

Estudio multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de tacrólimus de liberación prolongada en combinación con esteroides en pacientes receptores de un primer trasplante hepático. Estudio ADVANCE

R. Charco<sup>1</sup>, M. Caralt<sup>1</sup>, A. Valdivieso<sup>2</sup>, J. Fabregat<sup>3</sup>,  
I. González-Pinto<sup>4</sup>, F. Pardo<sup>5</sup>, E. Fábrega<sup>6</sup>, I. Bilbao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H. Vall d'Hebron, <sup>2</sup>H. Cruces, <sup>3</sup>H. Bellvitge, <sup>4</sup>H. Central de Asturias,  
<sup>5</sup>C.Universitaria Navarra, <sup>6</sup>H. Marqués de Valdecilla

*Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)  
Madrid, 29 sep – 1 Oct, 2010*

- Noncompliance with post-transplant immunosuppression medication is known to be an important cause of graft dysfunction and graft loss after organ transplantation

*Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. . Drugs 2007;67:1463*

*Greenstein S, Siegal B. Transplantation 1998;66:1718-1726.*

- Non-compliance in 15-16% of liver transplant patients.

*O'Carroll RE, et al. Liver Transpl 2006;12:1862*

- Large number and frequency of medication doses favors discontinuation of the immunosuppressive treatment.

Hilbrands LB, et al. *Transplantation* 1995;60:914

Loghman-Adham M. *Am J Manag Care* 2003;9:155

- To minimize non-compliance in organ transplantation with a simpler dosing regimen, a new formulation of once-daily extended-release tacrolimus was developed.

Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. *Drugs* 2007;67:1463

Estudio multicéntrico con Advagraf (una dosis al día) con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad de esta nueva formulación en receptores de trasplante hepático “*de novo*”

- Estudio post-autorización observacional, no intervencionista, multicéntrico, de cohorte prospectivo y no controlado.
- Seis Centros en España
- 3 meses (visitas día 0, 3, 7, 30, 45 y 90 días)

- Estudio post-autorización observacional, no intervencionista, multicéntrico, de cohorte prospectivo y no controlado.
- Seis Centros en España
  - H. Vall d'Hebron
  - H. Bellvitge
  - H. Cruces
  - H. Central de Asturias
  - C. Universitaria Navarra
  - H. Marqués de Valdecilla
- 3 meses (visitas día 0, 3, 7, 30, 45 y 90 días)

### Criterios de Inclusión

- Pacientes edad  $\geq 18$  años
- Receptores 1<sup>er</sup> trasplante hepático
- ABO compatible
- 1<sup>a</sup> dosis Advagraf + Prednisona 12 – 24h post-LT

### Criterios de Exclusión

- Trasplantes multiórganicos
- Embarazo
- HCC fuera de criterios de Milán

## Inmunosupresión

- Advagraf 0,1 – 0,2mg/Kg/día una vez al día
- +
- Esteroides según el protocolo de cada Centro
- $C_{min}$ : 10 - 20 ng/ml, 1<sup>er</sup> mes  
10 – 15 ng/ml, 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> mes  
5 – 10 ng/ml, a partir del 3<sup>er</sup> mes
- Rechazo agudo: 3 bolus 500mg i.v. metil-prednisolona
- MMF según protocolo de cada Centro

Objetivo primario

- Incidencia de rechazo agudo probado por biopsia 3 meses

Objetivos secundarios

- Tiempo de aparición del rechazo agudo
- Rechazo cortico-resistente
- Incidencia de efectos secundarios graves 3 meses
- Supervivencia del injerto y del paciente a 3 meses

- Efectos adversos
- Insuficiencia renal
- Presión Arterial
- Diabetes Mellitus

- Variables continuas, media  $\pm$  desviación estandar
- Distribución anormal, mediana + percentil (25 –75)
- Analisis de la varianza (ANOVA). Significancia  $p < 0.05$

Protocolo aprobado por los Comités Eticos.

