

Grupo de trabajo

**Monitorización Farmacológica**

# Resumen de actividad

- Para cada inmunosupresor
- Palabras clave
  - Niveles
  - AUC
  - Farmacocinética

Artículos

73 revisión inicial

Asignados 40

Incluidos además

Publicación reciente

Referencia de interés

Ensayos clínicos

Revisiones sistematicas

Documentos de consenso

Excluidos

Otros órganos

Otros temas

# Azatioprina

## Metabolismo y posibilidades de monitorización

Derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina

Bloquea la síntesis de purinas

Biodisponibilidad 50%



# Monitorización de Azatioprina

6-Tioguanina nucleótido en hematíes	Tiopurina metiltransferasa En hematies	Referencias
Tres estudios Observacionales 507 pacientes	Dos estudios observacionales 104 pacientes	Bergan S Transplantation 2004
Se ha usado para monitorización de dosis altas	Depende de expresión génica: cuatro fenotipos descritos	Bergan S Ther Drug Monit 1997
Menos incidencia de rechazo	Relación con rechazo variable según los estudios	Bergan S Transplantation 1998
Niveles no claramente establecidos 100-200 pcmol/	Actividad media 17.3U(5.6-27.8)	Devieux T. Transpl Proceedings 2000
	Se utiliza en enf inflamatoria, crhonn, leucemia....	Chouchana L. Pharmacogenomic 2014

# Azatioprina

- En trasplante renal
  - No estudios recientes
  - No monitorización habitual
  - En otras enfermedades:
    - Se ha utilizado de la expresión de los genes que regulan la actividad de la tiopurina metil transferasa
      - Identificar la falta de adherencia
      - Predecir mielotoxicidad
      - Resistencia terapéutica
- Nivel de evidencia bajo

# Ciclosporina

- Inhibidor de la calcineurina
- Lipofílica
- Biodisponibilidad variable
- Metabolización citocromo P450
- C<sub>max</sub> se correlaciona bien con su efecto inmunosupresor
- AUC<sub>12</sub> horas es el mejor predictor de rechazo agudo y de pérdida de injerto

# Ciclosporina neoral

- Datos farmacocinéticos a los tres, 15, y 84 días del trasplante
  - Las primeras 4 horas son las de mayor variabilidad
  - El AUC<sub>4</sub> horas se correlaciona bien con AUC<sub>12</sub> horas
  - La C<sub>2</sub> predice mejor que la C<sub>0</sub> el AUC a las 4 horas
  - Como consecuencia
    - La reunión del comité de expertos de Vancouver
    - Recomendaciones de consenso internacional
    - Grupo de expertos europeos
  - Recomiendan la C<sub>2</sub> para monitorizar la ciclosporina neoral

# Sin embargo

- Niveles bajos no permiten discernir entre:
  - Lentos adsorbedores
  - Pobres adsorbedores
  - Infratratamiento
  - Requiere una extracción adicional
- Sólo quince minutos de margen para la extracción
- Evidencia sólo en posttrasplante inmediato
- Nuevos ensayos diseñados con C0
- Estudios posteriores contradictorios
- Abandono progresivo de su utilización

# C0-vs C2

## Estudios contradictorios

Dose Adjustment Strategy of Cyclosporine A in Renal Transplant Patients: Evaluation of Anthropometric Parameters for Dose Adjustment and C0 vs. C2 Monitoring in Japan, 2001-2010

Takatoshi Kokuhu<sup>1</sup>, Keizo Fukushima<sup>2</sup>, Hidetaka Ushigome<sup>3</sup>, Norio Yoshimura<sup>3</sup>, Nobuyuki Sugioka<sup>2</sup>✉

Independent variables	Correlation coefficient	ME (%)	MAE (%)	$\Delta$ MAE (%) <sup>†</sup>	[95% C.I.] <sup>††</sup>
C <sub>0</sub>	0.6326	6.87	18.86	N.D.	N.D.
C <sub>2</sub>	0.6078	7.02	19.85	-0.995	[-4.55:2.57]
C <sub>max</sub>	0.7108	5.37	16.66	2.199	[-2.16:6.56]

# Ciclosporina

## Niveles en asociación con antimetabólitos

C2	Niveles diana		Niveles alcanzados	
MO2ART (Neoral/MMFAZA)	M1	1800	M1	1700
	M2	1500	M2	1400
	M3	1300	M3	1400
	M4-7	900/1100	M6	900
	M8-12	700/900	M12	800
CONZERTO (INDUCCIONCON BAXILISIMAB)	M1	1700	M1	1600
	M2	1500	M2	1200
	M3-6	800-1000	M6	900
C0				
(Estudio internacional Cs microemulsión) con inducción	Semana 1	200-450	S1	290
	Semanas 2-4	200-400		
	M2-M12	150-300	M3	240-260
Simphony sin inducción	M0-M3	150-300	M1	260
	M3-M12	100-200	M3	200
			M12	140
Simphony con inducción	M1-12	50-100	M1	120
			M12	100

# Ciclosporina.

## Niveles en asociación con anti-mTOR

C2				
RAD A2306 Everolimus sin inducción	M1	1100	M1	1100
	M2	800	M2	900
	M3	600	M3	700
	M4-6	400	M4-M6	600
RAD 2307 Everolimus con inducción				
	M1-2	600	M1	700
	M3-6	400	M3	600
			M6	400
C0				
Estudio Cs/Siro Tac /siro TAC/MMF	M1	200-250		
	M3-12	150-200		
Sirolimus: Crupo de minimizacion	M1-M3	125-200		
	>M3	75-100		

# Recomendaciones K-DIGO

- Sugerimos monitorizar ciclosporina
  - C0
  - C2
  - AUC abreviada (0-4)
- Nivel de evidencia 2D
- No hay evidencias sobre la monitorización a largo plazo

# Bibliografía

- Keown P. Optimization of Cyclosporine Therapy With New Therapeutic Drug Monitoring Strategies: Report From the International Neoral T TDM Advisory Consensus Meeting (Vancouver, November 1997) *Transplantation Proceedings*. 1998; 30, 1645–1649
- Levy G. Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73, S12–S18
- Nashan B Use of Neoral C2 monitoring: a European consensus *Transplant International* 18 (2005) 768–778
- Citterio PF. Evolution of the Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine *Transplantation Proceedings*, 36 (Suppl 2S), 420S–425S (2004)
- Cianco C, Burke GW, Gainor JL. A randomized long-term trial of tacrolimus sirolimus vs cyclosporine sirolimus in renal transplantation: three years analysis. *Transplantation* 2006;81:845-52

