GRUPO 3

Tratamiento inmunosupresor con donantes expandidos y receptores límite

Madrid, 8 y 9 Noviembre 2019

Componentes del Grupo

- **Juan José Amenábar** , Hospital de Cruces
- **Natividad Calvo**, Hospital Clínico San Carlos
- **Mónica Pérez**, Hospital Univ. Germans Trias i Pujol
- **Verónica López**, Hospital Regional de Málaga
- **Domingo Marrero**, Hospital Universitario de Canarias
- **Elena Monfá**, Complejo Asistencial de León
- **Roberto Gallego**, Hospital Dr. Negrín
- **M. Luisa Martín,** Hospital Arnau de Vilanova
- **Alberto Rodríguez**, Hospital Reina Sofía
- **M. Luisa Rodríguez**, Hospital Gregorio Marañón
- **Manuel A. Rodríguez**, Hospital Torrecárdenas
- **Laura Salanova**, Hospital Universitario Princesa
- **Beatriz Sánchez**, Hospital Puerta de Hierro
- **Joana Sellarès**, Hospital Vall d´Hebrón

Proyecto Prometeo 2

INTRODUCCIÓN

- En la última década se ha producido un incremento importante tanto del pool donantes con criterios expandidos como de la inclusión de receptores añosos (>60-65 años) en las listas de espera de trasplante renal. 1,2.
- Generalmente son excuídos de los principales ensayos clínicos3, por lo que no existe un protocolo de inmunosupresión específico para estos pacientes.

1Lassale M et al. Agency Biomed 2013
2Arcos E Transplantation 2019
3Meyer JM Transplantation 2013

Proyecto Prometeo 2

Aspectos a tener en cuenta cuando elegimos la inmunosupresión de receptores límite

1. **INMUNOSENSESCENCIA** – Alteraciones del sistema inmune que **se producen con la edad** que implican tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa. Se producen modificaciones en el número de células, así como disminución en la activación y proliferación celular. Se **reduce el número células T naïve**, se produce una **acumulación de células T de memoria** y se **invierte** la relación entre las células **T CD4+ y CD8+** 1 . También se asocia a cambios en las células B **disminuyendo la respuesta de producción de anticuerpos**2. Esto hace esta población fràgil y más susceptible a desarrollar infecciones severas y cáncer.

2. **RIESGO DE RECHAZO E INFECCIÓN** – **Riesgo de rechazo controvertido .**

   - Riesgo reducido en comparación con donantes/receptores más jóvenes3
   - Riesgo aumentado (efecto de non- matching HLA)
   - **Impacto mayor** con menos recuperación a nivel hisológico/funcional y aumento de la morbi/mortalidad asociada a tratamiento antirechazo (infecciones)
   - Infecciones en el receptor añosos pueden ser más severas. Existe un aumento exponencial de muerte por **infección** con la edad4, siendo la **causa de muerte más importante en estos pacientes.**

1Gruver AL. et al. J. Pathol 2007; 2Frasca D, Curr Opin Immunol 2009;
3Le Meur Y et al. Transpl Rev 2017; 4Hedal K, Transplantation;

Proyecto Prometeo 2

Aspectos a tener en cuenta cuando elegimos la inmunosupresión de receptores límite

1. **RIESGO DE FUNCIÓN RETARDADA DEL INJERTO Y NEFROTOXICIDAD POR CNI** – Más riesgo de función retardada del injerto (DGF) y aumento de susceptibilidad por ICN, por lo que se han propuesto estrategias de minimización en estos pacientes.

2. **RIESGO DE DIABETES Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES** – Riesgo elevado de DM (es hasta el 30 %)1 , que a su vez contribuye a aumentar la mortadlidad2 .

3. **RIESGO DE CÁNCER** – El riesgo de cáncer aumenta con la edad y los pacientes trasplantados tienen más riesgo de desarrollarlo que la población general3,4 .

1Shah T. et al. Transplantation 2006
2Cole EH et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008
3Webster AC et al. AJT 2007
4Sampatio MS et al. Transplantation 2012

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento inmunosupresor con donantes expandidos y receptores límite

- Bloque 1. Tratamiento de inducción.
- Bloque 2. Tratamiento de mantenimiento.
- Bloque 3. Mantenimiento vs. retirada de esteroides.
- Bloque 4. Belatacept.

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento

INDUCCIÓN

Tratamiento de inducción. Timoglobulina vs. Basiliximab

	Timoglobulina	Basiliximab
Mecanismo de acción	Depleciona linfocitos T (85% para las poblaciones CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 y CD57)	Antagonista de la cadena a del receptor de IL2 (activación linfocitos T)
Toxicidad asociada a la infusión del fármaco	Síndrome de liberación de citoquinas Enfermedad del suero	Ninguna
Prevención de rechazo agudo	+++	++
Permite retrasar el inicio del ICN	+++	++
Infección bacteriana	++	+
Infección por CMV	+++	+
PTLD	++	+/-

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento de inducción. Metaanálisis

Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. Liu Y Transpl Proc 2010

- Comparar eficacia y perfil de seguridad Basiliximab vs. Timoglobulina
- Incluye ensayos clínicos randomizados que comparan basiliximab vs. Timoglobulina
- 6 estudios . N = 853
- No hay diferencias en cuanto a tasa de rechazo agudo, función retardada del injerto, pérdida del injerto o muerte
- Incidencia más baja de infecciones con basiliximab y cáncer

Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Webster AC. Cochrane Rev

71 estudios. N = 10537

Más rechazo sin inducción vs. Basiliximab

Menos rechazo con timoglobulina (vs. Basiliximab) pero más infecciones y más cáncer

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento de inducción

Autor; año	Tipo trasplante	Basiliximab	Timoglobulina	Inicio ICN	NTA	Resultados			
						SV paciente	SV injerto	RA	Infecciones / EA
Ensayo clínico controlado randomizado									
Lebranchu Y. AJT 2002	Estándar. Bajo riesgo DGF	50	50	diferida en rama timoglobulina	ND	ND	ND	ND	Mayor riesgo CMV timoglobulina
Mourad G. Transpl 2004	Estándar. Bajo riesgo DGF	53	52	diferida en las dos ramas	ND	ND	ND	ND	Mayor riesgo CMV timoglobulina
Brenan DC. NEJM 2004	Alto riesgo DFG (asistolia,FRA, D >50a, TIF larga)	137	141 (7.5 mg /kg)	diferida en las dos ramas	ND	ND	ND	Más RA basiliximab 25% vs. 15%	Mayor riesgo CMV basiliximab. Más infec baceriana y mas leucoenia en timo
Amado A. Tx 2009	ECD	Basiliximab + intro inmediata TAC vs. Retraso 132 vs. 122			ND	ND	ND	ND	
Amado A. Clin Tx 2009	ECD	Basiliximab + intro inmediata CsA vs. Retraso N= 14			ND	ND	ND	ND	
Estudios de cohorte retrospectivos									
Gavela E Tx Proc 2008	ECD	36	27	diferida	Menos DGF timoglobulina (p.08)	ND	ND	Más RA basiliximab 30% vs. 0%	**ND**
Sancho Tx Proc 2015	ECD	159	162	diferida	--	ND	ND	Más RA basiliximab 22% vs. 9%	Mayor riesgo CMV timoglobulina
Patel SJ Clin Tx	D > 60 vs. Jóvenes	Timoglobulina		diferida	--	Peor SV > 60 a 3a (80% vs. 95%) Mayor dosis acumulada	ND	Menos RA > 60a 2% vs. 16%	Mayor riesgo CMV timoglobulina

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento de inducción: Timoglobulina vs. Basiliximab en donantes en asistolia controlada

La **pauta** de **inducción** varía en función del centro:

- Timoglobulina. 1-1.5 mg/kg. 5-7 dosis. Días alternos / consecutivos.

