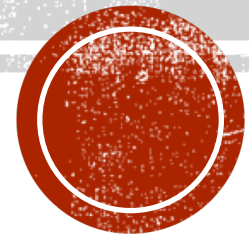


# RECHAZO SUBCLÍNICO Y HUMORAL CRÓNICO ACTIVO

Dra. Vanesa Pomeranz

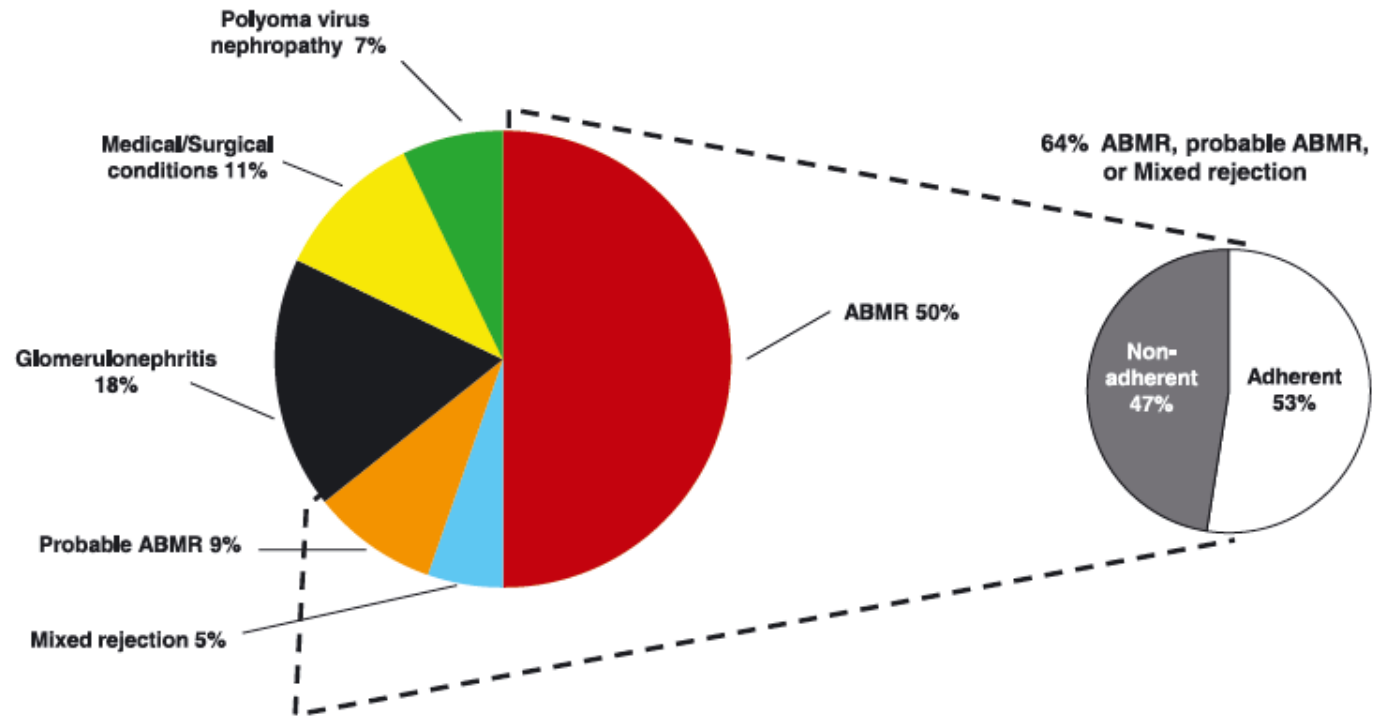
Junio 2020



- El Tx renal es la mejor TRR
- Mejoría en el pronóstico durante el primer año por menos rechazo
  - No se traduce en mejor pronóstico a largo plazo
- > 1 año
  - 50% fallecimiento con injerto funcionando
  - 50% TCMR, AMR (agudos y crónicos), BK, toxicidad CIN, FIAT por otra causa, recurrencia o GP de novo
- No se conoce el impacto real del rechazo en pérdida del injerto, pero parece sustancial
  - Rechazo crónico 10-20% a largo plazo
  - FIAT de causa no aclarada seguramente es inmunológico, por mismatches, AMR o TCMR crónico clínico o subclínico (SCR)
  - Difícil conocer incidencia e impacto de SCR