Consentimiento informado antes de la inclusión

Estudio cumple normativa Declaración Helsinki

**Características de los pacientes**

<b>Número de pacientes</b>	<b>52</b>
<b>Edad media (años)</b>	<b>56,9 ± 7,6</b>
<b>Sexo (hombre / mujer)</b>	<b>44 / 8</b>
<b>Enfermedad de origen</b>	
<b>Cirrosis alcoholica</b>	<b>18 (35%)</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>14 (27%)</b>
<b>Cirrosis VHC</b>	<b>8 (15%)</b>
<b>Cirrosis VHB</b>	<b>3 (6%)</b>
<b>CBP</b>	<b>2 (4%)</b>
<b>Cirrosis criptogenética</b>	<b>3 (6%)</b>
<b>Otros</b>	<b>3 (6%)</b>
<b>Child – Pugh (A / B / C)</b>	<b>9(17%) / 26(50%) / 14(27%)</b>
<b>Serología Viral</b>	
<b>Hepatitis C</b>	<b>17 (33%)</b>
<b>Hepatitis B</b>	<b>2 (4%)</b>
<b>Citomegalovirus</b>	<b>42 (81%)</b>
<b>Medicación concomitante</b>	
<b>Antihipertensivos</b>	<b>9 (17%)</b>
<b>Hipolipemiantes</b>	<b>1 (2%)</b>
<b>Antidiabéticos</b>	<b>10 (20%)</b>

**Características de los pacientes**

<b>Número de pacientes</b>	<b>52</b>
<b>Edad media (años)</b>	<b>56,9 ± 7,6</b>
<b>Sexo (hombre / mujer)</b>	<b>44 / 8</b>
<b>Enfermedad de origen</b>	
<b>Cirrosis alcoholica</b>	<b>18 (35%)</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>14 (27%)</b>
<b>Cirrosis VHC</b>	<b>8 (15%)</b>
<b>Cirrosis VHB</b>	<b>3 (6%)</b>
<b>CBP</b>	<b>2 (4%)</b>
<b>Cirrosis criptogenética</b>	<b>3 (6%)</b>
<b>Otros</b>	<b>3 (6%)</b>
<b>Child – Pugh (A / B / C)</b>	<b>9(17%) / 26(50%) / 14(27%)</b>
<b>Serología Viral</b>	
<b>Hepatitis C</b>	<b>17 (33%)</b>
<b>Hepatitis B</b>	<b>2 (4%)</b>
<b>Citomegalovirus</b>	<b>42 (81%)</b>
<b>Medicación concomitante</b>	
<b>Antihipertensivos</b>	<b>9 (17%)</b>
<b>Hipolipemiantes</b>	<b>1 (2%)</b>
<b>Antidiabéticos</b>	<b>10 (20%)</b>