Portolés-Perez J et al. Nefrología 2012; 32: 754-59. (Madrid, España)

Frutos-Sanz MA et al. Nefrología 2012; 32: 760-66. (Málaga, España)

Nagaraja P. Transplantation 2012; 94: 1218-23. (Cardiff, UK)

Jochmans I et al. Transplant Int 2012; 25: 857-866. (Registro, Bégica)

Portoles J et al. Nefrología 2016; 36 (supl 1): 130.

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento de inducción en asistolia controlada
Timoglobulina (T) vs. Basiliximab (B) vs. Ninguna (N)

Diversas **pautas** de **inducción** usadas en distintos estudios con gran **heterogeneidad** en el perfil de **donantes** y **receptores.**

Autor/referencia	N	Tto. Inducc.	Inicio CNI	NTA	RA	Función renal	Supervivencia
Portoles-Perez J. Nefrologia 2012	10	T: 1 mg/kgx7	7º día (Tac)	60%	0%	2.1 mg/dL	100%
Frutos-Sanz MA. Nefrologia 2012	6	T: 1 mg/kgx7	5º día (Tac)	100%	0%	1.9 mg/dL	83% (1 fracaso por trombosis venosa)
Nagaraja P. Transplantation 2012	80	T: 1.2mg/kgx5	.	73%	23%	1.6 mg/dL	82% a 4 años (superv. global)
Jochmans I. Transplant Int 2012	287	T: 12.9% B: 48.4% N: 37.7%	Retrasada en 12.3%	31%	17.5 %	-	95% a 5 años (muerte censurada)
Portoles J. (GEODAS) Nefrología 2016	398	T: 67.4% B: 31.8%*	.	49.7%	6.2%	1.6 mg/dL	92% a 2 años (muerte censurada)
Peter-Sengers H. Transplantation 2017	1090	T/B: 32% N: 68%	.	63.3%	-	46 mL/min	66.8% a 5 años (superv. global)
Lim WH. Transplantation 2017	148	T/B: 87.2% N: 12.8%	-	50%	17.6 %	-	91.2% a 3 años (muerte censurada)

*Riesgo de fracaso del injerto basiliximab vs. timoglobulina: 5.9 (intervalo confianza 95%: 1.5-22.7)

Proyecto Prometeo 2

CONCLUSIONES

- En pacientes con bajo riesgo de función retrasada del injerto, en tratamiento de inducción con timoglobulina y basiliximab son comparables con similar tasa de rechazos y supervicencia del paciente y del injerto a largo plazo
- En receptores añosos / donantes expandidos el uso de timoglobulina parece asociarse a una menor tasa de función retardada del injerto y con una menor tasa de rechazo agudo comparado con el uso de basiliximab.
- En estos pacientes el uso de timoglobulina permite retrasar la introducción del ICN.
- Los receptores añosos que reciben una dosis acumulada de timoglobulina elevada (> 6 mg/Kg) presentan una peor supervivencia.
- En pacientes con donantes en asistolia controlada las pautas de

Proyecto Prometeo 2

- Tratamiento
- **MANTENIMIENTO**

Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en donantes expandidos - receptores límite

1. ICN + MMF

2. Sin ICN (iMTOR + MMF; MMF+CS)

3. Exposición reducida a ICN + iMTOR

Estudio Symphony 2007

Ekberg H et al. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575

- Ensayo clínico randomizado multicéntrico
- Evaluar eficacia y toxicidad de :
  - Dosis estándar ciclosporina + MMF + corticoides
  - Daclizumab + Dosis baja ciclosporina + MMF + corticoides
  - Daclizumab + Dosis baja tacrolimus (3-7 ng/mL) + MMF + corticoides
  - Daclizumab + Dosis baja sirolimus (2-8 ng/mL) + MMF + corticoides
- Objetivo primario : filtrado glomerular al año del trasplante

✓ N = 1645 (18-75a) receptores de bajo-medio riesgo inmunológico

- Edad media = 45 años.
- 27-30% donante vivo
- **~ 18% donantes con criterios expandidos**

Proyecto Prometeo 2

Estudio Symphony 2007

Ekberg H et al. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575

· El **FG** al año fue superior en el grupo de tacrolimus comparado con el resto de grupos

· **La incidencia de rechazo agudo** en el grupo tacrolimus fue menor comparado con el resto de grupos (1/2 en comparación con ciclosporina y 1/3 en comparación al grupo sirolimus)

·**La supervivencia del injerto** fue superior en el grupo de tacrolimus

·**El fallo de tratamiento** fue inferior en el grupo tacrolimus (12,2%) y la tasa más elevada fue en el grupo de sirolimus (35,8%; p<0.001)

CONCLUSION : En pacientes receptores de trasplante renal con **daclizumab+ MMF + corticoesteroides + dosis bajas de tacrolimus** proporcionan una inmunosupresión adecuada con una mejor función renal y menos tasa rechazo agudo comparado con los otros régimenes de tratamiento estudiados (con un seguimiento de 12 meses)

·**El grupo sirolimus** mostró una incidencia de efectos adversos graves superior a los otros grupos (53,2%)

·Limitación : Niveles diana del grupo de sirolimus muy bajos (4-8 ng/mL) que podría explicar falta de eficacia en la inmunosupresión.

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en donantes expandidos - receptores límite

1. ICN + MMF

2. Sin ICN (iMTOR + MMF; MMF+CS)

3. Exposición reducida a ICN + iMTOR

4. CNI + iMTOR con retirada temprana de CNI

Combinación MMF + SRL

Grinyó JM & Cruzado JM. Am J Transplant 2006

Table 1: Clinical studies on SRL-MMF combinations in *de novo* patients in renal trasnplantation

	Kreis et al. (35)	Flechner et al. (37)	Lo et al. (45)	Hamdy et al. (40)	Larson et al. (39)	Flechner et al. (41)
Randomized	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Multicenter	Yes	No	No	No	No	No
Immunosuppression	SRL + MMF + Cs	Basiliximab + SRL + MMF + Cs	rATG + SRL + MMF + Cs	Basiliximab + SRL + MMF + Cs	rATG + SRL + MMF + Cs	Alemtuzumab + SRL + MMF
Control group	CsA + MMF + Cs	Basiliximab + CsA + MMF + Cs	rATG + SRL + TAC + Cs	Basiliximab + SRL + TAC + Cs	rATG + SRL + MMF + Cs	No (pilot study)
Enrolled patients	78	61	53	132	165	22
Follow-up	12 m	24 m	12 m	12–24 m	13–47 m	12 m
BPAR% vs. control	27.5 vs. 18.4	6.5 vs. 16.6	7 vs. 10%	13.5 vs. 18.5	19 vs. 14	36
DGF% vs. control (deceased donors)	25 vs. 24	20 vs. 25	34 vs. 56 (high risk patients)	All living donors	All living donors	NA
Discontinuation (%)	43 vs. 26	NA	28 vs. 12	13.4 vs. 30.7	38 vs. 16	21.1
Renal function	Improve	Improve	Improve	Improve	Not different	NA
Renal histology	NA	Reduction of CAN	Reduction of CAN Trend to high sAR (15 vs. 6%)	Increased vascular intimal proliferation High interstitial inflammation	Reduction of chronic vascular damage	NA
Adverse events (statistically significant vs. controls)	Thrombocytopenia Diarrhea Hyperlipidemia Leukopenia	Not different from controls	Not different from controls	Herpes zoster Diarrhea Hyperlipidemia Proteinuria	Hyperlipidemia Anemia Wound healing complica-tions	NA
CMV (%) vs. control	5 vs. 21	9.7 vs. 6.7	0% (prophylaxis)	NA	3 vs. 12	9
Proteinuria	NA	NA	NA	higher	NA	NA
% graft survival	92.5 vs. 89.5	93.5 vs. 93.3	89 vs. 80	95.4 vs. 90.7	94 vs. 92	86.3
% patient survival	97.5 vs. 94.7	93.5 vs. 100	100 vs. 98	100 vs. 96.9	98 vs. 96	95.4