# NO ADHERENCIA



**Figure 3: Attributed causes of graft failure in the biopsy-for-cause population.** (A) Distribution of the attributed causes of failure (columns) according to the histological diagnosis in the last biopsy available per patient (rows). (B) Distribution of attributed causes of failure. Failures that could not be attributed due to missing clinical information are not represented (n = 4).

## Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence

Artículo de revisión

# Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas



Mariana Seija<sup>a,b</sup>, Marcelo Nin<sup>a</sup>, Rossana Astesiano<sup>a</sup>, Rúben Coitiño<sup>a</sup>, José Santiago<sup>a</sup>, Soledad Ferrari<sup>a</sup>, Oscar Noboa<sup>a,\*</sup> y Francisco González-Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup> Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay

- Aumento del número de Tx en América Latina
- Incidencia de rechazo global 5-10%, hasta 35% si riesgo inmunol
- Rechazo agudo clínico: IRA sin factor identificable, o que persiste luego de corregirlos.





**Tabla 1 – Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal**

Principales causas de injuria renal aguda en el trasplante renal		
Prerrenal	Renal	Posrenal
Alteración de la hemodinamia intrarrenal:		
AINE	Vascular	Compresión extrínseca de uréter
IECA/ARA II	Trombosis de arteria renal o vena renal <sup>a</sup>	Linfocele <sup>a,b</sup>
Hipercalcemia	Microangiopatía trombótica	Urinoma <sup>a,b</sup>
Hipovolemia		Hematoma <sup>a,b</sup>
Diarrea	Injuria renal aguda isquémica <sup>a</sup>	Absceso <sup>a,b</sup>
Vómitos	Inhibidores de la calcineurina	
Poliuria		
Baja ingesta hídrica	Imunológicas:	Estenosis ureteral <sup>b</sup>
Estenosis de la arteria renal	Rechazo agudo celular/humoral <sup>b</sup>	
	Rechazo crónico <sup>c</sup>	Litiasis/coágulos
	Recurrencia de la enfermedad de base <sup>c</sup>	Hipertrofia prostática
	Glomerulopatía de novo	
		Otras
	Infeciosa	
	Infección urinaria	
	Nefropatía BK <sup>b,c</sup>	
	Injuria tóxica:	
	Anfotericina B, aminoglucósidos, otros antibióticos, contraste,	
	Inhibidores de la calcineurina	
	Nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina II.

<sup>a</sup> Más frecuente 1.<sup>a</sup> semana.

<sup>b</sup> Más frecuente entre 1.<sup>a</sup> semana-6 meses.

<sup>c</sup> Más frecuente luego de los 6 meses.



# CLASIFICACIÓN DE BANFF

- Se revisa cada 2 años
- Muestra: 10 glomérulos y 2 arterias, mínimo 7 glom y una arteria
- Categorías:
  - Mediado por células: infiltrados de macrófagos y linfocitos en túbulo-intersticio, tubulitis. Dx de nefropatía por BK. Infiltrado en áreas de fibrosis: no está en la clasific, pero tiene peor pronóstico. Arteritis intimal: se asocia a DSA de novo, también en mediados por Ac, mal pronóstico
  - Mediado por Ac:
    - C4d sin rechazo
    - Agudo
    - Crónico
    - Inflamación de microvasculatura: glomerulitis, capilaritis peritub, MAT. A veces arteritis y NTA
    - 2 fenotipos:
      - 1 rechazo precoz: pac sensibil, < 3 meses, responde al tto pero predispone a humoral crónico
      - 2 tardío: > 1 año, DSA de novo, C4d neg, no adherencia, menor respuesta al tto
  - Mixtos



