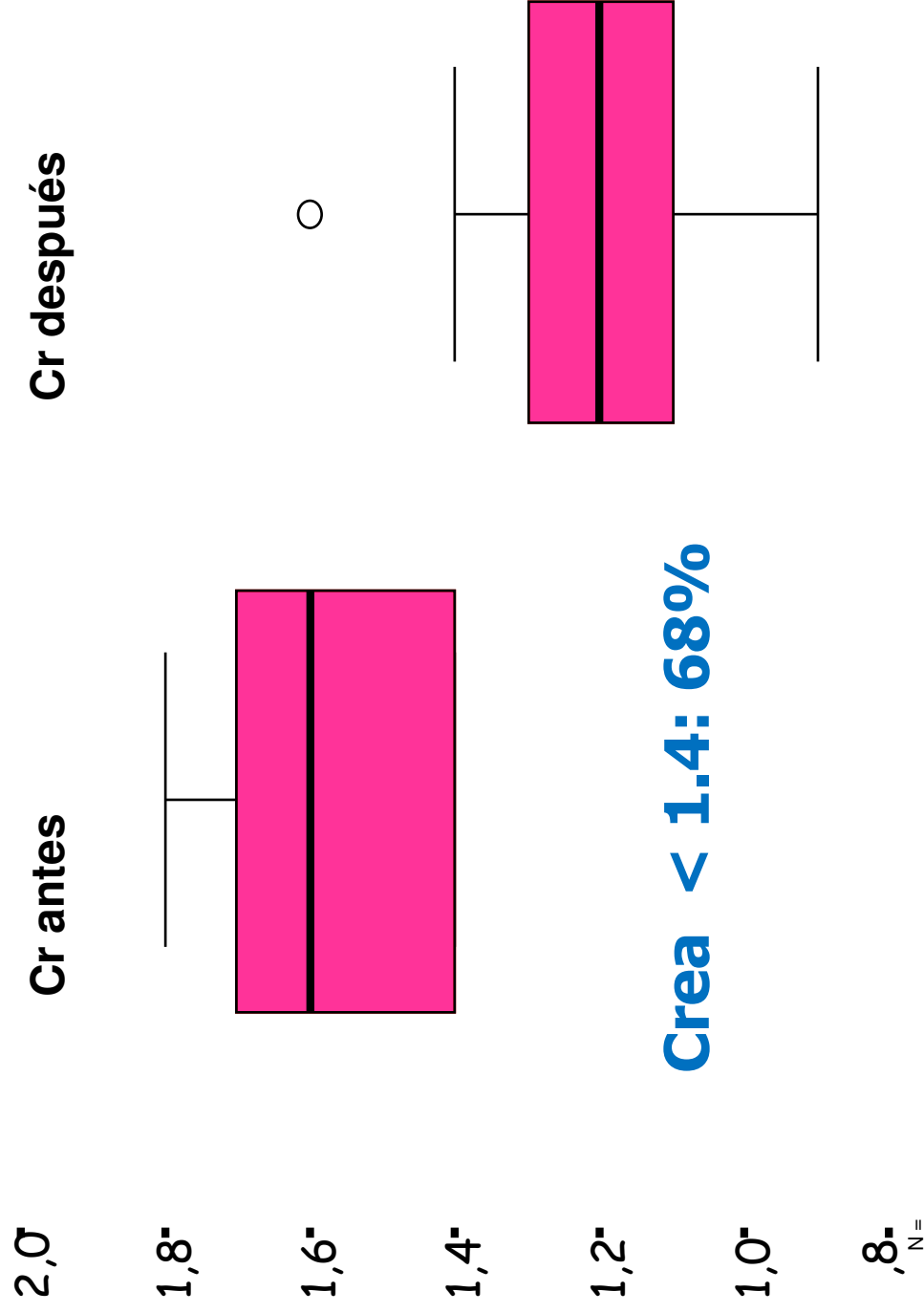
- . Pacientes Trasplantados entre 1994 y 2006
- . Crea > 1.4 mg/dl ; Pr < 1gr/24 y > 6 meses post TX (N=88) :
 - Grupo 1 (n=41): 1.4-1.7 mgrs/dl
 - Grupo 2 (n=28): 1.8-2.0
 - Grupo 3 (n=19): >2.0
- . Tratamiento :
 - MMF 1,5-2g /d y CsA : <50 ng/ml o Tac <5 ng /ml
- . Valoración de Funcionalismo renal :
 - Cr al inicio y Final del periodo de seguimiento (6 meses)