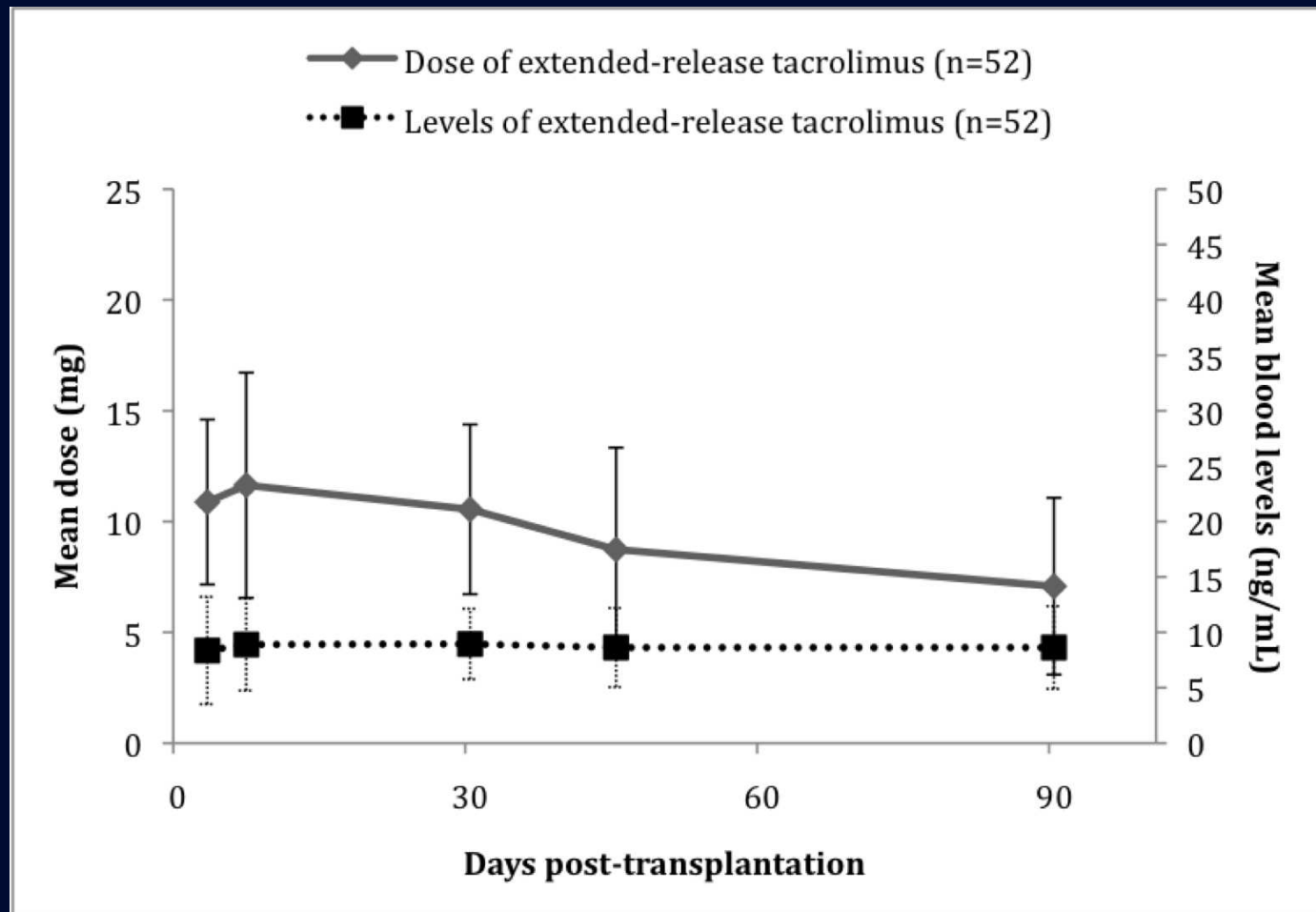
Supervivencia a los 3 meses

- Supervivencia del injerto: 100%
- Supervivencia del paciente: 100%

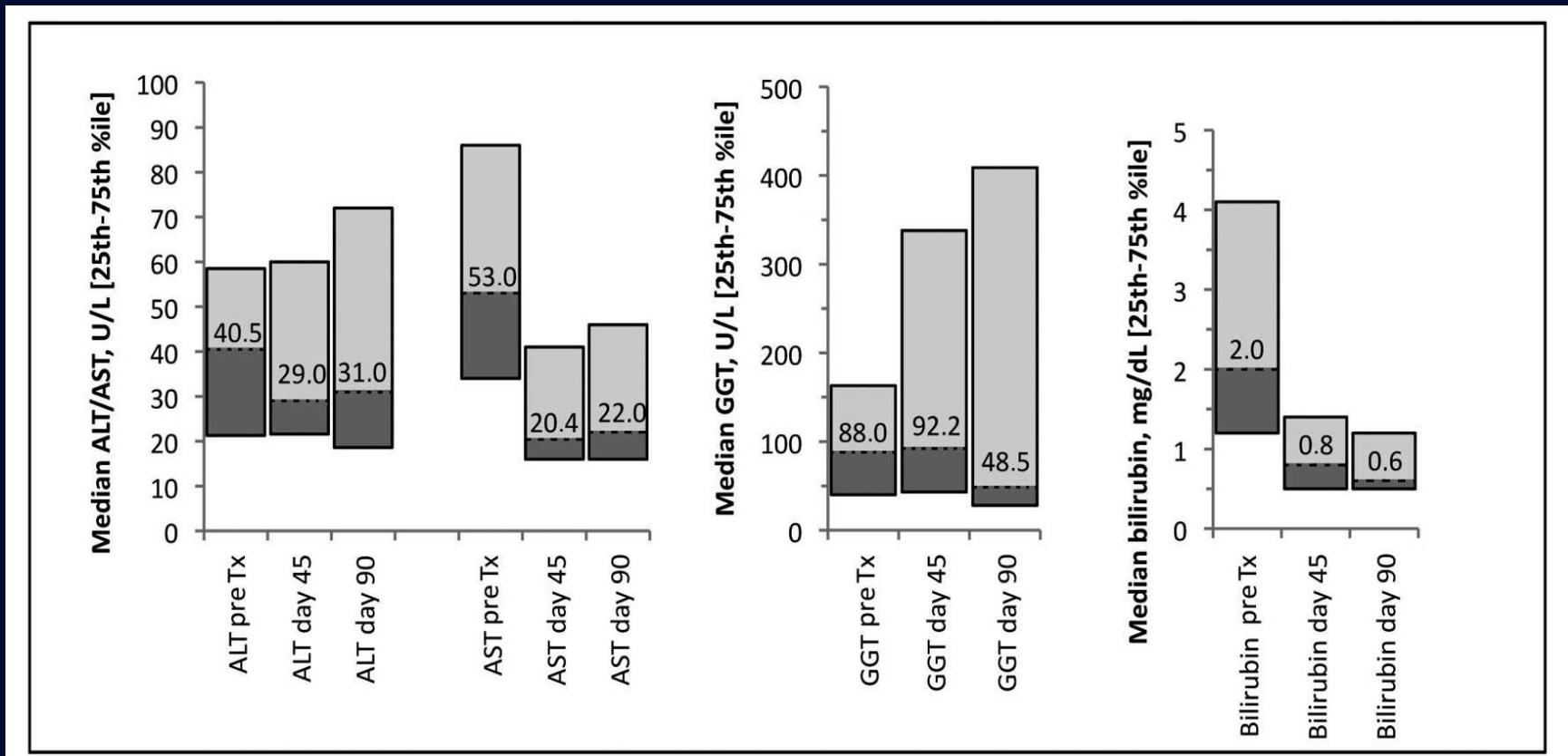
### Inmunosupresión inicial

- Advagraf (en un 86,5% por sonda nasogástrica)
- Esteroides en 51 pacientes
- Inducción con Basiliximab en 11 (21%) de los pacientes.
- MMF al inicio en 3 (6%) de los pacientes

## Evolución dosis Advagraf y $C_{min}$ post-trasplante



## Evolución de la Función Hepática post-trasplante



## Rechazo Agudo

- Un 29% (15 pacientes) sospecha de rechazo agudo
- Confirmado por biopsia en un 13,5% (7 pacientes)

- El 40% rechazos agudos leves
- El 30% rechazos agudos moderados
- El 30% rechazos agudos graves