**Tabla 2 – Principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo celular y categorías de la clasificación de rechazo mediado por células T**

Principales lesiones diagnósticas de rechazo agudo celular	
Inflamación intersticial (i): % de inflamación en regiones no escleróticas	0: < 10 1: 10-25 2: 26-50 3: > 50
Tubulitis (t): células mononucleadas por túbulo	0: 0 1: 1-4 2: 5-10 3: > 10
Arteritis de la íntima (v): % de la luz con inflamación	0: 0 1: < 25 2: ≥ 25 3: Transmural o necrosis
Categorías de la clasificación de rechazo mediado por células T	
Categorías de rechazo mediado por células T agudo	IA Inflamación intersticial (> 25% en áreas no escleróticas i2 o i3) con tubulitis moderada (t2) IB Inflamación intersticial (> 25% en áreas no escleróticas i2 o i3) con tubulitis severa (t3) IIA Leve a moderada arteritis intimal (v1) con o sin inflamación intersticial y tubulitis IIB Arteritis severa intimal > 25% del área luminal con o sin inflamación intersticial y tubulitis III Arteritis transmural y/o necrosis de la media con infiltrado linfoplasmocitario
Cambios <i>borderline</i>	Cualquier nivel de tubulitis con infiltrado entre 10 a 25% o cualquier infiltrado con tubulitis de una a 4 células que no llegan al diagnóstico de rechazo
Rechazo mediado por células T crónico	Arteriopatía crónica del injerto (fibrosis intimal arterial con infiltración mononuclear y formación de neointima) estas lesiones se pueden observar en el rechazo mediado por células T y anticuerpos (Banff 2007 y 2015)
Consignar: inflamación en áreas de esclerosis: i-IFTA	Se recomienda valorar no solo la inflamación intersticial en las áreas no escleróticas. Se debe cuantificar la inflamación en las áreas escleróticas (Banff 2015)

Fuente: tomada de Loupy et al.<sup>16</sup>; Haas et al.<sup>17</sup>; Sis et al.<sup>18</sup>; Solez y Racusen<sup>21</sup>; y Mubarak<sup>79</sup>.



**Tabla 3 – Clasificación de rechazo agudo mediado por anticuerpos según Banff 2013**

Lesiones histológicas (una o más)	Daño tubular agudo (NTA sin otra causa que lo explique) Inflamación de la microcirculación (capilaritis y/o glomerulitis) cpt1-3/g1-3) Arteritis (v > 0) Microangiopatía trombótica (sin otra causa que lo explique)
Evidencia latente de interacción entre anticuerpos endotelio (una o más)	C4d 2(+) lineal en más del 25% en IF y de cualquier intensidad en IHQ Inflamación moderada de la microvasculatura, capilaritis más glomerulitis moderadas o graves ENDAT'S, marcadores de incremento en la expresión de genes endoteliales
Evidencia serológica	Anticuerpos anti HLA Anticuerpos no HLA

Fuente: Solez y Racusen<sup>21</sup>.

**Tabla 4 – Gradación de las principales lesiones histológicas asociadas al rechazo mediado por anticuerpos**

Clasificación de la glomerulitis: oclusión completa o parcial de uno o más capilares glomerulares por infiltración de leucocitos y tumefacción de las células endoteliales

g0	Sin glomerulitis
g1	Glomerulitis menos del 25% de los glomérulos
g2	Glomerulitis en el 25% a 75% de los glomérulos
g3	Glomerulitis en más del 75% de los glomérulos

Clasificación de la arteritis intimal: % de la luz con inflamación

vo	Sin arteritis intimal
v1	Leve a moderada arteritis intimal al menos en un área de sección de una arteria
v2	Severa arteritis intimal, con al menos 25% del área perdida, en al menos un área de sección transversal de la arteria
v3	Arteritis transmural y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de la muscular media, con infiltrado linfocítico en el vaso