- International Neoral Renal Transplantation Group. Randomized, international study of cyclosporine microemulsion absorption profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis. *Am J Transplant* 2002 ;2(2):157-66
- Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal Transplantation. *Transplantation* 2001 27;72(6):1024-32.
- M. Billaud. C2 versus C0 Cyclosporine Monitoring: Still Not the End. *Tranplantation* 2005;80:542
- Birsan T. C2 versus C0 Cyclosporine Monitoring: The End for Us. *Tranplantation* 2005;80:544
- Monitoring Immunosuppressive Medications: *Am J Transplantation* 2009;9(3):S19-S20

# Tacrolimus-Advagraft

- Potente inhibidor de la calcineurina
- Amplia variabilidad
  - Intraindividual 10-40%
  - Interindividual 20-60%
- Biodisponibilidad 25-40%
- Metabolismo citocromo p450
- Ampliamente aceptado que C0 tiene buena correlación con AUC
  - Hay algunos estudios en contra
    - Karim A. C0-C2 Ther drug monit 2015
    - Balbontin FG. Transplant Proc 2003

# Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure.

- Exposición al fármaco:
  - Aumenta con el tiempo
    - <3 meses, 3-12 meses, >12 meses
- Relación entre C<sub>0</sub> y AUC
  - Varía con el tiempo.
  - Mejor los tres primeros meses

Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P.  
Ther Drug Monit. 2013 Jun;35(3):322-7. doi

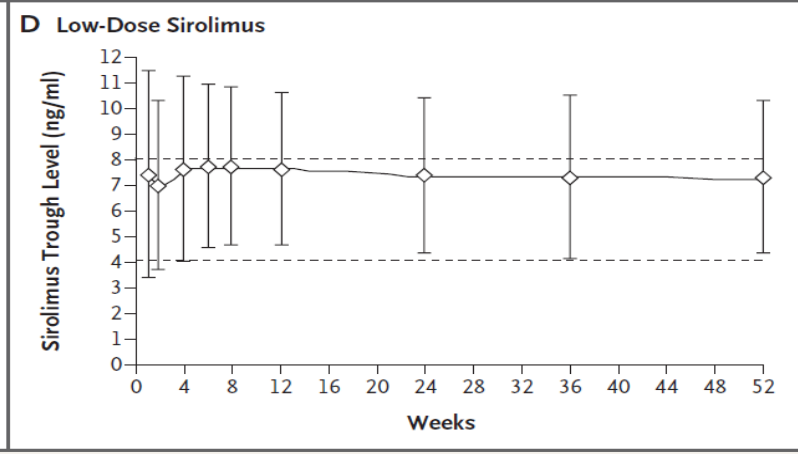
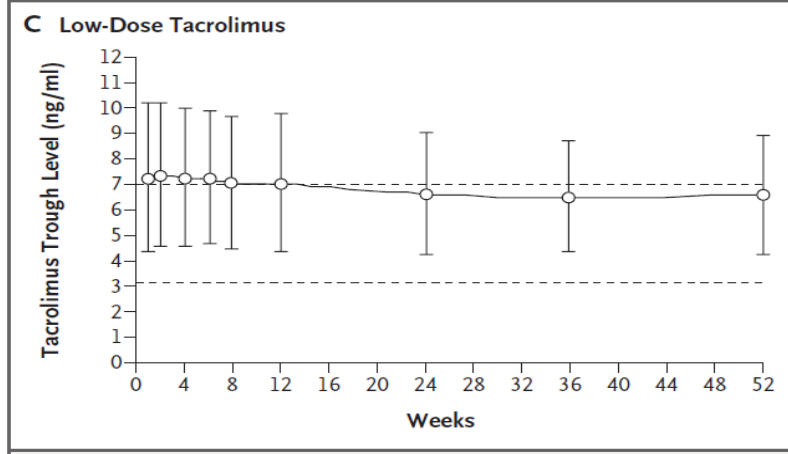
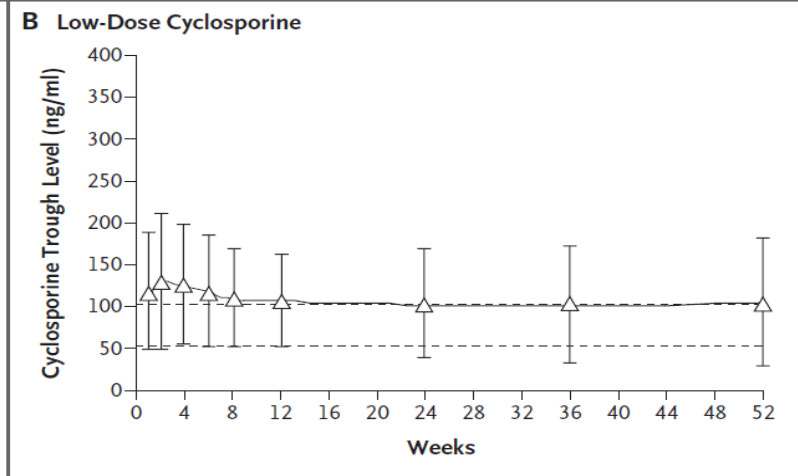
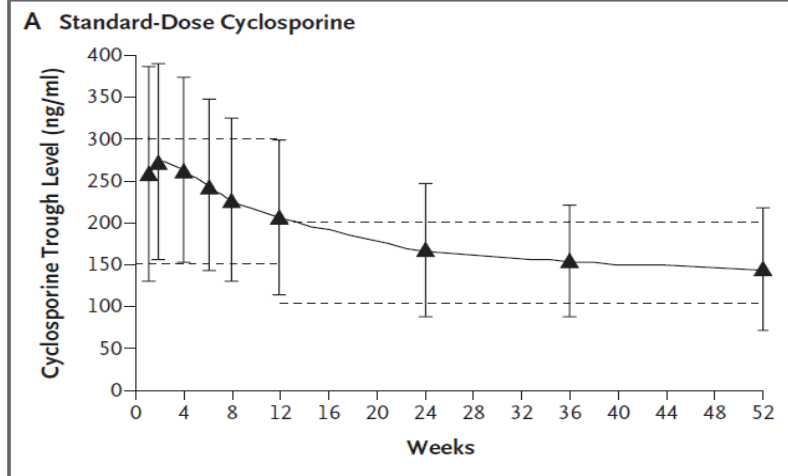
# Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference

	Sin inducción	Triple con Anti IL2*	Con Policlonales
M0-3	10-15	3-7	5-10
M4-12	5-15	3-7	5-10
M>12	5-10	3-7	5-10

\* Datos propuestos en el estudio Symphony. En la realidad en rango superior

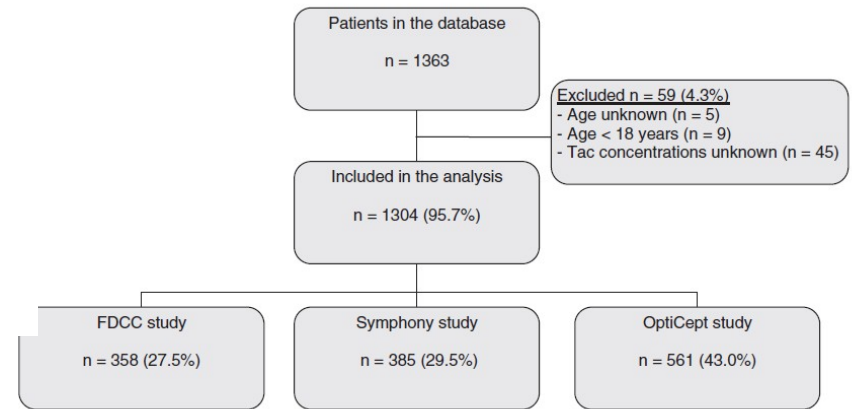
	Minimización de esteroides	Asociación con Antim-TOR	
M0-3	10-15	3-7	
M4-12	8-12	3-7	
M>12	5-10	3-7	

# Niveles alcanzados en el estudio Symphony



# Relación dosis-rechazo

## Tacrolimus Predose Concentrations Do Not Predict the Risk of Acute Rejection After Renal Transplantation: A Pooled Analysis From Three Randomized-Controlled Clinical Trials<sup>†</sup>



A: Tac predose concentrations below or above 5 ng/mL

Time point	Tac < 5 ng/mL		Tac > 5 ng/mL		P-value
	n	BPAP	n	BPAP	
Day 3	146	10 (6.8%)	671	73 (10.9%)	0.14
Day 10	129	7 (5.7%)	962	71 (7.4%)	0.42
Day 14	92	8 (8.7%)	677	39 (5.8%)	0.27
Month 1	86	2 (2.3%)	1002	36 (3.6%)	0.54
Month 6	185	2 (1.1%)	751	10 (1.3%)	0.79

B: Tac predose concentrations below or above 10 ng/mL

Time point	Tac < 10 ng/mL		Tac > 10 ng/mL		P-value
	n	BPAP	n	BPAP	
Day 3	426	40 (9.4%)	391	43 (11%)	0.48
Day 10	619	49 (7.9%)	472	29 (6.7%)	0.26
Day 14	495	32 (6.5%)	274	15 (5.5%)	0.58
Month 1	573	22 (3.8%)	515	16 (3.1)	0.58
Month 6	797	9 (1.1%)	139	3 (2.2%)	0.32

	OR (95% CI)	p-Value
DGF	2.7 (1.8 – 4.0)	0.0001
Induction	0.66 (0.44 – 0.99)	0.049
Mean Tac concentration day 3–day 14	0.98 (0.94 – 1.03)	0.48
HLA mismatches <4	1.47 (1.02 – 2.13)	0.07
Number transplantation >1	1.71 (0.91 – 3.23)	0.09
PRA > 15%	0.51 (0.17 – 1.53)	0.23

# Variabilidad

Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure

- N=356
- Unicéntrico: Hospital general de Toronto
- Seguimiento: 2000-2011
- End point primario: Rechazo agudo, glomerulopatía y pérdida de injerto
- Variabilidad: Incremento proporcional del riesgo cuando es mayor de 1 SD

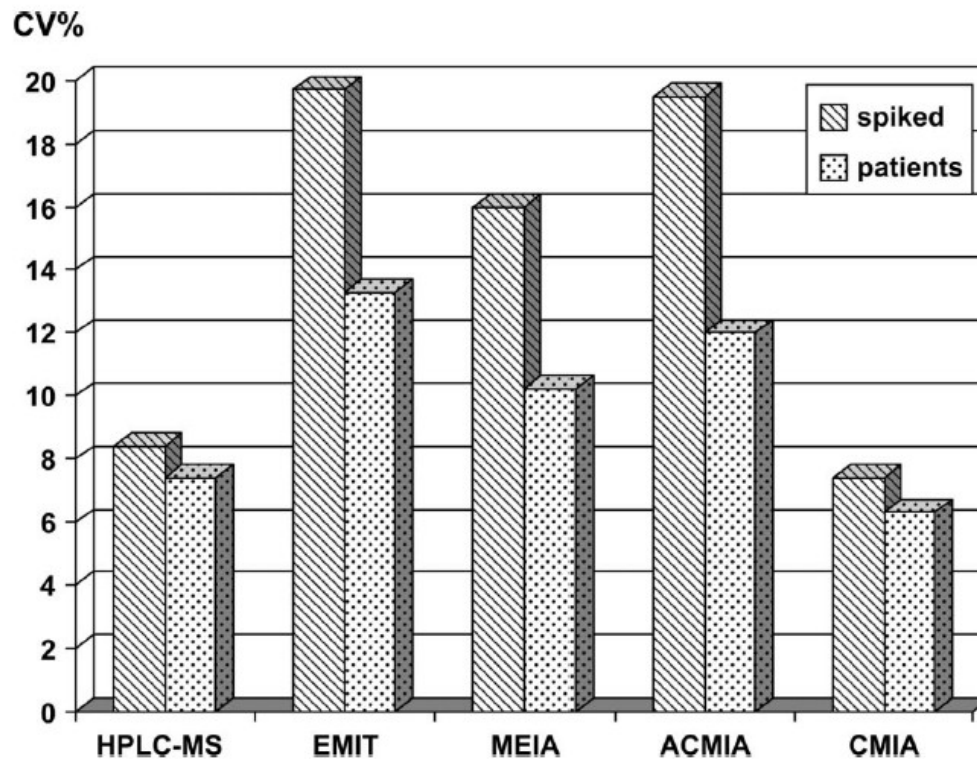
Ruth Sapir-Pichhadze, Yao Wang, Olusegun Famure, Yanhong Li and S. Joseph Kim.  
Kidney Int 2014;85,1404-1411

## Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management.