No ECD

BPAR, biopsy proven acute rejection; DGF, delayed graft function; CAN, chronic allograft nephropathy; sAR, subclinical acute rejection; rATG, rabbit ATG.

Combinación MMF + SRL

Variable	Larson TS AJT 2006	Flechner S AJT 2004	Ekberg H N Eng J Med 2007
Induction	ATG x 5 doses	Simulect x 2 doses	Zenapax x 5 doses
Control group	TAC + MMF	CsA + MMF	Low-TAC + MMF SD-CsA + MMF RD-CsA + MMF
SRL starting dose	From day 4	Before day 2	From day 0
SRL target levels (ng/mL)	0 to 4 m: 15-20 4 to 12 m: 10-15	0 to 6 m: 10-12 6 to 24: 5-10	0 to 12 m: 4-8
Withdrawal rate (SRL. vs. C.)	38% vs. 16%	0% vs. 13%	49% vs. 20% vs. 30% vs. 27%
BPAR rate (SRL vs. C.)	19% vs. 14%	6.5% vs. 16.6%	40% vs. 15% vs. 30% vs. 27%
1-y GFR (SRL vs. C.)	63 vs. 61	81 vs. 61	57 vs. 65 vs. 57 vs. 59
Surveillance biopsies	IF/TA ns CV (23% vs. 46%)	Chronic Banf score 1.5 vs. 3.2	N / A

iMTOR *de novo* en pacientes con donantes expandidos

Prospective Comparison of the Use of Sirolimus and Cyclosporine in Recipients of a Kidney From an Expanded Criteria Donor. Durrbag et al. Transplantation 2008

- Estudio piloto experimental, abierto, aleatorizado, prospectivo y multicéntrico
- Objetivo : Comparar el efecto de sirolimus (SRL) vs. Ciclosporina (CsA) en receptores de riñones de c. expandidos (ECD)
- Población diana : N =72 receptores ECD con PRA<50% (2002 – 2004)

  Inducción con timoglobulina + SRL en todos; a los 6 días, randomización a CsA (n=36) o a SRL (n=33) + MMF +CS
- Resultados : a los 6 meses, supervivencia del paciente, injerto y función renal similares entre grupos.
  - Discontinuación del tratamiento en 48.5% con SRL y 16.7% con CsA (p<0.01)
  - DGF más frecuente en grupo SRL.
  - No diferencias en rechazo, HTA, proteinuria ni lípidos.
  - Efectos adversos con retirada de SRL en 42.4% y de CsA en 13.9% (p<0.01).
  - Más linfoceles en el grupo de SRL.

Proyecto Prometeo 2

iMTOR *de novo* en pacientes con donantes expandidos (TR doble)

Immunosuppression for Dual Kidney Transplantation with Marginal Organs: The Old Is Better Yet. Cruzado JM et al. AJT 2007

- Estudio de cohortes retrospectivas de un solo centro, no randomizado.
- Objetivo : evaluar si un tratamiento libre ICN (con iMTOR) puede mejorar los resultados del TR doble en pacientes ancianos que reciben un donante marginal.
- Población diana : N =98 TR doble (1997 – 2005)
  - Dos grupos de tratamiento:

1) CsA + MMF + CS (n=36).

2) ATG + SRL + MMF + CS (n=42)

Resultados : seguimiento a 5 años. Supervivencia del paciente, injerto y función renal similares entre grupos.

- DGF similar en los dos grupos
- No diferencias en rechazo.
- Mayor proteinuria en SRL .

Proyecto Prometeo 2

Sin ICN – estudios en receptores límite / donantes expandidos

Estudio, año	N	Tipo donante	Edad D/R	Inducción	Mantenimiento	Rechazo	GFR (ml/min)	SV injerto	SV paciente	Seguimiento
Arbogast HP Trans Proc 2009	175	ME	69/68	Dosis única ATG + Basiliximab	MMF + CS	46%	49±14 a los 6m	97%	83%	1 año
Diekman F Transpl 2007	76	ME y asistolia	> 60	ATG o Basiliximab	MMF + CS intro secuencial SRL	21% ME 12% Asistolia	58±20 ME 56±21 A	94.2% ME 91.7% A	> 95% los dos grupos	1 año
Guba M Transpl Int 2008	54	ME	63/58	Dosis única ATG 4 mg/Kg + Basiliximab	MMF + CS	56.6%	Cr 1.85	85.4%	89.3%	1 año
Re Ls Trans Proc 2006	41	ME	55/50	ATG	MMF + SRL + CS	NR (86% CAN I)	NR	95%	95.2%	2 años
Luke PP Clin Transpl 2007	26	ME	NA	ATG	N = 13 MMF + SRL + CS N= 13 ICN + MMF + CS	ICN 23% vs. SRL 30.8% (NS)	ICN 36.5 vs. SRL 51.7 (NS)	ICN 84% vs. SRL 92% (NS)	ICN 92% vs. SRL 100% (NS)	2 años

Proyecto Prometeo 2

Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en donantes expandidos - receptores límite