Clasificación de la capilaritis peritubular: células inflamatorias en más del 10% de los capilares peritubulares

ptc 0	Menos del 10% de los capilares peritubulares (CPT) con inflamación con 1 a 3 leucocitos
ptc 1	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con 3 o 4 células inflamatorias lumbinales
ptc 2	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con 5 a 10 células inflamatorias lumbinales
ptc 3	Más 10% de los capilares peritubulares (CPT) con capilaritis, con más de 10 células inflamatorias lumbinales

Clasificación de la glomerulopatía del trasplante

cg 0	No dobles contornos ni en la microscopia electrónica, ni en la óptica
cg 1	cg1a: no dobles contornos en la microscopía óptica Microscopia electrónica con dobles contornos (incompletos o circunferenciales) en al menos 3 capilares glomerulares con edema endotelial y/o aumento del espacio electrón lúcido subendotelial  cg1b: uno o más capilares glomerulares con doble contorno en la MBG en uno o más glomérulos no escleróticos por microscopia óptica (que implica menos del 25% de bucles capilares periféricos)
cg 2	Dobles contornos que afectan entre el 26% y el 50% de la asas capilares en los glomérulos más afectados no escleróticos
cg 3	Dobles contornos que afectan a más del 50% de las asas capilares en los glomérulos más afectados no escleróticos

Fuente: tomada de Solez y Racusen<sup>21</sup>.







# Subclinical Rejection in Renal Transplantation: Reappraised

Rajil Mehta, MD,<sup>1</sup> Puneet Sood, MD, MPH,<sup>1</sup> and Sundaram Hariharan, MD<sup>2</sup>

- SCR: evidencia de rechazo en la Bx sin alteración de la función renal
- SC-TCMR y SC-AMR
- Dx Bx protocolo
- Mecanismo patogénico similar al del rechazo
  - SC-AMR rol en contexto de DSA, ABOi, CxM +
- Incidencia 2.5-3%
  - <con MMF, > con ciclosporina