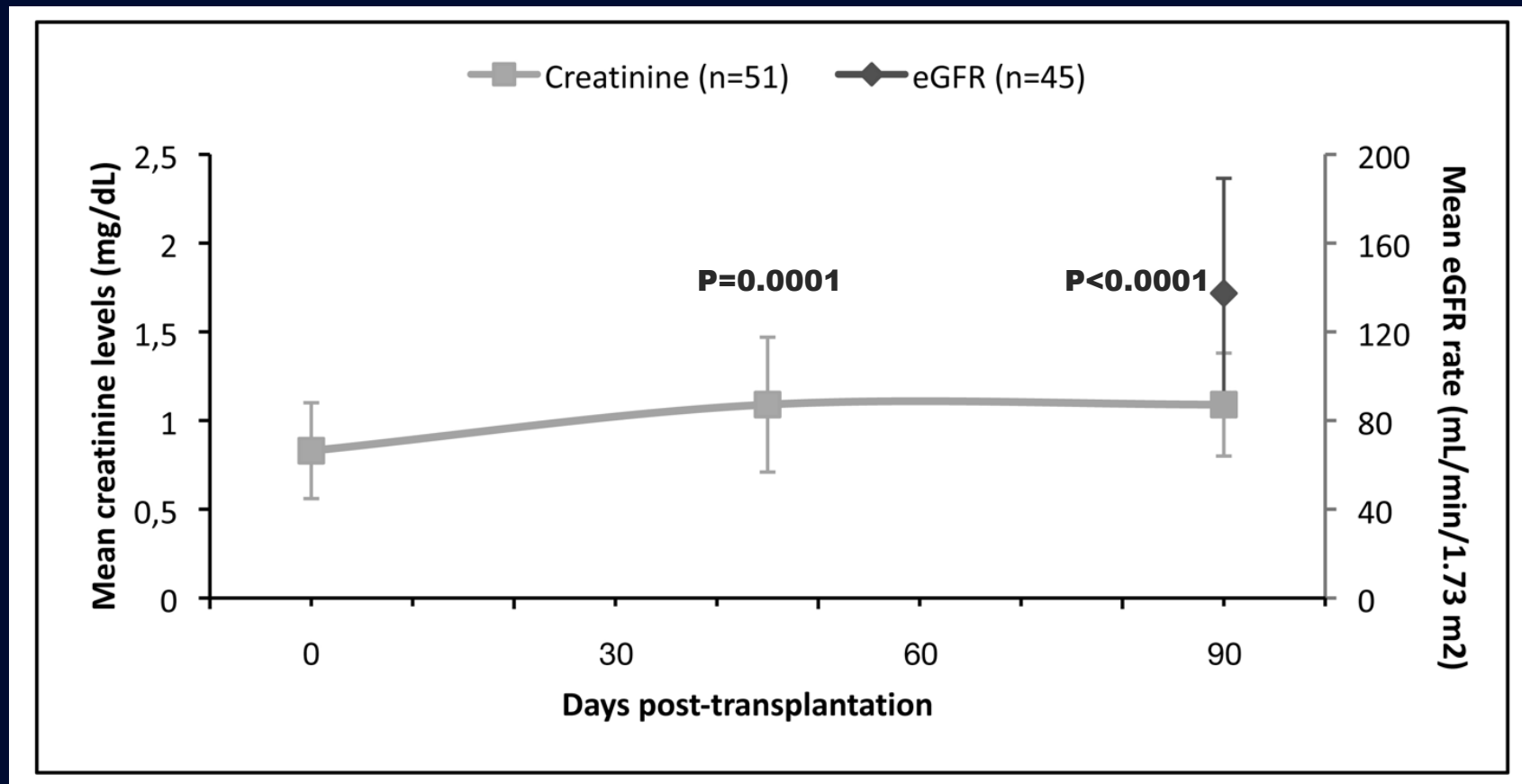
- La media de aparición de rechazo fue de  $25 \pm 31$  días
- Se trataron con esteroides 6 /7(85,7%)
- Corticoresistencia: 2/6 (33%)