Evolucion Cr tras introducción de MMF

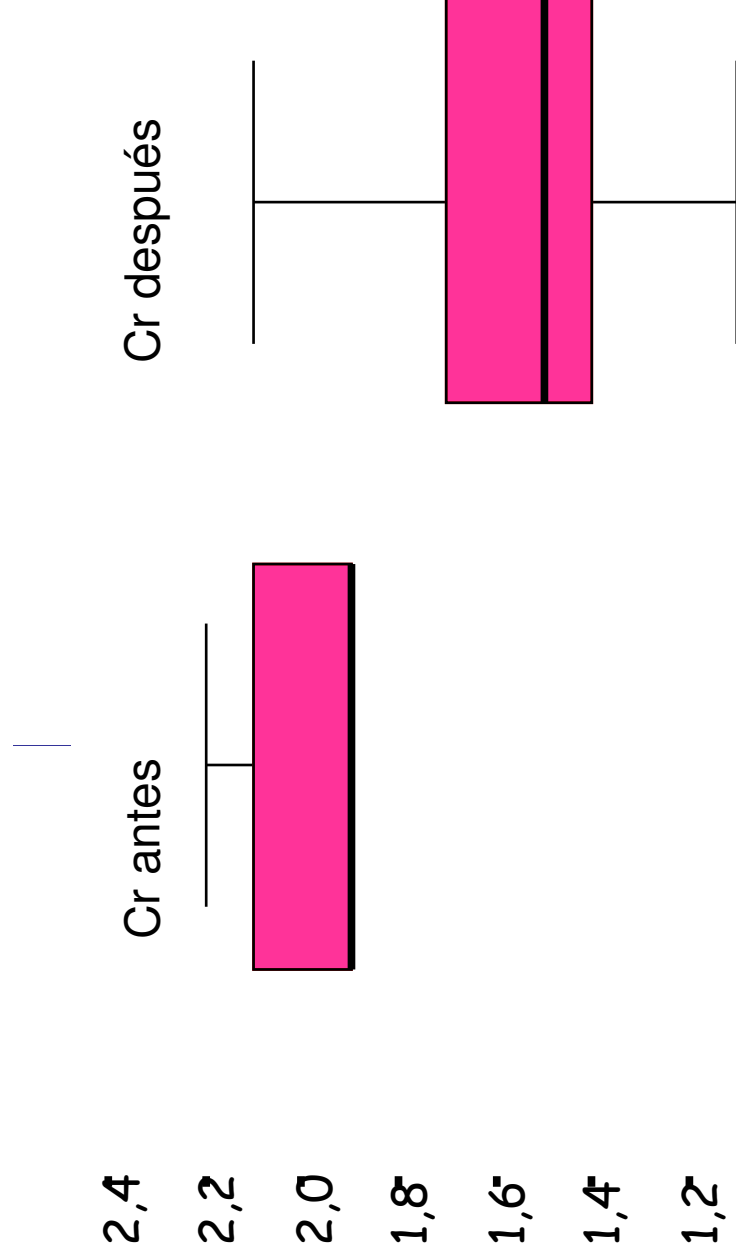
Todos los Grupos (1,2 y 3)



GRUPO= 1 Cr : 1.4-1.7 mgrs/dl

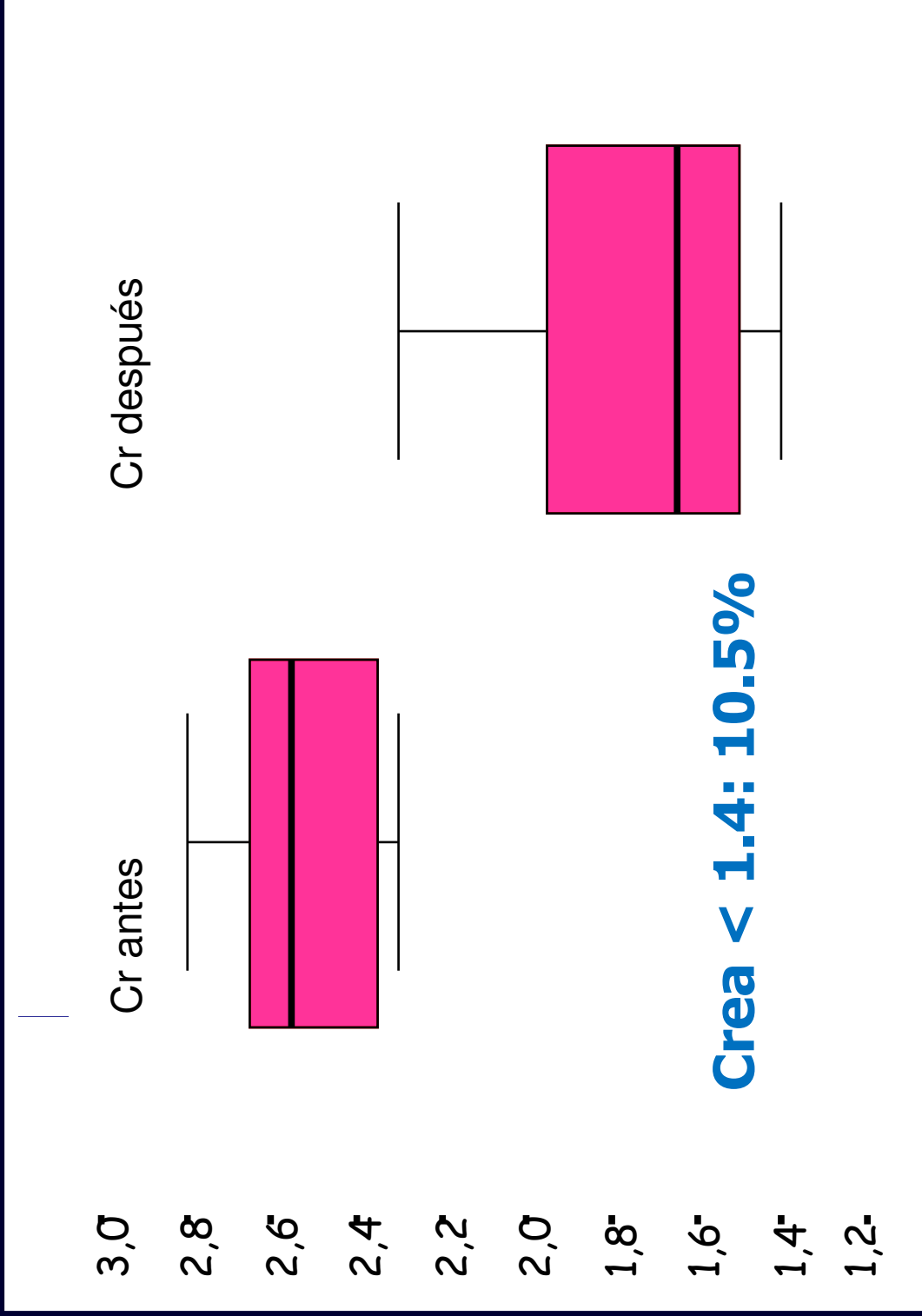


GRUPO= 2 Cr : 1.8-2.0 mgrs/dl



Crea < 1.4: 22%

GRUPO= 3 Cr > 2 mgrs/dl



Rechazo en Monoterapia con MMF

Herrero/1999	2/7	28%
Schlitt/2001	3/14	21%
Stewart/2001	3/5	60 %(stop)
Raimondo/2003	1/16	6%
Moreno/2004	5/50	12%
Ponton-USC*	0/88	0%