# MECANISMO ACTIVACIÓN LINF-T

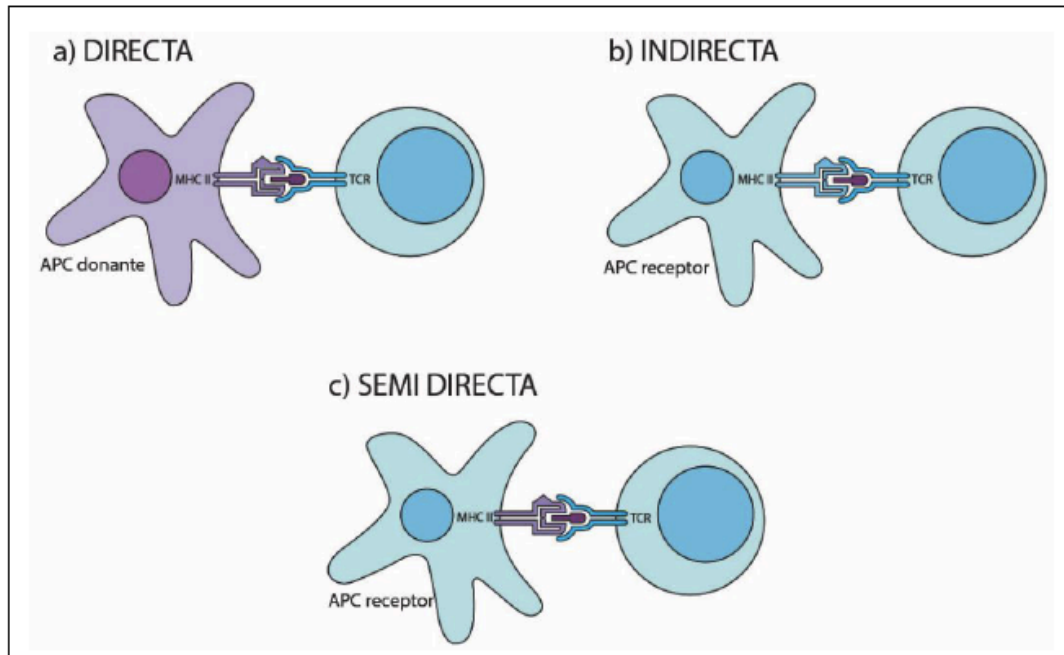
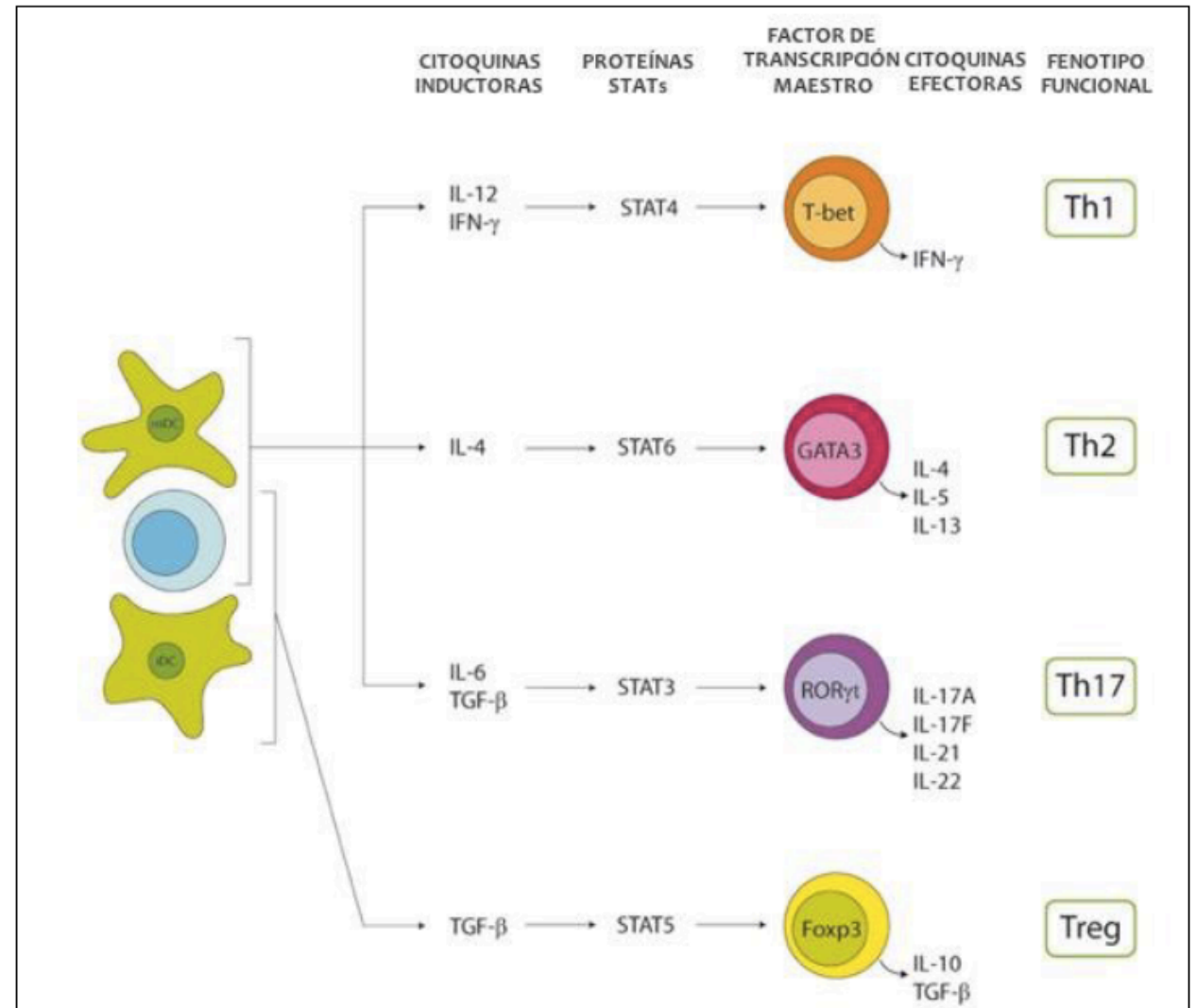