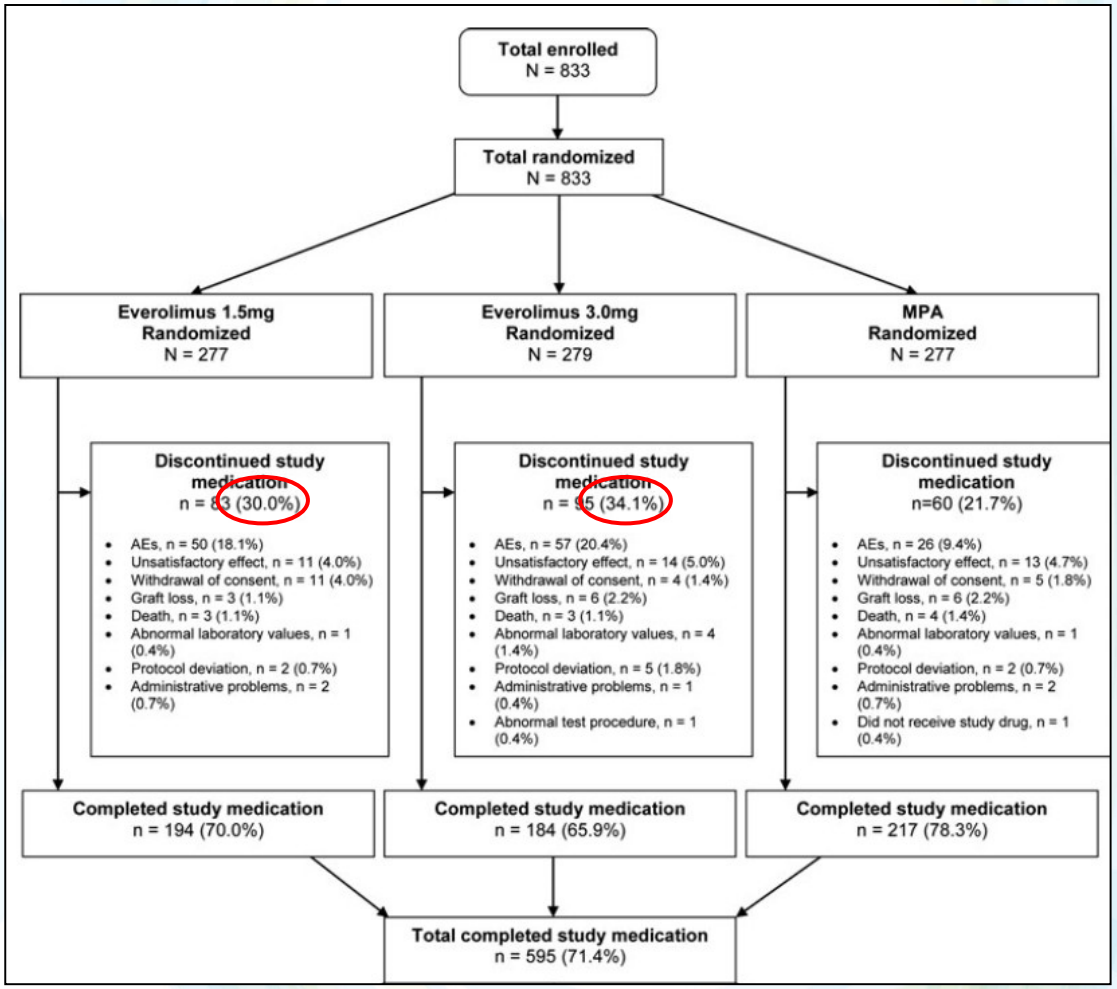
1. ICN + MMF

2. Sin ICN (iMTOR + MMF; MMF+CS)

3. Exposición reducida a ICN + iMTOR

Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients

Tedesco Silva Jr H et al. Am J Transplant 2010



Resultados : no inferioridad de EVR+LCsA en eficacia (muerte, rechazo, pérdida injerto)

No diferencias en función renal

- Pacientes 18 – 70a
- Criterios exclusión : donante asistolia, edad donante > 65a

Proyecto Prometeo 2

Exposición reducida de inhibidor de la calcineurina e inhibidores mTOR

Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. Qazi et al. AJT 2017

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, controlado, aleatorizado, de no inferioridad de dos grupos de tratamiento.
- Objetivo : Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Everolimus (EVR) + tacrolimus a dosis reducida (LTAC) VS. Micofenolato mofetil (MMF) y TAC a dosis estándar (STAC). Margen de no-inferioridad del 10%
- Población diana : N = 613 (18-70a)
  - Edad media = 48-50 años.
  - PRAc > 20% 40 – 55%
  - 22-27% donante vivo
  - **27-34% donantes con criterios expandidos**

➢ Inducción con Basiliximab o ATG (según riesgo inmunológico/tipo donante) y randomización :

Proyecto Prometeo 2

Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data.

Qazi et al. AJT 2017

Resultados : No se consigue demostrar la no inferioridad entre grupos debido a la **mayor incidencia de rechazo agudo en el grupo EVR+LTAC** (19.1% vs 11.2; p=0.01)

[Tasa de fallo de eficacia con EVR+LTAC: 24.6% y de MMF+STAC 20,4%. (CI:-3,11.4%) - Supera el 10% del CI en el límite superior]

- Más rechazo agudo en EVR+LTAC : un **37.2% ocurren en las dos primeras** semanas postTR, cuando entre el 34-64% pacientes no alcanzó niveles objetivo de EVR [3-8 ng/mL). Subanálisis en centros dónde sí llegan a niveles objetivo se demuestra la no-inferioridad.

- Más neutropenia, dislipemia, edemas periféricos con EVR+LTAC
- Más infecciones por CMV y más diarrea en MMF+STAC
- Similar función renal, tasa de NODAT, tasa de compliaciones de cicatrización de la herida , incidencia de neoplasias e infecciones no virales en los dos grupos

Conclusiones : El estudio no llega a conseguir el objetivo propuesto de no inferioridad probablemente debido una infra-inmunosupressión en el postrasplante inmediato por no alcanzar los niveles objetivos de EVR, por lo que se sugiere augmentar la dosis de EVR inical. Perfil de tolerabilidad comparable entre

© Proyecto Prometeo2

Estudio TRANSFORM 2018

Pascual J et al. JASN 2018

- Ensayo clínico randomizado multicéntrico (186 centros, 42 paises)
- Evaluar eficacia y toxicidad de :
  - Everolimus + Dosis bajas CNI (LCNI) + corticoides

VS.

  - Micofenolato mofetil + Dosis estandar CNI (SCNI) + corticoides
- Mayor dosis de EVR que en el estudio Qazi et al. (1.5mgx2)
- Variable primaria combinada : incidencia de rechazo o eFG < 50 ml/min/1.73m2 al año.
- ✓ N = 2037 (>18a) receptores de bajo-medio riesgo inmunológico
  - Edad media = 49 años.
  - 50% donante vivo
  - **30% donantes con criterios expandidos**
  - 0.5% donantes en asistolia
  - 20% CsA

Proyecto Prometeo 2

Estudio TRANSFORM 2018

Pascual J et al. JASN 2018

- **Resultados :**
- **La variable primaria** (presencia de rechazo agudo o un filtrado <50 ml/min al año del trasplante) comparable entre grupos (48% EVR+LCNI vs. 45.1% MMF+SCNI; diferencia de 3.2% con un 95% IC : -1.3,7.6%). Se demuestra la no inferioridad.
- Variables secundarias (pérdida injerto, muerte) fueron comparables entre grupos
- El desarrollo de anticuerpos donante específicos fue similar entre los dos grupos.
- Menos infecciones por CMV y BK en la rama EVR+LCNI
- No diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos globales ni severos
- Mayor discontinuidad de tratamiento por a efectos adversos en grupo EVR+LCNI (23% vs 11.9%)

- **Conclusiones :** demuestra no inferioridad de EVR+LCNI respecto a tratamiento estándar.

- Nivel de calidad de evidencia ALTO

Proyecto Prometeo 2

Estudio TRANSFORM resultados a 2 años

- **Resultados :**

- Confirman los hallazgos del primer estudio y se manitiene la demostración de no inferioridad de EVR+LCNI para la variable de eficacia principal combinada (rechazo agudo y eFG <50 ml/min) (47.9% vs 43.7%; diferencia = 4.2%; 95% confidence interval [CI] = -0.3, 8.7; P = 0.006).