* MMF + CNI Ultrabajos

CNI Withdrawal with mTOR Inhibitors

Reference	No. patients	Design	Time of IS change	Induction	Immunosuppression/groups	Acute rejection	Survival	Renal function
Watson <i>et al.</i> [44]	30	Prospective randomized, controlled	At least 11 months after LTx	Not applicable	A: CNI based B: Sirolimus-based	A: 0 B: 2	A: 1 death B: 0 deaths	Change in GFR baseline to month 3 A: +0.6 ml/min B: +6.8 ml/min P = 0.024 Absolute GFR between the study groups at 3 months favoring group B: P = 0.02, but not at 12 months P = 0.07 Baseline creatinine clearance (CrCl): A: 64 ml/min B: 60 ml/min 12 month CrCl: A: 172 ml/min B: 58 ml/min P = 0.09 CrCl at baseline: A: 37.0 ml/min B: 37.3 ml/min CrCl at 12 months: A: 37 ml/min B: 35 ml/min Creatinine 2.2 mg/dl baseline 1.2 mg/dl 3 months
Shenoy <i>et al.</i> [45]	40	Prospective randomized, controlled	At least 6 months after LTx	Not applicable	A: Sirolimus-based B: CNI based	A: 5% B: 5%	A: 5% B: 5%	
DuBay <i>et al.</i> [48]		Case-control retrospective	At least 90 days after LTx	Not applicable	A: Sirolimus-based B: CNI-based	A: 5% B: 4%	A: 12% B: 14%	
Chang <i>et al.</i> [49]	14	Uncontrolled case series	De novo	No	SIR (or early switch from) (CNI) + MMF + steroids	6 acute rejections	0	

CONVERSIÓN A EVEROLIMUS CON REDUCCIÓN O SUPRESIÓN DE ICN EN PACIENTES
RECEPTORES DE UN TRANSPLANTE HEPÁTICO CON DISFUNCIÓN RENAL: DATOS A 6
MESES DE UN ENSAYO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO
ESTUDIO RESCUE (SETH 2007)

Argentina:

A. Gadano; F. Villamil

Bélgica:

F. Nevens; H. Van Vlierberghe

Finlandia:

H. Isoniemi

Francia:

J. Dumortier; L. Rostaing; K. Boudjema; N. Declercq; F. Saliba; Y. LeTret;
G. Pageaux; C. Duvoux; Y. Calmus

Alemania:

M. Sterneck; P. Sauer; H. Schlitt

Italia:

P. De Simone; L. De Carlis; M. Salizzoni; B. Gridelli;

Holanda:

H. Meiselaar

España:

E. Varo; I. Bilbao; V. Cuervas Mons; I. Herrero; M. de la Mata; M Prieto

Suiza:

E. Giostra; M. Heim

RESUMEN:

- **Mejoría F. Renal en grupo Monoterapia Everolimus (n.s.)**
- **Conversión demasiado tardía (Media 3 años post-Tx)**

Everolimus en disfunción renal tardía en Tx Hepático

HCU Santiago

Variable	n (%) / media±DE
Sexo (varón/mujer)	19 / 2
Edad (años)	60.4±8 (42-72)
Indicación de trasplante:	
Cirrosis alcohólica sin HCC	11
Hepatocarcinoma	6
Otras indicaciones	4
Pauta inmunosupresora:	
Tacrolimus/Ciclosporina	17 / 4
MMF-MPA/No	18 / 3
Diabetes mellitus	15 (71.4%)
Hipertensión arterial	12 (57.1%)
Tiempo de disfunción renal (meses)	43.9±37
Creatinina basal (mg/dL)	1.8±0.4 (1.5-2.9)
Aclaramiento de creatinina (mL/min)*	54.8±12.5

*Cockcroft-Gault

Creatinina >1.4
mg/dL

y Proteinuria < 1gr/d

Everolimus (dosis inicial: 0.75 mg bid

Niveles pre-dosis 3-8 ng/mL

MMF (500 mg bid) o MPA (360 mg bid)

ICN a dosis previa

Niveles objetivo de Everolimus

Peso, presión arterial
Creatinina
Aclaramiento de creatinina
(Cockcroft-Gault)
Bioquímica hepática
Niveles de Everolimus
Niveles de ICN
Hemoglobina glicosilada
Proteinuria