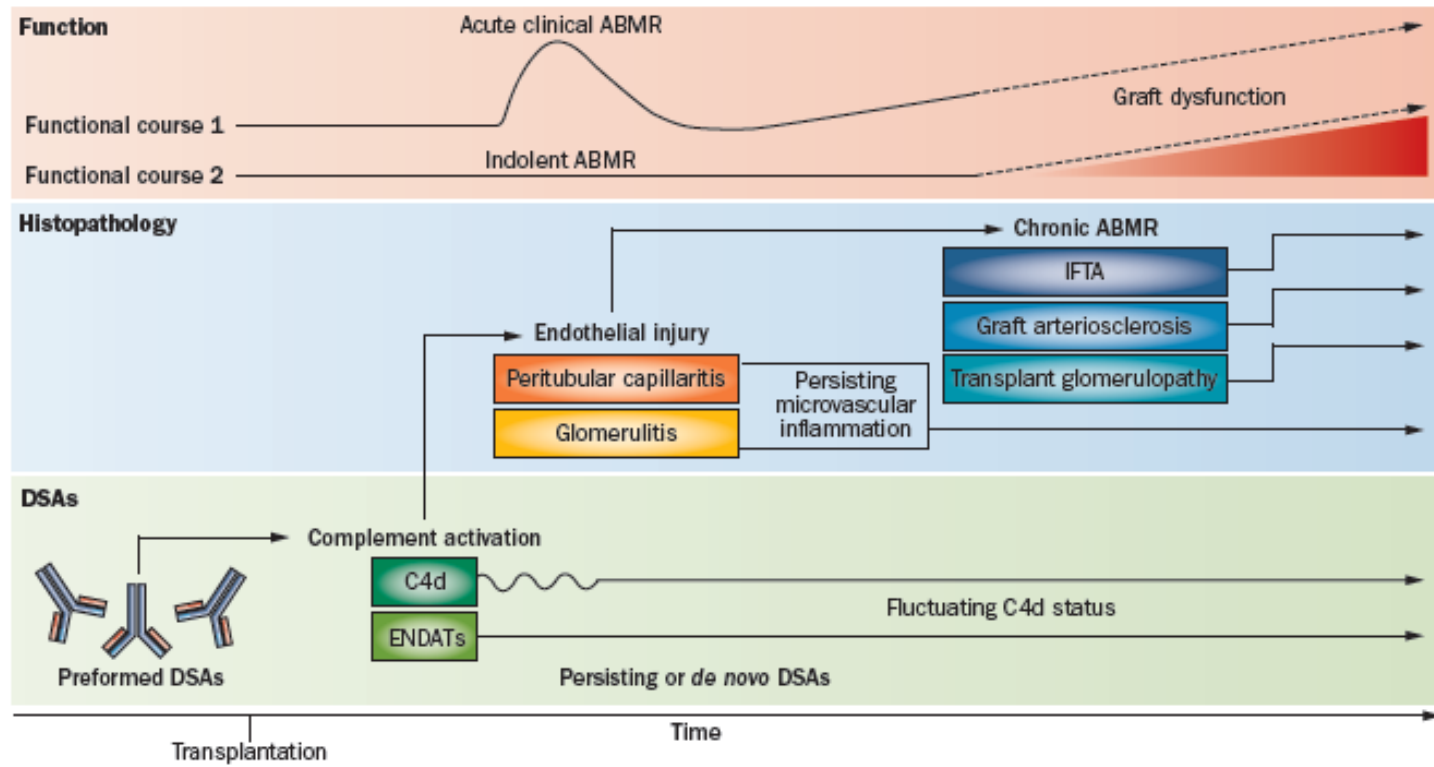
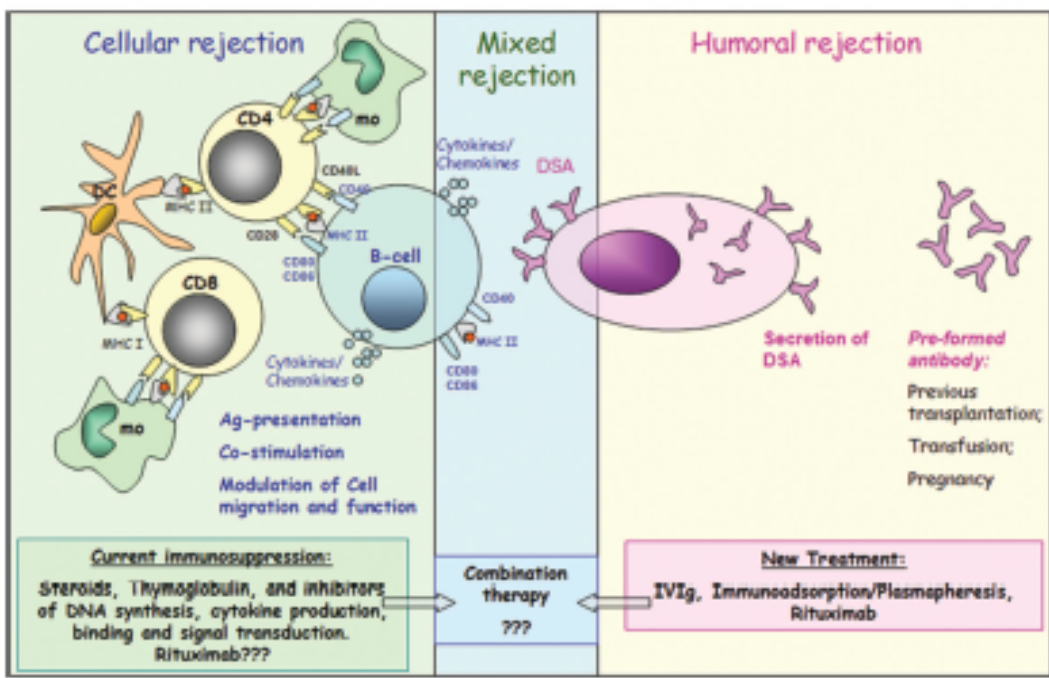