- Formas de medirla:
  - Coeficiente de variación y MAD
- Periodo de estabilidad farmacocinética y clínica
- Media de diversos estudios 15-30%
- Causas:
  - Técnica de medición
  - Comida
  - Diarrea
  - Interacciones con drogas
  - Adherencia
  - Genéricos

# Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference

## Variabilidad de los niveles en distintos laboratorios según el método de determinación



# Variabilidad y modificaciones génicas

Which Genetic Determinants Should be Considered for Tacrolimus Dose Optimization in Kidney Transplantation? A Combined Analysis of Genes Affecting the CYP3A Locus.

- Estudio transversal observacional
- N=123
- Relación genotipo con niveles/dosis de tacrolimus
- Se analizan la influencia de la expresión o el fenotipo de 5 diferentes genes:
  - CYP3A5 (rs776746),
  - CYP3A4 (rs35599367),
  - NR1I2 (rs2276707),
  - POR (rs1057868)
  - PPARA (rs4253728)
- De todos los genes analizados, sólo los dos primeros (CYP3A5 y CYP3A4) ejercen una influencia en la variabilidad interindividual de tacrolimus.
- Ellos dos junto con la edad explicarían el 18.3% de la variabilidad interindividual.

Bruckmueller H, Werk AN, Renders L, Feldkamp T, Tepel M, Borst C, Caliebe A, Kunzendorf U, Cascorbi I. Ther Drug Monit. 2015 ;37(3):288-95

# Recomendaciones K-DIGO

- Medir niveles de anticalcineurínicos (1b)
  - Cada 48 horas en el postoperatorio
  - Cuando cambie la medicación (2C)
  - Deterioro de función renal (2C)

# Bibliografía

Pierre Wallemacq, PhD,\* Victor W. Armstrong, PhD,† Merce Brunet, PhD et al. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):139-152

Karim A, Zohra C, Mouna H, Nadia BF, Sabra A, Mezri EM, Naceur B, Habib S, Amel . Development of limited sampling strategies for the estimation of tacrolimus area under the curve in adult kidney transplant recipients according to the post transplantation time. *Ther Drug Monit*. 2015

N. Ben Fredj, A. Chaabane, Z. Chadly, M. Hammouda, S. Aloui, N.A. Boughattas, H. Skhiri, K. Aouam. Tacrolimus therapeutic drug monitoring in Tunisian renal transplant recipients: Effect of post-transplantation period. *Transplant Immunology*.2013; 28: 198–202

Ruth Sapir-Pichhadze, Yao Wang, Olusegun Famure, Yanhong Li and S. Joseph Kim. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney International*. 2014; 85:1404–1411

F.G. Balbontin, B. Kiberd, J. Squires, D. Singh, A. Fraser, P. Belitsky, and J. Lawen. Tacrolimus Monitoring by Simplified Sparse Sampling Under the Concentration Time Curve *Transplantation Proceedings*,2003; 35: 2445–2448

Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)*2015 Apr;29(2):78-84.

Andreu F, Colom H, Grinyó JM, Torras J, Cruzado JM, Lloberas N. Development of a population PK model of tacrolimus for adaptive dosage control in stable kidney transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2015 ; 37(2):246-55

Bruckmueller H, Werk AN, Renders L, Feldkamp T, Tepel M, Borst C, Caliebe A, Kunzendorf U, Cascorbi Which Genetic Determinants Should be Considered for Tacrolimus Dose Optimization in Kidney Transplantation? A Combined Analysis of Genes Affecting the CYP3A Locus. *Ther Drug Monit.* 2015 Jun;37(3):288-95.

Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit.* 2013 ;35(3):322-7.

Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, Bernasconi C, van Gelder T. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials. *Am J Transplant.* 2013;13(5):1253-61

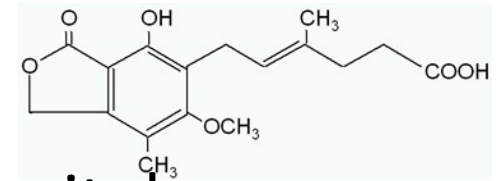
# Anticalcineurínicos

- Niveles recomendados en ensayos clínicos dependen de otros inmunosupresores asociados y del tiempo postrasplante
- Las guías K-DIGO recomiendan:
  - Medir niveles de anticalcineurínicos (1b)
    - Cada 48 horas en el postoperatorio
    - Cuando cambie la medicación (2C)
    - Deterioro de función renal (2C)

# Anticalcineurínicos

- Dada la importante variabilidad individual, la nefrotoxicidad y las importantes interacciones medicamentosas se recomienda monitorizar a largo plazo como se hace en la práctica clínica habitual.
- El aumento en la variabilidad intraindividual se relaciona con pérdida de injerto.

# Micofenolato y ácido micofenólico



- 1) Inhiben de manera no competitiva la inositol monofostato dehidrogenasa
- 2) El AUC se ha correlacionado en diversos estudios con eficacia y efectos secundarios
- 3) Múltiples intentos de simplificar AUC
  - Mejor correlación con tres-cuatro puntos
  - 1-3-9 horas
  - 1-2-3-6 horas
- 4) Hay incremento de la biodisponibilidad del fármaco con tacrolimus tiempo dependientes

