Las necesidades de tacrolimus durante el primer año post-trasplante renal: comparación entre la formulación retardada y la formulación clásica

Crespo M[1], Márquez E[1], Mir M[1], Marin M[2], Fernández J[2], Gómez D[2], Moral R[1], Puig JM[1] y Pascual J[1]
[1]Servicio de Nefrología y Farmacia, [2]Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Parc de Salut MAR. España.

Introducción

Advagraf es una nueva formulación de liberación retardada tacrolimus de administración única diaria. Los ensayos de registro han mostrado un perfil de eficacia y seguridad de Advagraf semejante a Prograf. Existen pocos datos publicados relativos al uso de Advagraf en trasplante renal (RT) de novo fuera de ensayos clínicos. Datos previos sugieren que los receptores de trasplante renal de novo precisan dosis mayores de Advagraf que de Prograf a corto plazo para alcanzar los mismos objetivos de eficacia y seguridad.

Objetivo

Comparar:
- Eficacia
- Farmacocinética básica (PK)

de Advagraf y Prograf en trasplante renal de novo.

Población y métodos

A.- POBLACIÓN:
52 receptores de trasplante renal realizados entre 9/2006-9/2008 bajo IS con:

ANTI-CD25: 2 dosis
ESTEROIDES
MICOFENOLATO
pre TR

TR

- 26 receptores con PROGRAF (0,2 mg/kg/día en 2 dosis)
- Desde el día 1 postTR
- 26 receptores con ADVAGRAF (0,2 mg/kg una vez al día)

C.- ESTADÍSTICA: Se emplearon T de Student y Chi cuadrado para la comparación de variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

B.- VARIABLES:
- Sexo, edad y tipo de donante
- Sexo, edad y raza del receptor. número de trasplante
- Rechazo agudo (RA) y/o rechazo agudo demostrado por biopsia o pérdida del injerto
- Creatinina (7, 15, 30, 60, 90, 180, 270 y 365 días postTR)
- Infección por CMV
- PK: niveles basales de tacrolimus en sangre completa por MEIA (7, 15, 30, 60, 90, 180, 270 y 365 días postTR)
- Tacrolimus (dosis por kg) (1, 30, 60, 90, 180, 270 y 365 días)
- Dosis de micofenolato (90, 180, 270 y 365 días postTR)

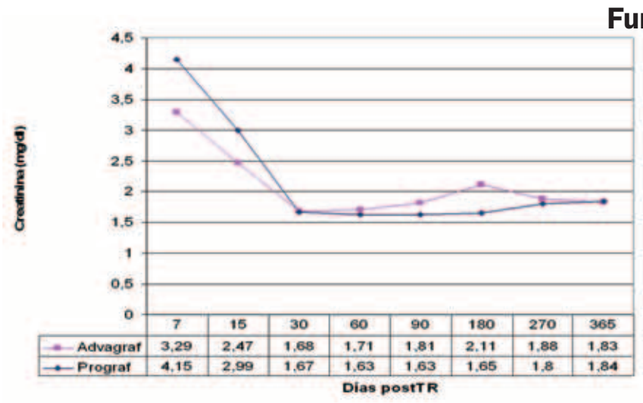
Resultados

En el grupo con PROGRAF, 2 pacientes fueron convertidos a rapamicina entre 91-180 días postTR. En el grupo Advagraf, 1 paciente fue convertido a Prograf al mes por dificultad para alcanzar niveles y 1 paciente perdió el injerto entre 6-9 meses postrasplante.

I) NO encontramos **diferencias significativas** entre ambos grupos en variables demográficas, eficacia, infección por CMV y función renal a lo largo del primer año postrasplante.

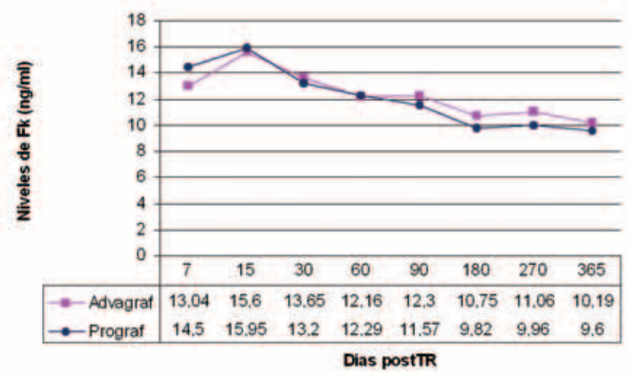
	PROGRAF (n=26)	ADVAGRAF (n=26)
Edad de receptores (media (DS))	49,11 (13,11)	48,73 (16,69)
Sexo del receptor	8 mujeres/18 hombres	8/18
Raza del receptor	24 caucasicos/2 no	22/4
Edad del donante (media (DS))	51 (19,02)	52,57 (14,61)
Sexo del donante	7 mujeres/19 hombres	9/15
Tipo del donante	2 vivo/3 asistolia/ 21 muerte encefálica	0/1/25
PRA pico (media (DS))	3.5 (9.06)	0.69 (3.53)
Retrasplantes	5 (19,23%)	5 (19.23%)
Rechazo agudo (%)	1 (3.84%)	3 (11.53%)
Infección por CMV (%)	3 (11.53%)	8 (30.77%)

Función renal

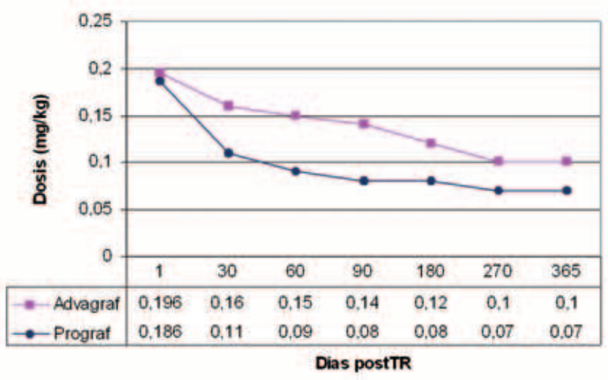


II) Análisis de la farmacocinética básica de tacrolimus y las dosis administradas:

A) Niveles: NO hay diferencias significativas



B) Dosis: diferencias **significativas** hasta 6 meses postTR



III) Inmunosupresión:
Los pacientes de ambos grupos recibieron dosis semejantes de esteroides con intención de retirada y micofenolato (diferencias **no significativas**).

Aunque los pacientes de ambos grupos recibieron dosis similares de tacrolimus el día 1 postTR, en el seguimiento precisaron dosis mayores de Advagraf que de Prograf hasta 6 meses postrasplante, para mantener niveles semejantes. Esta diferencia dejó de ser significativa a los 9 meses del trasplante.

Conclusiones

- En trasplante renal de novo, la nueva formulación de tacrolimus ofrece una eficacia similar a medio plazo que la formulación clásica.
- Es necesario utilizar dosis significativamente mayores de Advagraf® que de Prograf® hasta 6 meses post-trasplante. En nuestra experiencia, en trasplante renal de novo, las dosis de Prograf y Advagraf tienden a asemejarse estadísticamente a los 9 meses del trasplante.
- Un análisis farmacoeconómico de trasplante renal debería tener en cuenta estos datos.

Referencias

1. HT Silva, HC Yang, M Abouljoud y col. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Am J Transpl 2007; 7:595-608.
2. M Roy First. First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus. Ther Drug Monit 2008; 30 (2):159-166.

Hospital del Mar
Parc de Salut MAR Barcelona