- La incidencia de rechazo agudo fue significativamente menor con la pauta EVR+LCNI en el grupo de pacientes que cumplieron con los niveles de CNI (3.2 vs. 7.9%)

- La tasa de incidencia de anticuerpos donante específicos *de novo* fue similar en los dos grupos

- Función renal similar en los dos grupos a los dos años (52.6 vs 54.9 mL/min/1.73m2)

Berger SP et al. AJT 2019

Proyecto Prometeo 2

Exposición reducida de inhibidor de la calcineurina e inhibidores mTOR

An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. Sommerer et al. Kidney Int 2019

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, en trasplantados renales de novo.
- Comparar la no inferioridad de EVR+TAC o EVR+CsA vs. TAC+MMF en cuanto a funcion renal al año con similar exposición de TAC en los grupos
- N=612 [EVR+TAC (n=208), EVR+CsA (n=199) y MPA+TAC (n=205)] (2012 – 2016)
- Resultados : No se alcanzó la no inferioridad (GFR al año) en la población por protocolo. Niveles de TAC elevados respecto a TRANSFORM (media 6ng/mL - TRANSFORM 4ng/mL)
  - **En un subgrupo de n=123, con niveles de TAC (≤5 ng/mL), sí se alcanzó la no inferioridad.**
  - Fallo de tratamiento (BPAR, pérdida del injerto o muerte) menor en el grupo de MMF+/TAC (9,8%) que en EVR+TAC (13%) o EVR+CsA (24%) ($p<0.01$ EVR+CsA vs. MMF+TAC)
  - Más infecciones por CMV y BK en MMF+TAC
  - No diferencias en cuanto a proteinuria
  - Alta tasa de discontinuación en grupo EVR y retirada prematura del fármaco (aunque no homegeneidad entre centros)

Proyecto Prometeo 2

ORIGINAL ARTICLE

Prospective randomized study comparing everolimus and mycophenolate sodium in *de novo* kidney transplant recipients from expanded criteria deceased donor

Alexandra Nicolau Ferreira[1] *Transplant International* 2019; 32: 1127–1143

- N = 171 receptores ECD (2013 – 2016) con inducción ATG + corticoides y aleatorizados a :

  TAC + EVR [N=88] VS. **TAC + MMF**[N=83]

- TAC a dosis reducida (nivels objetivo 3-5 ng/mg), de introducción diferida (máx día 8)
- No se realizó profilaxis para CMV
- Variable principal : incidencia infección/enfermdad CMV al año
- Variable secundaria: fallo de tratamiento (rechazo, pérdida injerto, muerte), perfil de seguridad
- Resultados :
  - Pacientes con EVR reducción de un 89% del riesgo de infección/enfermedad CMV (p<.001)
  - Rechazo agudo 16% vs. 5% p=.021 (>50% RA en el primer mes; media EVR 2.6 ng/mL primeros 15d)
  - Pérdida injerto 11% vs. 1% p=.008
  - Muerte 10% vs. 1% p=.013
  - Discontinuación de tratamiento 40% vs. 28% p=.12)
  - GFR 31.8±18.8 ml/min vs. 42.6±14.9, p<.001

Discontinuación prematura del estudio por malos resultados en el grupo EVR.

Incidencia de NODAT en TAC vs. CsA y retirada de esteroides

Randomized controlled trial assessing the impact of tacrolimus vs. ciclosporine in the incidence of posttransplant diabetes mellitus. Torres A et al. KIReports 2018

Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que evalúa la incidencia de DM posttrasplante en pacientes de riesgo con diferentes pautas inmunosupresoras

Inclusión de pacientes con riesgo de DM (> 60 años o > 45 + factores riesgo), PRAc < 50%

Inducción basiliximab.

1. TAC + MMF + retirada rápida de esteroides (1 semana) (N=44)
2. CsA + MMF + minimización de esteroides (N=42) reducción progresiva hasgta 5mg/d a partir del dia 28 y hasta el mes 5 y posteriormente reducción gradual hasta suspender
3. TAC + MMF + minimización de esteroides (N=42)

Resultados :

- Incidencia de NODAT fue mucho menor en la rama ciclosporina (**9.7% CsA** vs. 37.8% TAC+retirada, 25.7% TACsm;
- Inciencia de rechazo agudo más elevado en la rama ciclosporina **(21.4% CsA** vs. 11.4% TAC+retirada, 4.8% TACsm;
- Superviencia del injerto y del paciente similar en los tres grupos

Proyecto Prometeo 2

CONCLUSIONES

- **Existen pocos ensayos clínicos en inmunosupresión de mantenimiento diseñados específicamente para receptores límite y/o donantes con criterios expandidos**. Si bien estos pacientes son incluidos en los ensayos clínicos en una proporción variable (que puede llegar hasta el 30%) los estudios no ofrecen subanálisis para obtener conclusiones específicas para esta población.

- La **pauta estándar** de inmunosupresión de mantenimiento más utilizada es **TAC +MMF + CS**

- La pauta inmunosupresora sin anticalcineurínico (**iMTOR + MMF) está asociada a peores resultados** (**más rechazo agudo, más pérdida injerto**) con una **alta tasa de discontinuación y toxicidades** asociadas importantes. Aunque en general los estudios publicados utilizan unas dosis inadecuadas (demasiado altas o bajas) que podrían explicar los malos reultados (más efectos adversos, falta de eficacia)

Proyecto Prometeo 2

CONCLUSIONES

- La combinación **iMOTR + dosis reducida ICN** parace ser una buena opción con una eficacia comparable a ICN+MMF, por lo que puede ser una pauta adecuada para receptores límite de edad avanzada.
    - Permite minimización de la exposición de ICN
    - Proteccion frente a las infecciones por CMV y BK (incidencia menor que en tratamiento estándar)
    - Potenciales efectos beneficiosos cardiovasculares
    - Efectos antitumorales

**Estudios que no han sido capaces de repetir los niveles de exposición adecuada de la combinación inmunosupresora han tenido resultados desfavorables, por lo que es fundamental mantener los inmnunosupresores en niveles objetivo para minimizar el riesgo de toxicidades y de rechazo agudo

- El uso de ciclosporina reduce de forma importante el riesgo de Diabetes Mellitus post-trasplante en pacientes de riesgo, pero con una elevada tasa de rechazo agudo, en pacientes con inducción con basiliximab y minimización de corticoides. En estos pacientes, la inmunosupresión con tacrolimus y minimización de esteroides proporciona el mejor balance entre riesgo de DM y rechazo agudo.