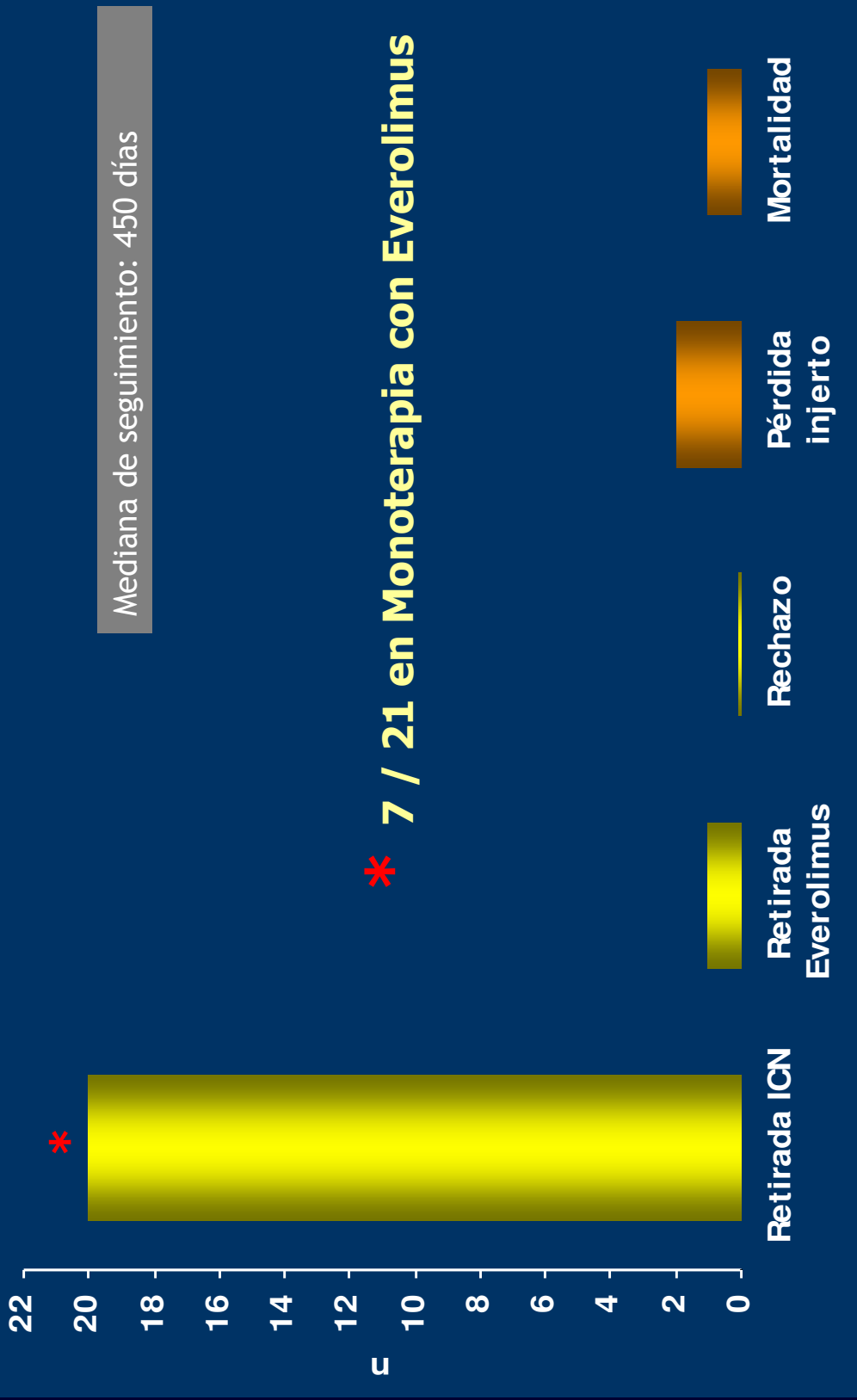
0

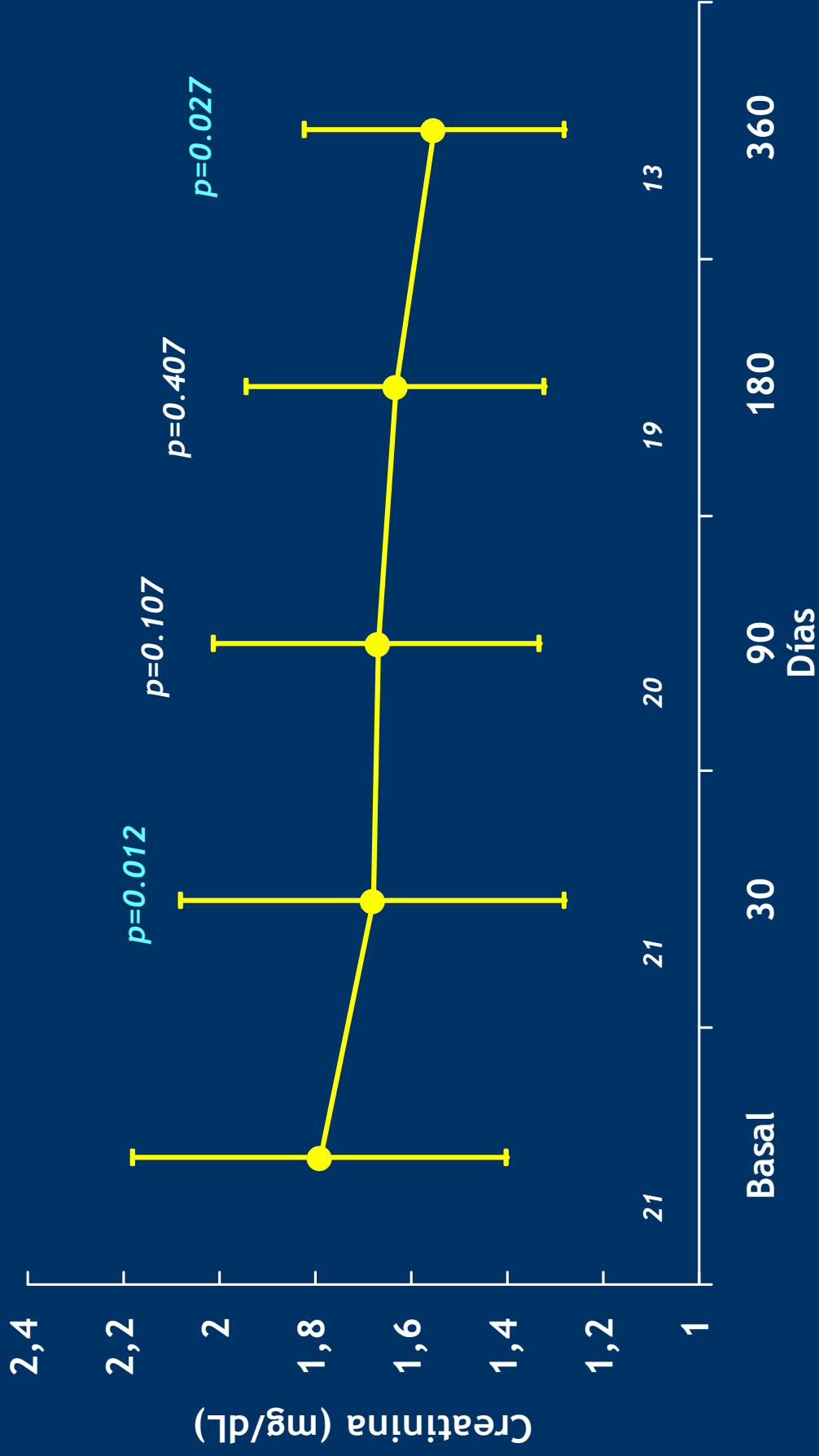
+30

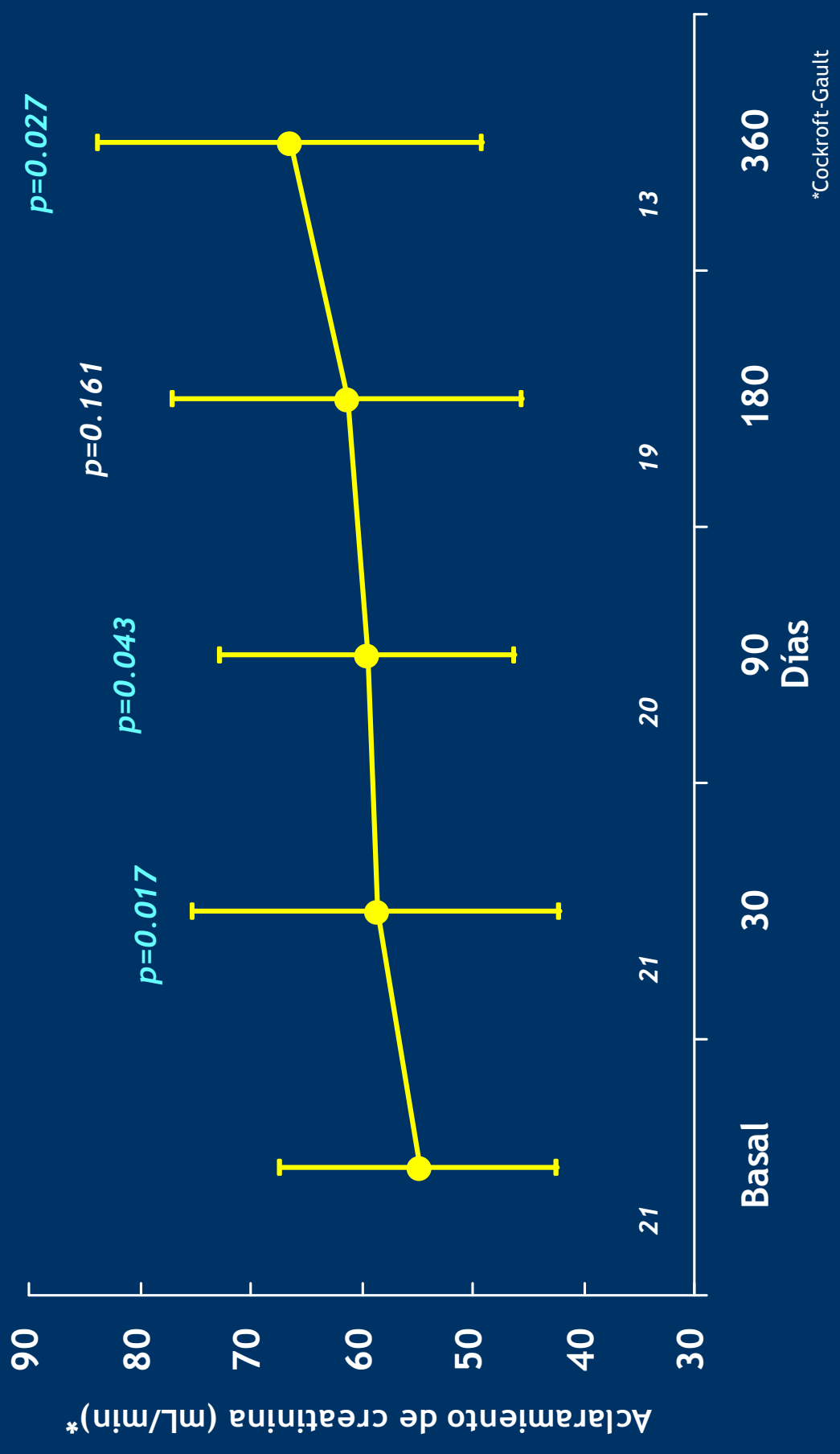
+90

+180

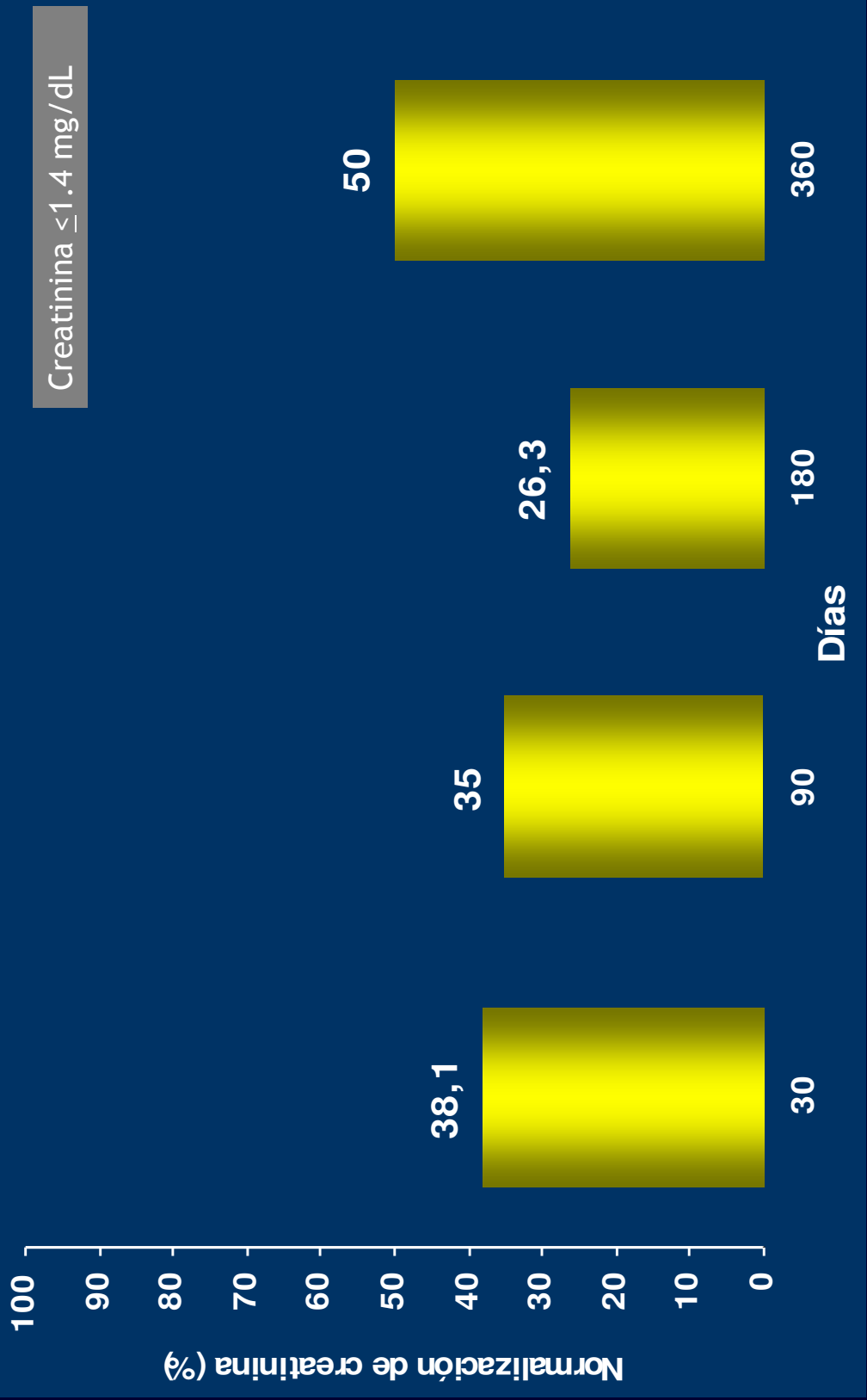
+360







Castroagudin, J; Romero, R; Varo, E et al. - Liver Transp, 2009

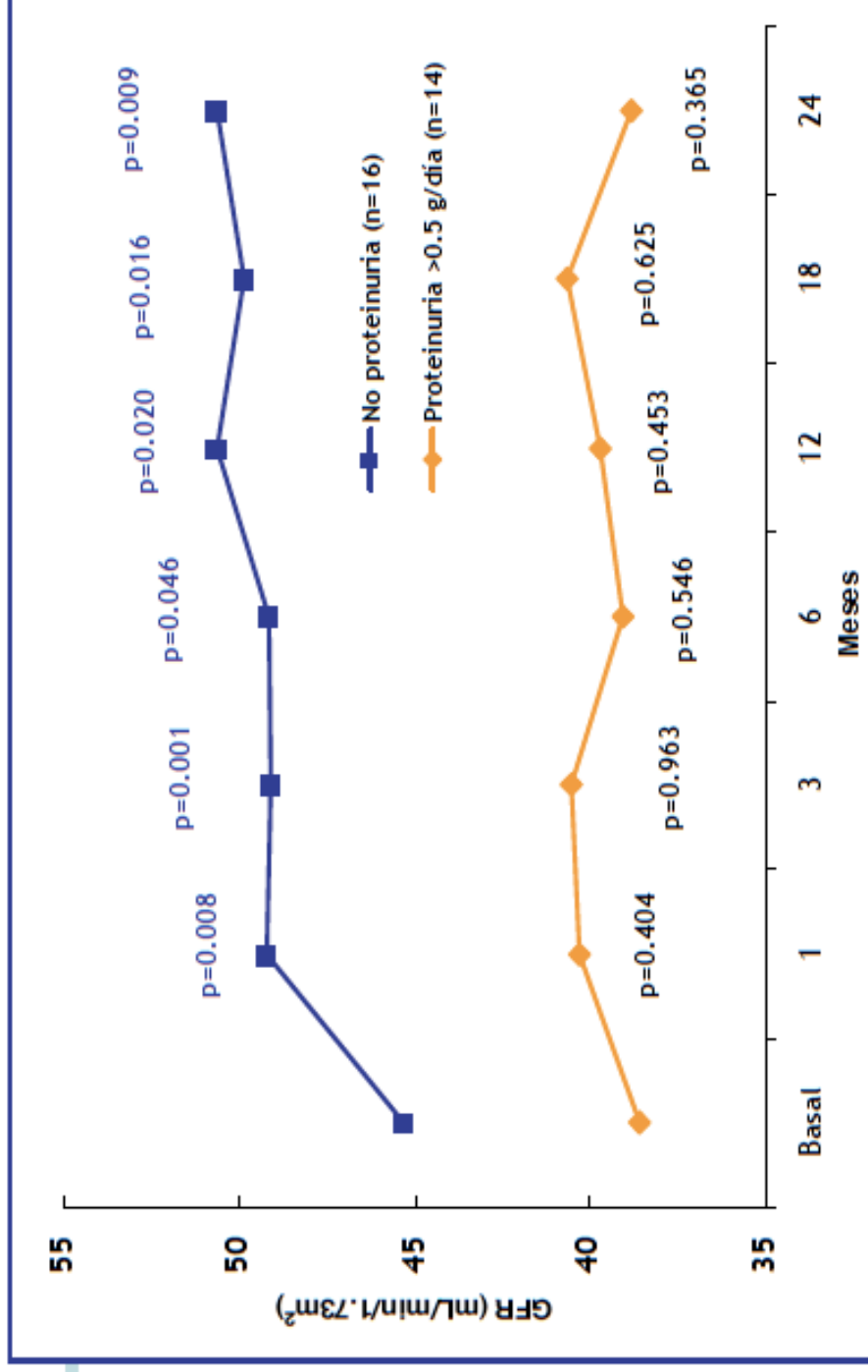


Influence of the variables on the Normalization of Creatinine (<1.4) during Follow-up

Variable	+30 Days	+90 Days	+180 Days	+360 Days
Age at conversion (years): ≤60 versus >60	0.203	0.642	0.347	0.614