Figura 5: Reconocimiento de aloantígenos por células T. Existen 3 mecanismos mediante los cuales las células T del receptor son activadas por aloantígenos expresados por células del injerto. Activación directa (a), indirecta (b) y semidirecta (c).

- Th1 CK inflamatorias (INF e IL-2)
- Th2 IL-4, 5, 13
- Treg inmunomodulación/ tolerancia?
- Th17: rol controvertido. Plasticidad a Th1
- IL 17 A:rol en rechazo. Pero secretada por Neu y mastocitos





- Incidencia de de novo DSA al año es 7-11%
- DSA y SC-TCMR pueden coexistir o precederse
  - No se conoce el significado



# IMPACTO A LARGO PLAZO

- Sin tto progresa a FIAT? O a rechazo clínico?
  - Previo al FIAT hay infiltrados intersticiales
  - Dentro de los 3 meses postTx puede ser isquemia-reperusión
  - Pocos estudios evalúan la eficacia del tto
    - Mejor Fx renal e histología en los pacientes tratados
- Bx de protocolo
  - Calidad de la muestra
  - Variabil del observador
  - Complicaciones mayores <1%
  - Costos, tiempo
  - Timing?
    - Inmunosupresión y riesgo inmunológico: al mes si bloq L-2R, DGF o alto PRA. 3 meses si Ac depletores
    - Control 6-12 meses
  - Hallazgos: borderline, IA, IB es lo más común. Tto esteroides o timoglobulina en casos graves. Si SC-AMR PF + IVIG
- Seguimiento con biomarcadores? Biomarcadores para Dx?