Proyecto Prometeo 2

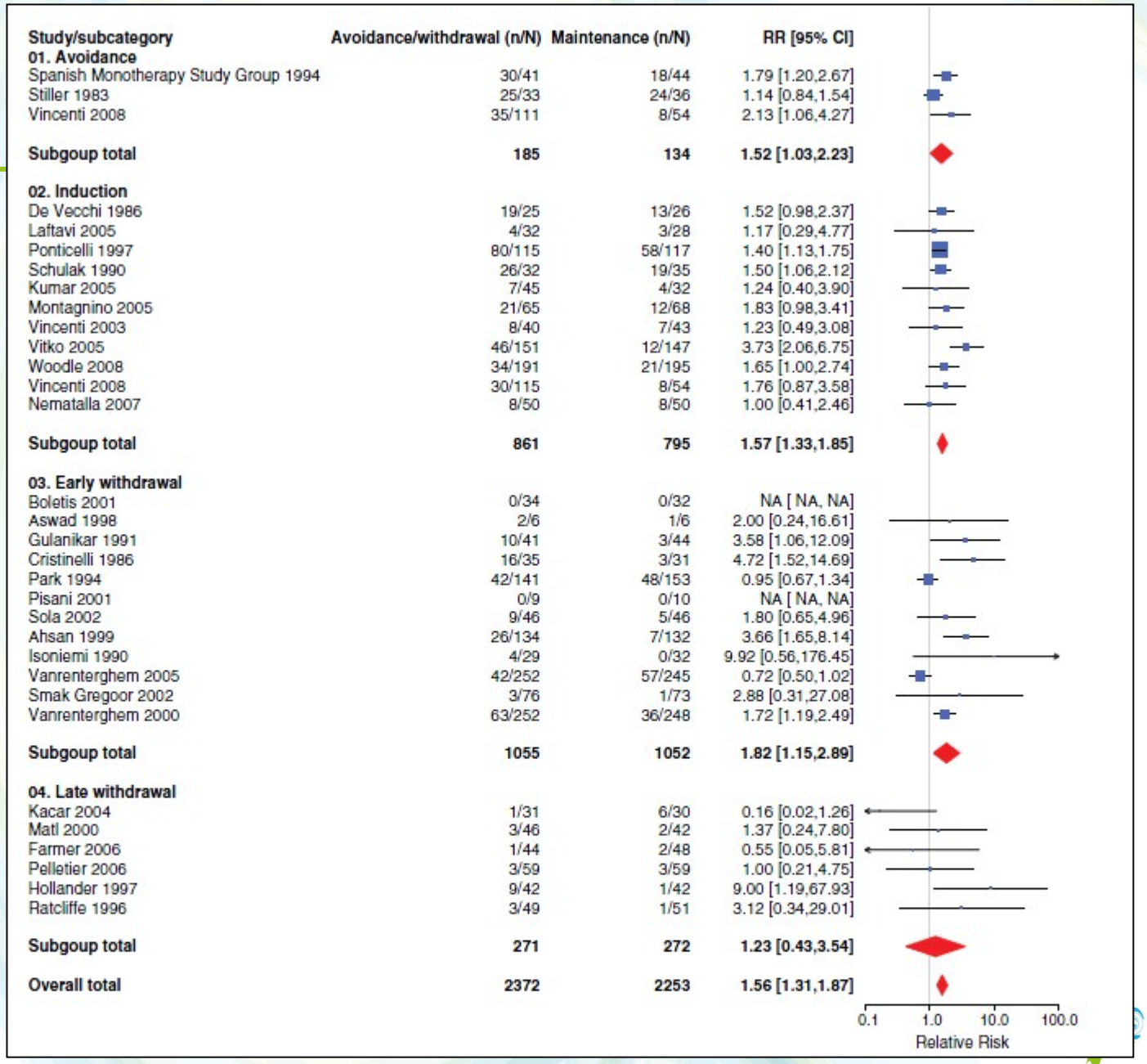
Mantenimiento vs. Retirada de Corticoides

Metaanálisis retirada de esteroides

Steroid Avoidance or Withdrawal After Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. A Meta-Analysis. Knight SR et al.Transplantation. 2010

- Metaanalisis. 34 estudios. N =5637
- Mucha heterogenicidad en cuando al regimen inmunosupresor y pauta de retirada de esteroides

Proyecto Prometeo 2



RR de rechazo agudo: 1,56

La mayor parte de los RA fueron leves (grado I de la clasificación de Banff)

Proyecto Prometeo2

Steroid Avoidance or Withdrawal After Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. A Meta-Analysis. Knight et al.Transplantation 2010

- RR 1,5 en rechazo agudo en retirada de CE
- Aumento de creatinina (4µmol/l)) y descenso ClCr (3 ml/min) en retirada de CE
- En retirada de esteroides :
  - Descenso incidencia de HTA (RR 0,9, p<.0001)
  - Descenso incidencia de NODAT (RR 0,6, p<.0001)
  - Descenso incidencia de DLP (RR 0,7, p<.0001)
- No diferencias significativas en supervivencia del injerto ni en mortalidad
- Conclusión : las pautas libres de esteroides en el trasplante renal estan justificadas en pacientes de bajo riesgo

Proyecto Prometeo 2

Retirada tardía de esteroides > 6 meses

Outcomes of Late Corticosteroid Withdrawal after Renal Transplantation in Patients Exposed to Tacrolimus and/or Mycophenolate Mofetil: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ali AK et al. Int JOTx Med. 2011.

Metanálisis de 9 ensayos clinicos randomizados entre 1999 y 2010

- N = 1907 con IS = TAC y/o MMF o ambos* fueron randomizados a:

  a) **Retirada tardía de corticoides** (6-15 mes postrasplante; la media fue **7 meses**)

  b) Mantenimiento de esteroides

- Seguimiento medio 15 meses (6-24 meses)

**6 ensayos clinicos: CsA y MMF; 2 ensayos: TAC y MMF; 1 ensayo: TAC y sirolimus*

- **Resultados:**
- No diferencias significativas en rechazo agudo, fallo del injerto, muerte, diabetes de novo.
- Diferencia significativa en reducción de colesterol en grupo de retirada (diferencia media 18 mg/dl ; 95% IC 7.1-29)
- **Conclusion:** Dificil sacarlas por heterogeneidad de IS de mantenimiento, tiempo de seguimiento corto.

© Proyecto Prometeo 2

Retirada temprana de esteroides. Metaanalisis

A Systematic Review on Steroid Withdrawal Between 3 and 6 Months After Kidney Transplantation. Pascual J et al. Transplantation 2010

- 9 ensayos controlados randomizados a retirada de esteroides 3-6 m vs. No retirada
- N =1820

- Inmunosupresión : ICN+MMF (6 CsA, 3 TAC). No Inducción
- Seguimiento 1-3 años
- Resultados :

    - Tasa de rechazo agudo fue más frecuente en el grupo de retirada con CsA , no con TAC.
    - No se objetivó diferencias significativas en la función renal a los 3 años
    - Colesterol sérico fue menor en el grupo de retirada

- GRADE moderado

Proyecto Prometeo 2

Retirada muy temprana de esteroides. Metaanalisis

Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. Pascual J et al. NDT 2012

- Revisión sistemática y metaanálisis de 9 ensayos randomizaods controlados
- N = 1934
- Retirada muy precoz de esteroides (antes del día 10 o evitar) vs. no retirada.

Resultados:

- Muerte y perdida del injerto fueron similares en ambos grupos
- RA fue mas frecuente en el subgrupo de retirada de esteroides con CsA (RR 1.59, 95% CI 1.01–2.49) pero no con TAC (RR 1.06, 95% CI 0.79–1.42).
- Creatinina sérica, aclaramiento de creatinine, PA, hiperlipemia, hipertrigliceridemia fue similar en ambos grupos.

Conclusiones : Inducción+CsA+MMF: no clara evidencia de aumento pérdida de injerto a pesar de más rechazo agudo.