Gender: male versus female	0.504	>0.999	>0.999	—
HCV infection: no versus yes	0.257	>0.999	>0.999	>0.999
Year of transplantation: before January 1, 2001 versus after January 1, 2001	0.631	0.613	0.613	>0.999
Time of renal dysfunction: <360 versus ≥360 days	0.618	>0.999	>0.999	0.550
Diabetes mellitus: no versus yes	0.631	0.613	0.613	0.302
Arterial hypertension: no versus yes	0.367	>0.999	0.603	>0.999
Proteinuria > 1 g/L: no versus yes	0.131	0.521	0.539	>0.999
Peak serum creatinine value (mg/dL): <2 versus ≥2	0.024	0.070	0.038	0.041
Basal serum creatinine (mg/dL): <1.7 versus ≥1.7	0.007	0.003	0.303	0.041
Basal creatinine clearance (mL/minute): >60 versus ≤60	0.018	0.356	0.347	0.041
Glomerular filtration rate (mL/minute/m ²): >45 versus ≤45	0.007	0.003	0.303	0.003

Abbreviation: HCV, hepatitis C virus.

La aparición de proteinuria significativa predice el fracaso de la inmunosupresión con everolimus de rescate en sustitución del inhibidor de la calcineurina en receptores de un trasplante hepático con disfunción renal crónica



Manejo IRC post-TxH

Resumen

- ¿Cuándo actuar ?
 - Cr > 1,4 mg/dl (Proteinuria < 1gr /24h)
 - Cl Cr: < 60 ml/min (> 40 ml/m)
- ¿Como y con qué?
 - SRL/EVL y/o MMF con Descenso/Retirada IC
 - *Prevención y Tratamiento Optimizado de los Factores Riesgo CV (DM, HTA, Obesidad...)*

A therapeutic exploratory study to determine the efficacy and safety of calcineurin-inhibitor-free de-novo immunosuppression after liver transplantation: CILT

Armin D Goralczyk^{1*}, Andreas Schnitzbauer², Tung Y Tsui³, Giuliano Ramadori⁴, Thomas Lorf¹, Aiman Obed¹