## Efectos Adversos

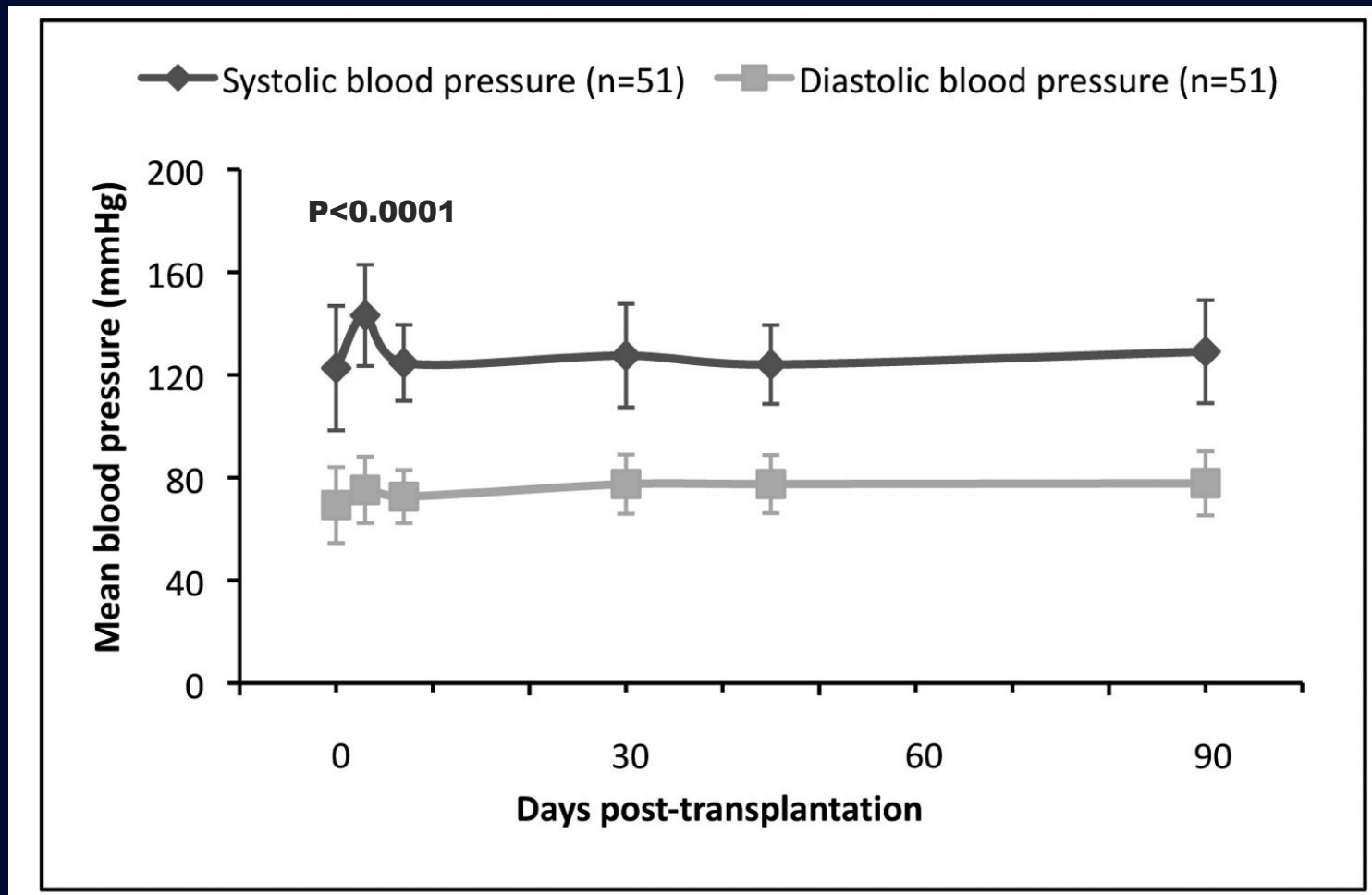
- 42 pacientes (82%) algún efecto adverso
- 17 pacientes (33%) relevante
- No muerte del paciente

- En 16 (12%) insuficiencia renal
- En 5 (4%) hipertensión arterial
- En 12 (9%) hiperglicemia