Proyecto Prometeo 2

Inducción+TAC+MMF: Seguridad en la retiada precoz de esteroides

Retirada precoz de esteroides en TR de donantes expandidos

Outcomes of Early Steroid Withdrawal in Recipients of Deceased-Donor Expanded Criteria Kidney Transplants in the Era of Induction Therapy. Hussain et al. Ex Clin Transpl 2016

Retrospectivo, datos de registro

TR 2000-2008 ECD. N= 7080,

Grupos de pacientes :

1) ATG + ICN + MMF + CS (N=2720)
2) ATG + ICN + MMF (N=997)
3) Alemtuzumab + ICN + MMF + CS (N=252)
4) Alemtuzumab + ICN + MMF (N=511)
5) Basiliximab + ICN + MMF + CS (N=2382)
6) Basilkiximab + ICN + MMF (N=218)

Proyecto Prometeo 2

Retirada precoz de esteroides en TR de donantes expandidos

- Resultados :
- No diferencias en la supervivencia del injerto censurada por muerte entre los grupos
- La **supervivencia del paciente fue inferior** con mantenimiento de corticoides en el **grupo timoglobulina** (HR 1.46; 95% CI, 1.16-1.83; *P* = .001). **Efecto limitado a la edad** : En los pacientes bajo inducción con timoglobulina y mantenimiento de esteroides más añosos (>60) se mantenía este resultado de peor supervivencia, mientras que no había diferencias en los pacientes más jóvenes entre mantenimiento y retirada de esteroides.
- En los otros dos grupos no se encontraron diferencias en la supervivencia del paciente

Proyecto Prometeo 2

Retirada temprana de esteroides y DSA

No Occurrence of De Novo HLA Antibodies in Patients With Early Corticosteroid Withdrawal in a 5-year Prospective Randomized Study. Delgado JC et al. Transplantation 2009

Estudio prospectivo, randomizado a doble ciego

- N = 37 con IS = ATG + TAC + MMF aleatorizados a : y retirada temprana de esteroides (<14 día)
- a) **Retirada temprana de esteroides, día +7 (N=21)**

  b) Mantenimiento de esteroides (N=16)
- Seguimiento a 5 años

Resultados:

- No diferencias significativas en cuanto al desarrollo de DSA (sólo un paciente con DSA de novo en el grupo mantenimiento)
- **Conclusion:** Los pacientes trasplantados bajo tratamiento con ATG.+ TAC + MMF y retirada de esteroides precoz no parecen tener un riesgo superior de desarrollo de DSA respecto al mantenimiento de esteroides.

Proyecto Prometeo 2

Esteroides y riesgo de muerte con injerto funcionante

Association Between Steroid Dosage and Death With a Functioning Graft After Kidney Transplantation. Opelz G et al. AJT 2013

- Observacional, retrospectivo. TR 1995 - 2010
- N=41953 (registro CTS)

Resultados :

- **Muerte con injerto funcionante a los 2-5 años del TR: 6.2%. (**CV 27.9%, infección 20.7%, neoplasia 18.3%, otras 13% y desconocida 20%)
- **Dosis esteroides >0.10 mg/kg/d al año del TR se asocial con un incremento riesgo muerte con injerto funcionante** comparado con menor dosis, **independiente del regimen inmunosupresor**
- Factores de riesgo cardiovascular incluyendo incidencia de **HTA, diabetes de novo, e hipercolesterolemia** fueron reducidos significativamente en el grupo de retirada.

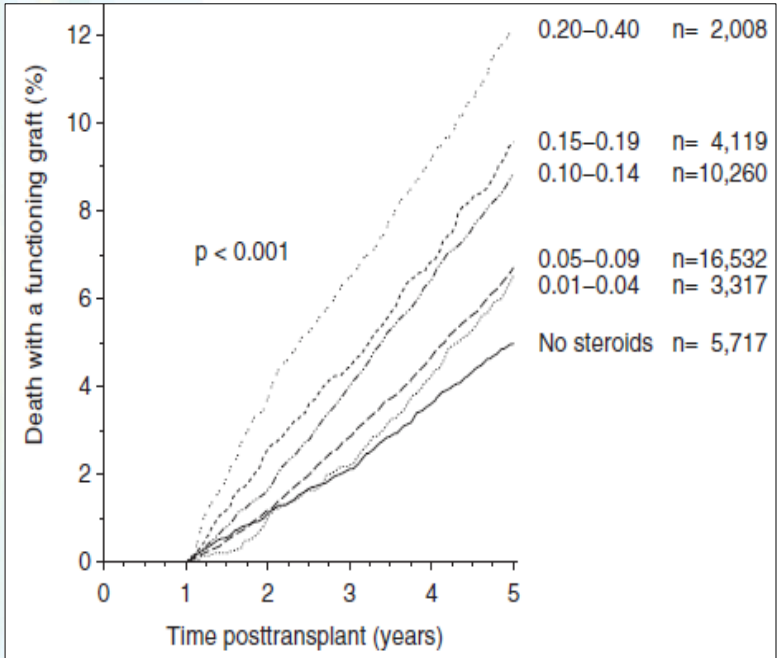


Figure 1: Cumulative incidence of death with a functioning graft during years 2–5 posttransplant in kidney transplant recipients according to dose of maintenance steroids administered at year 1. Steroid dose is indicated as mg/kg/day. Log rank $p < 0.001$.

CONCLUSIONES RETIRADA ESTEROIDES

- Seguridad en la retirada de esteroides en cuanto a supervivencia del injerto, en pacientes con bajo riesgo inmunológico y tratamiento inmunosupresor con inducción (timo/basiliximab) + TAC+ MMF (**evidencia moderada**)
- No riesgo superior en el desarrollo de Ac antiHLA en pacientes con bajo riesgo inmunológico y tratamiento inmunosupresor con inducción (timo/basiliximab) + TAC+ MMF (**evidencia moderada**)
- Mejoría del perfil cardiovascular con la retirada: HTA, DM, DLP (**evidencia moderada**)
- No estudios con donantes de criterios expandidos, receptores límite, pero parecen extrapolables.

Proyecto Prometeo 2

BELATACEPT

Belatacept

- Proteína de fusión humana que combina una porción extracelular modificada del antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) y el fragmento de la región constante (Fc) de IgG1.

- Bloquea la señal de coestimulación al unirse a los antígenos CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno, y de este modo inhibe la activación completa de los linfocitos T y promueve su anergia y su apoptosis.

- Estrategias de inmunosupresión :

  - Belatacept en TR *de novo*
  - Conversión de INC o iMTOR a Belatacept (por nefrotoxicidad, proteinuria, función retardada del injerto)

Proyecto Prometeo 2

BENEFIT-EXT: Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial-EXTended criteria donors

- Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, parcialmente ciego y comparativo con un comparador activo (ciclosporina).
- **Objetivo :** Comparar la eficacia (supervivencia del paciente y del injerto) así como un criterio compuesto de deterioro renal incidencia de rechazo agudo en portadores de **TR con donantes con criterios expandidos** (seguimiento de hasta 7 años).
- **N = 543**
- **Inmunosupresión :** inducción con basiliximab + CS + MMF y randomización a :
  - Pauta más intensiva belatacept (MI) **(N= 184)**
  - Pauta menos intensiva belatacept (LI) **(N=175)**
  - Ciclosporina (CsA) **(N=184)**
- **Resultados a 1 año :**
  - No diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto
  - Mejor función renal grupo belatacept (MI vs. CsA FG entre 4-7 ml/min superior, p=. 008)
  - Mejor perfil cardiovascular y metabólico con belatacept (menor HTA, lípidos más bajos, menos DM : MI 2% vs CsA 9% p=.002)
  - Incidencia de rechazo agudo fue similar (18% MI, 13% LI, 14% CsA).