# Controlled-Dose Versus Fixed-Dose Mycophenolate Mofetil for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

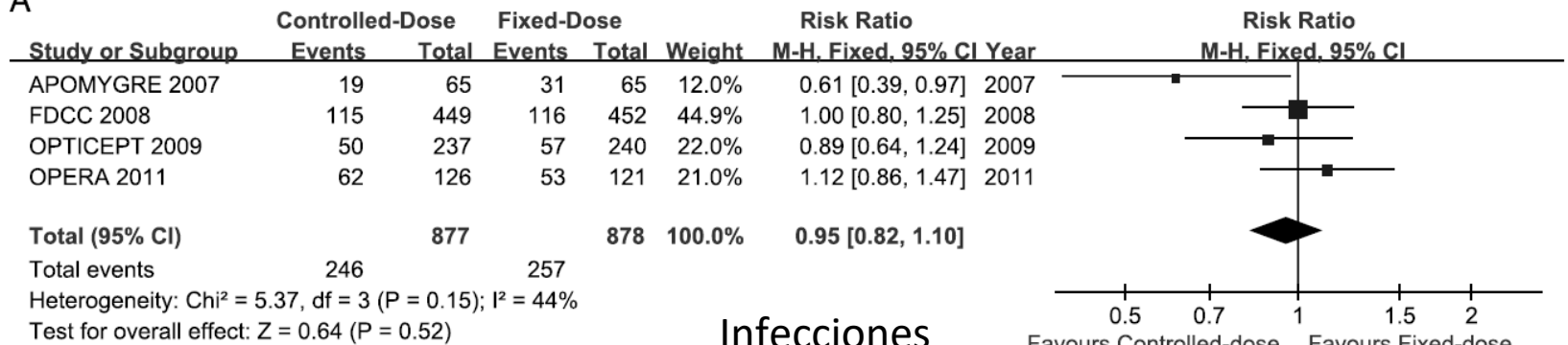
## Estudios incluidos

<b>Trials</b>	<b>No. KTRs</b>	<b>Induction/maintenance immunosuppression</b>	<b>Intervention</b>	<b>Main outcomes</b>	<b>Follow-up duration</b>
APOMYGRE 2007	130	IL2-RA/CsA+MMF±Pred	CD: target MPA AUC of 40 mg hr/L; FD: MMF 2 g/d	Acute rejection, death, GI AEs, graft function, graft loss, hematologic AEs, infection, MMF discontinuation, treatment failure	12 mo
FDCC 2008	901	Multiformity/CNI+MMF+Pred	CD: target MPA AUC of 45 mg hr/L; FD: MMF 2 g/d for adults and 1.2 g/m <sup>2</sup> /d for pediatrics	Acute rejection, death, GI AEs, graft loss, hematologic AEs, infection, malignancy, MMF discontinuation, treatment failure	12 mo
OPTICEPT 2009	477	Multiformity/CNI+MMF±Pred	CD: target MPA trough level ≥1.3 mg/L (CsA) and ≥1.9 mg/L (FK); FD: MMF 2 g/d for adults and 1.2 g/m <sup>2</sup> /d for pediatrics	Acute rejection, death, GI AEs, graft loss, hematologic AEs, infection, malignancy, MMF discontinuation, treatment failure	2 yr
OPERA 2011	247	IL2-RA/CsA+MMF±Pred	CD: target MPA AUC of 40 mg hr/L; FD: MMF 2 g/d	Acute rejection, death, GI AEs, graft function, graft loss, hematologic AEs, infection, MMF discontinuation, treatment failure	12 mo

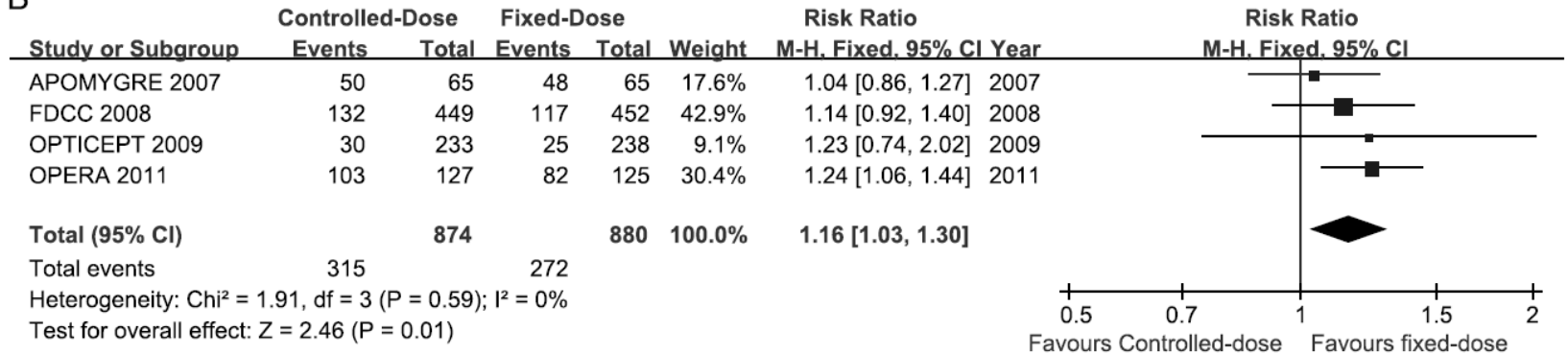
# Controlled-Dose Versus Fixed-Dose Mycophenolate Mofetil for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

## Fallo de eficacia

A



B



# Actividad de la inositol monofosfato dehidrogenasa

- **N=52**
  - Los pacientes con rechazo agudo presentan una mayor actividad pre y posttrasplante de la IMPDH 26% vs 57%
  - No existe una correlación entre la actividad de la IMPDH ni con los niveles de ácido micofenólico ni con los del inhibidor de la calcineurina
  - Gran variabilidad intra e interpaciente
  - Aumenta con el tiempo de trasplante
- **N=30**
  - Seguimiento 24 semanas
  - Aumenta en las primeras 24 horas
  - Niveles altos pretrasplante se relacionan con rechazo

# Expresión de m-RNA de inositolmonofosfato dehidrogenasa

- N=30
  - Aumenta posttrasplante.
  - Disminuye al disminuir los esteroides

N=101

No existe una correlación entre los niveles de mRNA de IMPDH y la actividad de la IMPDH.