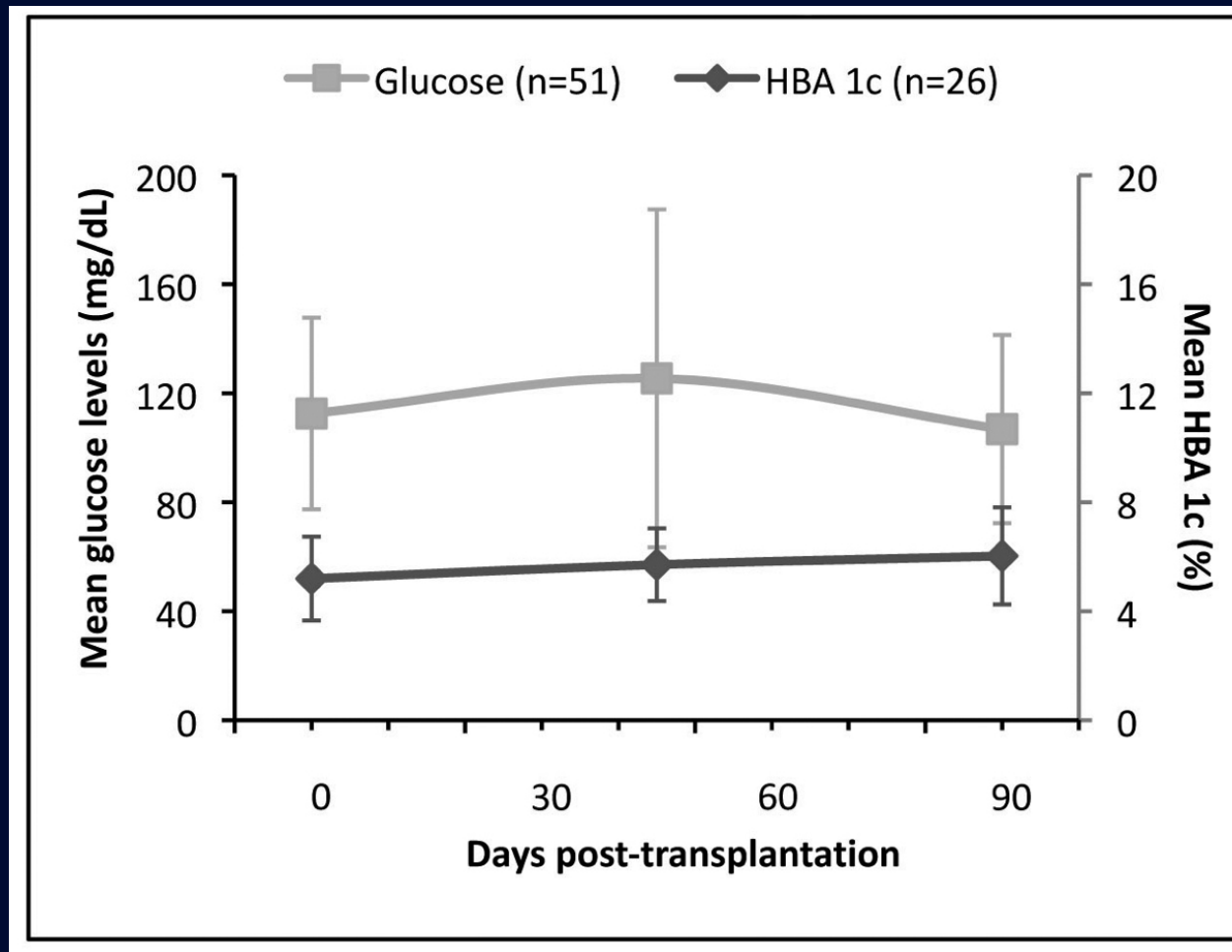
## Evolución de la Función Renal post-trasplante



## Evolución de la Presión Arterial post-trasplante



## Evolución de la glicemia post-trasplante



- Administración de Advagraf en trasplantados hepáticos “de novo” es eficaz y segura.
- Los pacientes mostraron una buena estabilidad en relación las dosis administradas y los niveles valle