Durrbach A. Am J Transplant 2010

Proyecto Prometeo 2

BENEFIT-EXT a 3 años – 5 años – 7 años

Pestana JO. Am J Transplant. 2012; Charpentier B. Am J Transplant 2013; Durrbach A. Am J Transplant. 2016

- Pacientes que completan el tercer año **N = 323, quinto años N=304, séptimo año N= 215**
- Supervivencia del paciente es similar en los tres grupos
- No diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto
- **Mejor FG en grupos belatacept** (de 53.9 MI , 54.2 LI y 35.3 mL / min CsA; p <0.001).
- Valores de FG < a 30 ml/min se observaron en mayor proporción en el grupo de CSA (30% MI; 27% LI; 44% CsA)
- Incidencia de **rechazo agudo fue similar** (19% MI, 16% LI, 18% CsA).
- **Mayor proporción de pacientes con DSA en grupo CsA** al tercer año (8% MI; 6% LI; 15% CsA)
- Menos HTA en belatacept. Numéricamente menos DM pero no significativo. Perfil lipídico sin diferencias
- Más casos de PTLD en grupo belatacept (1.7% MI; 1.1% LI; 0.4% CsA). Mayor riesgo los primeros 18m y luego se reduce.
- Incidencia de infecciones similar en belatacept y ciclosporina (79-82% vs. 81%). TBC más frecuente en belatacept (1.3% vs. 0.2%).
- La mortalidad asociada a los eventos adversos fue del 4.4% MI; 3.4% LI y 5.9% CsA, fundamentalmente por causas infecciosas y complicaciones cardíacas.

** **En el estudio BENEFIT** (donantes óptimos) a 7 años los pacientes presentan una mejor supervivencia del paciente e injerto entre el 5º y el 7 º año en la rama belatacept vs. Ciclosporina.

Proyecto Prometeo 2

Conversión a Belatacept en el post-trasplante

Effect of an early switch to Belatacept among calcineurin inhibitor-intolerant graft recipients of kidneys from extended-criteria donors. Le Meur et al AJT 2016

- Observacional retrospectivo, 2012 – 2014, multicéntrico.
- Uso de Belatacept en conversión precoz (6m postTR) en pacientes con TR de donantes con criterios expandidos con tratamiento : ATG o Simulect + ICN (majoría TAC) +CS . N = 25
- Conversión por DGF (N=12) y falta de recuperación función renal FG<15ml/min o diálisis (N=13)
- Biopsia previa a la conversión : NTA, toxicidad por ICN, lesiones crónicas del donante
- Resultados :
  - A los 6m de la conversión 22/25 con injerto funcionante, FG 33.9±10 ml/min (p<.001)
  - A los 12m 20/24 injerto funcionante, FG 34.9±14 ml/min (p=.001) (1 muerte)
  - A los 24m 14/20 injerto funcionante, FG 35.6±13.6 ml/min (p=.001) (2 pérdidas injerto)
  - 1 episodio de rechazo celular corticosensible
  - Ningún paciente desarrolló DSA
  - 7 pacientes no presentaron beneficios al cambio = 1 MAT, 2 neverfuncion, 2 pérdida injerto precoz, 2 exitus
- Conclusión : Buena opción terapéutica en pacientes con donantes con criterios expandidos que presentan intolerancia a ICN durante el periodo precoz postrasplante

Proyecto Prometeo 2

Conversión a Belatacept en el post-trasplante

- **Switching from clacineurin inhibitor-based regimens to a belatacept – based régimen in renal transplant recipients: a randomized phase II study.** Rostaing et al. Clin J Soc Nephrol 2011
- **Improvement in renal function in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: 2-year results from the long-term extension of a phase II study.** Grinyo J et al. Transpl Int. 2012
- **Safety and efficacy outcomes 3 years after switching to belatacept from a calcineurin inhibitor in kidney transplant recipients: results from a phase 2 randomized trial.** Grinyó JM et al. Am J Kidney Dis. 2017

- Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de pacientes bajo tratamiento con ICN de base que se randomizan 1:1 para conversión a Belatacept (N=84) o seguir bajo tratamiento con ICN (N=89) a partir de los 6m del trasplante (max 36m)
- TR de vivo y cadáver. Edad media pacientes 45a
- Resultados a 12 meses : mejor función renal respecto a inicio del estudio en grupo belatacept (7 ml/min vs. 2 ml/min), no diferencias entre CsA y TAC. Seis rechazos celulares en grupo belatacept, ninguno en grupo ICN. No impacto en la supervivencia. No DSA. Buen perfil de seguridad.
- Resultados a 2 años : se confirma una mejor función renal en grupo belatacept.(cambio en función renal 8.8 ml/min vs 0.3 ml/min) No nuevos episodios de rechazo. Buen perfil de seguridad.
- Resultados a 3 años: Mejoría de la función renal sostenida de belatacept vs ICN en seguimiento a los 36 meses . Similar frecuencia efectos adversos entre grupos.

Proyecto Prometeo 2

Conclusiones Belatacept en receptores límite / donantes expandidos

- Belatacept es un fármaco con una eficacia comparable al tratamiento con inhibidor de la calcineurina, sin diferencias a nivel de muerte, pérdida del injerto o incidencia de rechazo agudo a corto y largo plazo.
- Los pacientes que reciben tratamiento con belatacept tienen una mejor función renal comparados con los tratados con inhibidor de la calcineurina, y esto se mantiene en el tiempo.
- Los pacientes que reciben tratamiento con belatacept presentan un mejor el perfil cardiovascular y metabólico que los tratados con inhibidor de la calcineurina.
- Betalacept tiene un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en esta población.
- Belatacept podría ser una alternativa terapéutica en pacientes que intoleren o en los que sea conveniente retirar el tratamiento con inhibidor de la calcineurona manteniendo una eficacia comparable, tanto en el post-trasplante precoz, como más tardíamente (pacientes con función retardada del injerto prolongada, injerto disfuncionante con lesiones atribuibles a nefrotoxicidad por ICN, mejoría del perfil cardiovascular)
- No disponemos de ensayos clínicos comparando belatacept con tacrolimus.
- Belatacept no está comercializado para uso en trasplante renal.

Proyecto Prometeo 2

RECOMENDACIONES

- Recomendamos utiliizar tratamiento de inducción al no disponer de estudios sin inducción en este perfil de pacientes
- Recomendamos el uso de timoglobulina o basiliximab dado el buen perfil de eficacia y seguridad. No se dispone de evidencia de calidad suficiente para recomendar uno u otro
- Recomendamos el uso de dosis menores de timoglobulina en el receptor añoso

Proyecto Prometeo 2

RECOMENDACIONES

- No recomendamos el uso de pautas libres de anticalcineurínico por presenter una alto riesgo de rechazo
- Ante la falta de evidencias suficientes en la población de donantes expandidos /receptores límite, las recomendaciones sobre la inmunosupresión de mantenimiento se derivan de los grandes ensayos clínicos realizados en población estándar y que han establecido qul La combinación tacrolimus a dosis reducidas y everolimus es equiparable en seguridad y eficacia a la combinación tacroliomus a dosis estándard y MMF.
- Recomendamos minimización y posterior retirada de esteroides en pacientes con alto riesgo de diabetes mellitus
- Recomendamos la realización de estudios con belatacept de novo vs. pauta estándar con tacrolimus en trasplantes con

Proyecto Prometeo 2

Proyecto Prometeo 2

¡MUCHAS GRACIAS!

Organizado por

SET
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE

Con la colaboración de

NOVARTIS