Los niveles de RNAm pretrasplante se correlacionan con los rechazos agudos; son más altos pretrasplante en paciente con rechazo agudo

# Recomendaciones K-DIGO

- Sugerimos monitorizar niveles.
- Nivel de evidencia 2-D

# Bibliografía

- Denise H. Fleming, PhD, Binu S. Mathew, MD, Samuel Prasanna, MSc, Vellaichamy M. Annapandian, BPharm, and George T. John, DM. A Possible Simplification for the Estimation of Area Under the Curve (AUC<sub>0–12</sub>) of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Renal Transplant Patients Receiving Tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2011;33:165–170
- Natalia Lampón, María J. Tutor-Crespo, Rafael Romero and José C. Tutor. Diagnostic efficiency of truncated area under the curve from 0 to 2 h (AUC<sub>0–2</sub>) of mycophenolic acid in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and concomitant tacrolimus. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(7):1167–1170

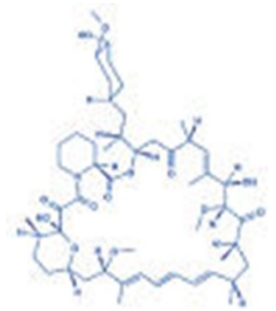
Tomasz Pawinski, MSc, PhD, Paulina Luszczynska, MD, Magdalena Durlik, PhD, Jadwiga Majchrzak, MD, Teresa Baczowska, PhD, Maria Chrzanowska, PhD, Joanna Sobiak, MSc, Maciej Glyda, PhD, Magdalena Kuriata-Kordek, PhD, Dorota Kamińska, PhD, Magdalena Krajewska, PhD, and Marian Klinger, PhD.  
Development and Validation of Limited Sampling Strategies for the Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Curve in Adult Kidney and Liver Transplant Recipients Receiving Concomitant Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2013;35:760–769

- Sara Bremer, Randeep Mandla, Nils T. Vethe, Ingrid Rasmussen, Helge Rootwelt, Pål-D. Line, Karsten Midtvedt, and Stein Bergan .Expression of IMPDH1 and IMPDH2 After Transplantation and Initiation of Immunosuppression. *Transplantation* 2008;85: 55–61
- Monitoring of inosine monophosphate dehydrogenase activity and expression during the early period of mycophenolate mofetil therapy in de novo renal transplant patients.*Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(2):109-17. Epub 2012 Aug 14. Molinaro M, Chiarelli LR, Biancone L, Castagneto M, Boschiero L, Pisani F, Sabbatini M, Sandrini S, Arbustini E, Tinelli C, Regazzi M, Schena FP, Segoloni GP.
- Matthias C. Raggi, Stephanie B. Siebert, Werner Steimer, et al. Customized Mycophenolate Dosing Based on Measuring Inosine-Monophosphate Dehydrogenase Activity Significantly Improves Patients' Outcomes After Renal Transplantation.*Transplantation* 2010;90: 1536–1541
- Wang X, Qin X, Wang Y, Huang Z, Li X, Zeng Q, Zeng H, Lu Y, Wang L, Lin T. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):361-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31828c6dc7.

## MMF y ácido micofenólico

- No se recomienda la monitorización rutinaria de niveles.
- En estudios observacionales el aumento de la actividad de la IMPDH y su expresión génica pretrasplante podrían relacionarse con rechazo agudo.

# iM-TOR



## Sirolimus/Everolimus

**Pico plasmático 1-2 horas/1-2 horas**

**Vida media 60 /28-35 horas**

**Variabilidad intraindividual 64/27%**

**Variabilidad interindividual 60/31%**

**Metabolización: citocromo P450 3A4**

**C0 buena correlación con AUC**

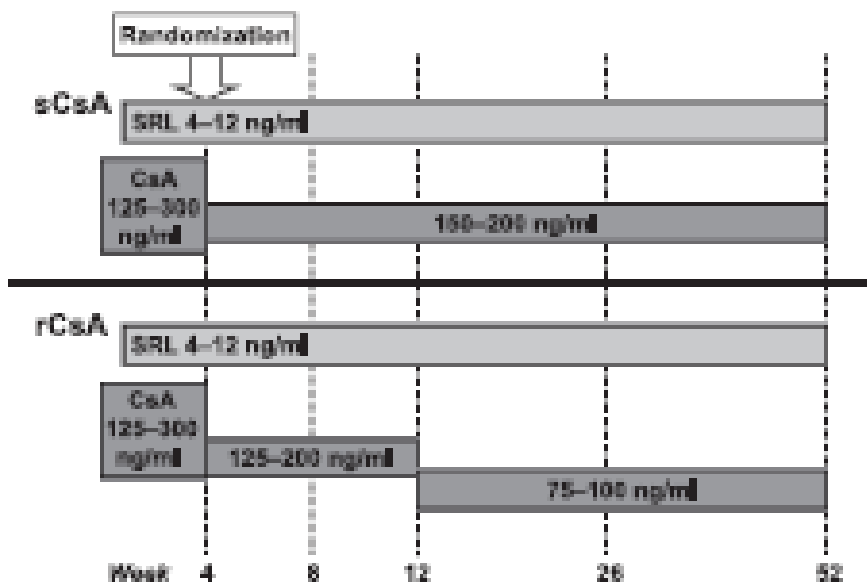
**Aumenta su exposición en asociación con anticalcineurínicos (más con sirolimus)**

# Métodos de determinación

Método		
Sirolimus IMX (abot) 15% más bajos	Everolimus FPIA	Bouzas L
Sirolimus ACMIA SIEMENS Más altos	Everolimus FPIA	Bouzas L
	Everolimus QMS	Dasgupta
Sirolimus CMIA	Quando determina everolimus buen coeficiente de correlación	