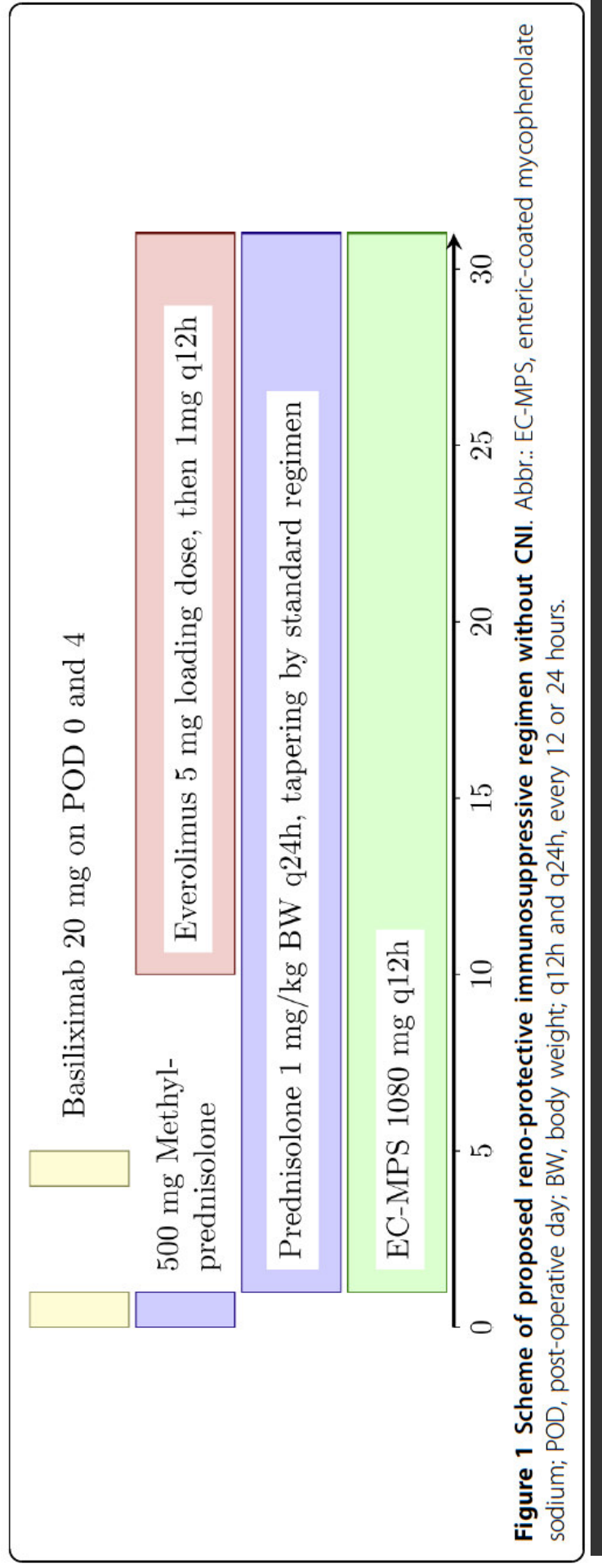
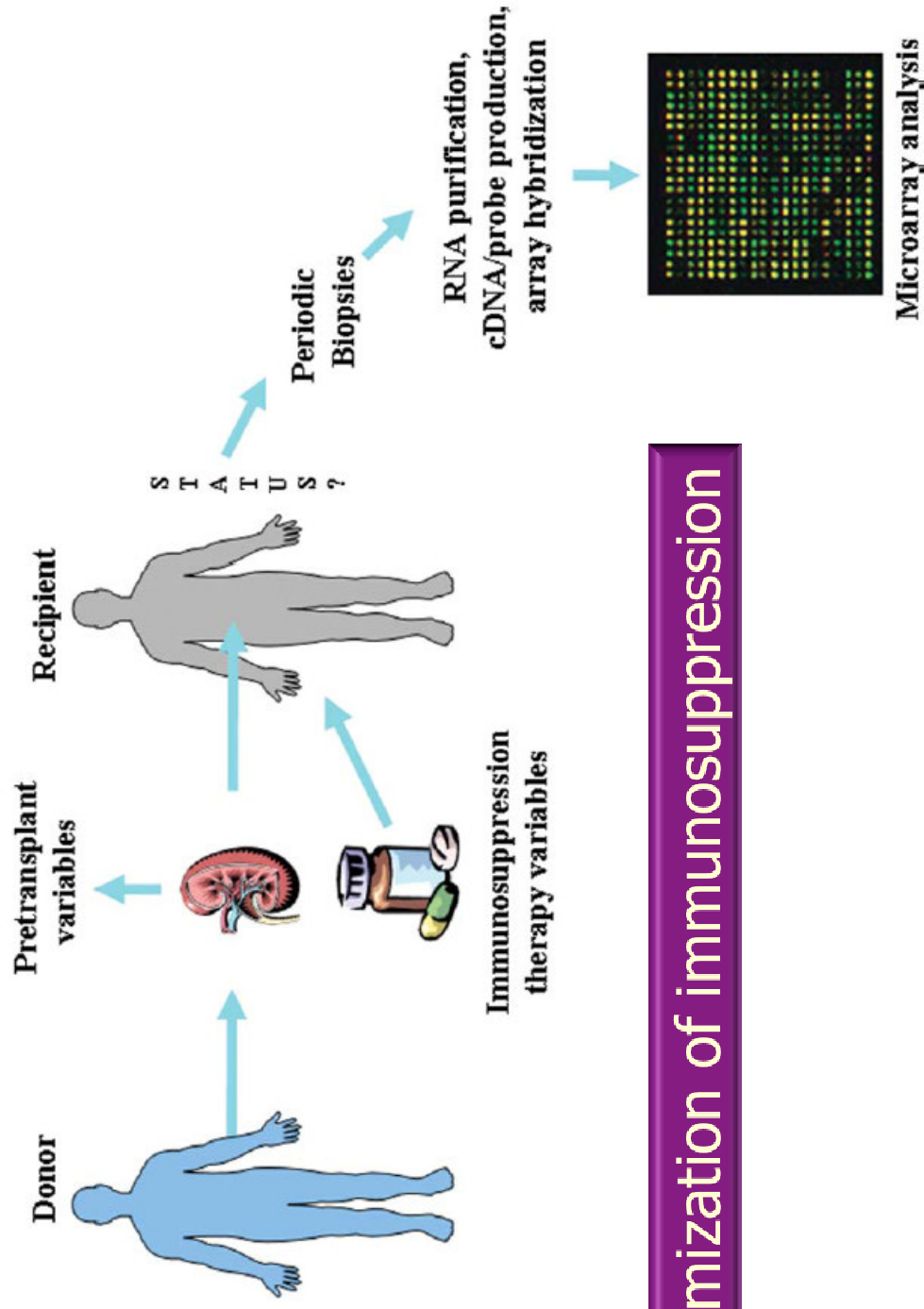


Figure 1 Scheme of proposed reno-protective immunosuppressive regimen without CNI. Abbr.: EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; POD, post-operative day; BW, body weight; q12h and q24h, every 12 or 24 hours.

Immunosuppressive Agents in Development

Agent	Sponsor	Pathway	Study Phase	Endpoint	Status
ISA247	Isotechnika	CNI	Phase II	Efficiency equal to that of CsA	Completed
AEB071	Novartis	PKC	Phase II/III	Minimization/substitution for CNI	Recruiting
CP-690550	Pfizer	JAK3	Phase IIB	Efficiency equal to that of CsA	Ongoing
Belatacept	Bristol-Myers Squibb	Costimulation inhibitor (CTLA4-Ig)	Phase II/III	Replacement for CNI	Kidney: completed Liver: recruiting
Efalizumab	Emory University/ Genentech	Anti-adhesion molecule (anti-LFA1)	Phase I/II	Replacement for CNI	Withdrawn
Alefacept	Astellas	Interference with lymphocyte trafficking (LFA3-Ig)	Phase II/III	Replacement for CNI	Completed
BG9588	National Institutes of Health	Costimulation inhibitor (anti-CD40L)	Phase II	Minimization/substitution for CNI	Completed

Gene Expression Profiling: Human Transplantation



Minimization of immunosuppression