# Sirolimus

## Asociación con ciclosporina



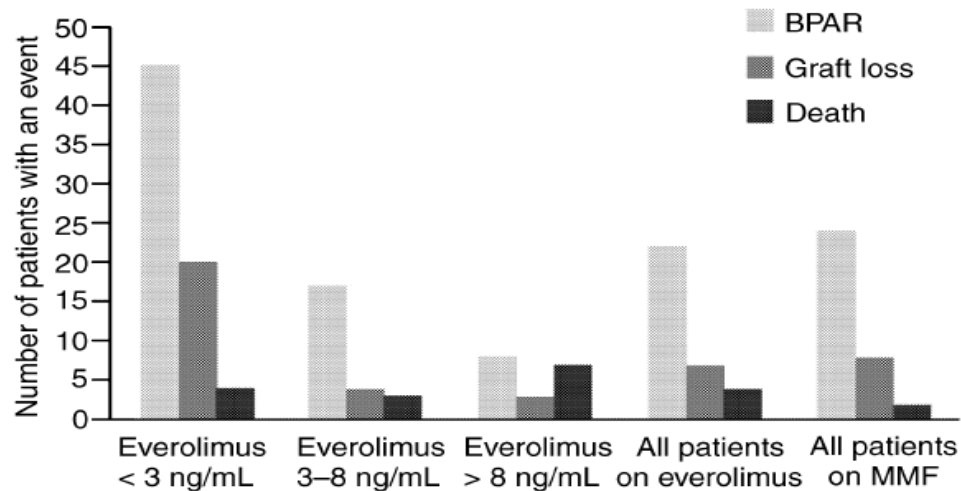
	20 (11.2)	29 (16.2)	NS
BCAR, n (%)	20 (11.2)	29 (16.2)	NS
Grade 1A†	9 (45.0)	14 (48.3)	0.018
Grade 1B†	3 (15.0)	9 (31.0)	
Grade 2A†	4 (20.0)	3 (10.3)	
Grade 2B†	3 (15.0)	2 (6.9)	
Grade 3†	1 (5.0)	1 (3.4)	
Rejection treated with antibody therapy	5 (25.0)	6 (20.7)	NS

**The efficacy and safety of cyclosporine reduction in *de novo* renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study**

# Everolimus.

## Asociación con ciclosporina

Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data



# Sirolimus

## Asociación con tacrolimus

Russ et al, 2003 [47]

6-Month Australian, phase II, randomized, multicenter, open-label study in de novo renal transplant recipients  
N = 64

- SRL (target 8–15 ng/mL) + reduced TAC (target 3–7 ng/mL)
- SRL (target 5–10 ng/mL) + standard TAC (8–12 ng/mL)
- Corticosteroids administered in both groups

Lo et al, 2004 [48]

12-Month randomized study in de novo renal transplant recipients  
N = 70

- TAC-sparing regimen: standard SRL (C0, 10–15 ng/mL) + reduced TAC (C0, 3–6 ng/mL)
- TAC-free regimen: full-dose SRL (C0, 12–15 ng/mL) + MMF (2-g daily)
- ATG and corticosteroids administered in both groups

# Everolimus

## Asociación con tacrolimus

US09 [45]	6-Month multicenter, prospective, randomized, open-label study in de novo renal transplant recipients N = 92	Low TAC (C0, 4–7 ng/mL months 0–3 and 3–6 ng/mL months 4–6) vs standard TAC (C0, 8–11 ng/mL months 0–3 and 7–10 ng/mL months 4–6) with concentration-controlled EVR (adjusted to maintain C0 > 3 ng/mL), basiliximab induction, and steroids
ASSET [46]	12-Month multicenter, open-label, randomized study in de novo renal transplant recipients N = 224	Very low TAC (C0, 1.5–3 ng/mL) vs low TAC (4–7 ng/mL) with concentration-controlled EVR (adjusted to maintain C0 at 3–8 ng/mL), basiliximab induction, and corticosteroids
EVEROTAC [36]	6-Month Spanish, multicenter, prospective, randomized, phase II, open-label study in de novo renal transplant recipients N = 35	EVR 0.75-mg bid vs 1.5-mg bid to day 42 (dose adjustment thereafter to maintain level of 3–8 ng/mL) with standard TAC and steroids

# Niveles en los estudios

	Sirolimus	Everolimus	
Minimizacion de anticalcineurino	8-15 5-10 7-10 4-12	Estrategias de Minimización de inicio	3-8
Dosis standard de anticalcineurino	8-12 10-15		
Asociado a MMF	12-15		

# iM-TOR

- Niveles recomendados dependen de la asociación con otros fármacos inmunosupresores y de la estrategia inmunosupresora inicial
- Debido a la fórmula de ambos fármacos se han utilizado métodos de determinación comunes

## iM-TOR

- No hay evidencias para recomendar una frecuencia de determinación
- Dada su farmacocinética serían asumibles las mismas recomendaciones que se han aplicado a los anticalcineurínicos
  - Deterioro de función renal
  - Asociación de fármacos que interfieran en su metabolismo
  - Inicio o retirada de anticalcineurínico sobre todo con sirolimus

# Bibliografia

- Dirk Jan A. R. Moes, PharmD, Rogier R. Press, PharmD, Johan W. de Fijter, MD, PhD, Henk-Jan Guchelaar Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Outperforms Fluorescence Polarization Immunoassay, in Monitoring Everolimus Therapy in Renal Transplantation Ther Drug Monit 2010;32:413–419
- Lorena Bouzas, J. Carlos Tutor. Determination of blood everolimus concentrations in kidney and liver transplant recipients using the sirolimus antibody conjugated magnetic immunoassay (ACMIA). Clinical Biochemistry 40 (2007) 132–136
- Amitava Dasgupta, PhD, Bonnet Davis, MT(ASCP), and Loretta Chow, MT(ASCP). Evaluation of QMS Everolimus Assay Using Hitachi 917 Analyzer: Comparison With Liquid Chromatography/ Mass Spectrometry. Ther Drug Monit 2011;33:149–154

# Bibliografia

- Chan L1, Hartmann E, Cibrik D, Cooper M, Shaw LM. Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2010; 15;90(1):31-7.
- Shihab F, Chistinans U, Smith L. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacogenetics exposure-response relationships and clinical outcomes. *Transplant immunology* 2014;31:22-32
- Lorber MI. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy and safety data. *Clin Transplant* 2005;19:145-152
- Cibrik D1, Silva HT Jr, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, Wang Z, Zibari GB, Shihab F, Kim YS. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013 15;95(7):933-42
- Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohn SJ, Cross NB, Eris JM, Henderson L, Howell MR, Isbel NM, Kanellis J, Kotwal SS, Manley P, Masterson R, Mulley W, Murali K, O'Connell P, Pilmore H, Rogers N, Russ GR, Walker RG, Webster AC, Wiggins KJ, Wong G, Wyburn KR; Kidney Health Australia Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI). KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(3):204-14.
- Chapman JR: The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010 89(6):644-5.
- Mühlbacher F1, Neumayer HH, del Castillo D, Stefoni S, Zygmunt AJ, Budde K; European Rapamune Cyclosporine Minimization Study Group. The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study. *Transpl Int*. 2014 ;27(2):176-86.

# Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation

Teun van Gelder, Ron H. van Schaik and Dennis A. Hesselink

Drug	Gene	Polymorphism	rs number	Effect on protein activity	Clinical response	R
Azathioprine	TPMT	*2	rs1800462	Reduced TPMT activity	Severe myelotoxicity	12
		*3A	rs1800460, rs1142345			
		*3B	rs1800460			
		*3C	rs1142345			
Mycophenolate mofetil	UGT1A9	-2152C>T	rs17868320	Reduced mycophenolic acid exposure	Increased rejection risk	18
		-275T>A	rs6714486			
	IMPDH2	3757T>C	rs11706052	Increased IMPDH activity	No influence on rejection risk No association with graft function or survival	42

Nat. Rev. Nephrol. 10, 725–731 (2014);

Teun van Gelder, Ron H. van Schaik and Dennis A. Hesselink

# Farmacogenómica

Ciclosporin	<i>ABCB1</i>	3435C>T	rs1045642	Altered ABCB1 activity	Associated with ciclosporin nephrotoxicity Associated with long-term graft survival	57,61
Tacrolimus	<i>CYP3A5</i>	*3	rs776746	Nonfunctional CYP3A5	Reduced tacrolimus dose requirement Increased risk of supratherapeutic exposure	78,86
	<i>CYP3A4</i>	*22	rs35599367	Reduced CYP3A4 activity	Reduced tacrolimus dose requirement Increased risk of supratherapeutic exposure	81,82
Sirolimus	<i>CYP3A5</i>	*3	rs776746	Nonfunctional CYP3A5	Reduced sirolimus dose requirement	87–89
Everolimus	<i>CYP3A5</i>	*3	rs776746	Nonfunctional CYP3A5	No clinically relevant effect on pharmacokinetics	97
	<i>CYP3A4</i>	*22	rs35599367	Reduced CYP3A4 activity	No clinically relevant effect on pharmacokinetics	97

# Consideraciones generales

- Los antimetabolitos no requieren monitorización
- En el resto de los inmunosupresores se monitorizan de rutina a largo plazo aunque el nivel de evidencia es bajo
- La farmacogenómica no ha hecho grandes aportaciones hasta el momento

# Consideraciones generales

El nefrólogo debe conocer

1) El proceso de determinación del inmunosupresor

- Manejo de la muestras
- Controles de calidad de laboratorio
- Método de determinación utilizado

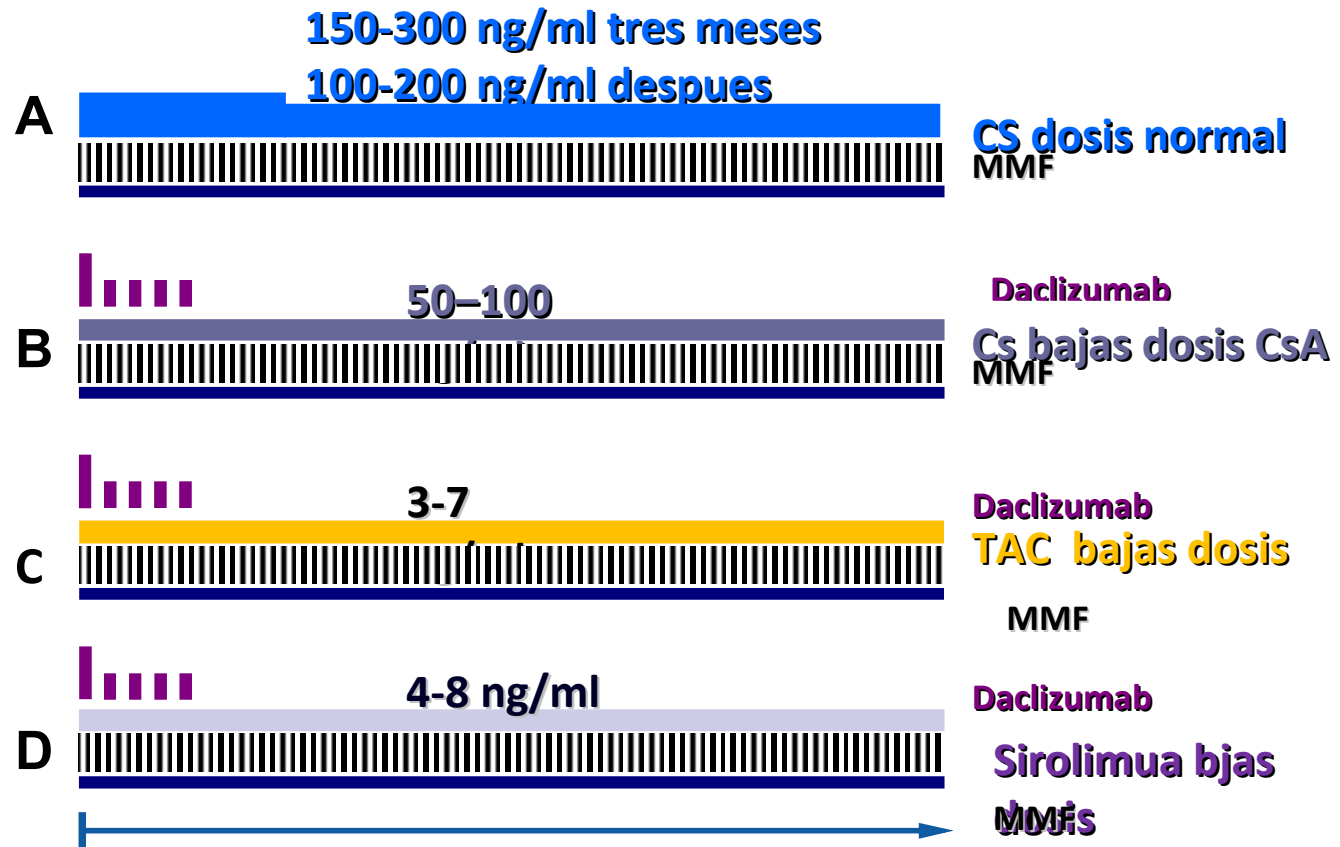
2) El metabolismo del fármaco inmunosupresor y las interacciones medicamentosas e insistir en la toma correcta de la medicación

- Ayunas
- Tiempo de espera
- Horario



# Estudio Symphony

Número de pacientes



# Resumen