**TABLE 2.****Biomarkers in subclinical TCMR<sup>a</sup>**

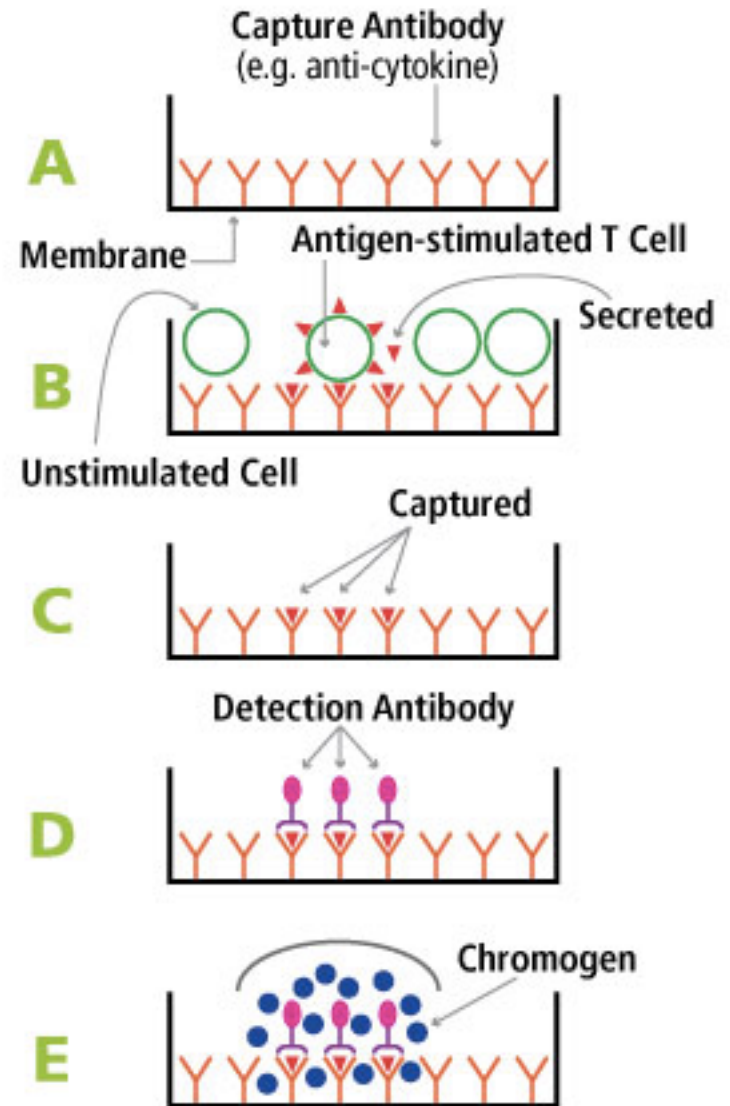
Biomarker	Source	Patients/Samples	Comments
Urinary MicroRNA (miR-210) <sup>41</sup>	Urine	81/88	miR-210 reduced in SC-TCMR and increased to stable control levels with successful antirejection treatment
Protein (CXCL9, CXCL10) <sup>42</sup>	Urine	156/156	CXCL9 and CXCL10 were markedly elevated in TCMR (clinical and subclinical) or BK infection
Protein (CXCL9, CXCL 10) <sup>43</sup>	Urine	88/88	CXCL9 and CXCL10 significantly higher in subclinical tubulitis (Ia/Ib and borderline) compared to normal tubular histology
mRNA (Granzyme A) <sup>44</sup>	Urine	70/149	Granzyme A mRNA was significantly higher in SC-TCMR and TCMR compared to patients with stable grafts or tubular necrosis
CD3ε mRNA, IP-10 mRNA, 18S rRNA <sup>45</sup>	Urine	485/4300	Three gene signature of CD3ε mRNA, IP-10 mRNA and 18S rRNA differentiated patients with acute cellular rejection (SC-TCMR and TCMR)
Tissue CLEC5A <sup>46</sup>	Biopsies in patients with borderline changes in clinical TCMR and SC-TCMR	28/28	Expression of macrophage receptor CLEC5A –risk factor for graft deterioration in early clinical TCMR with borderline changes. In 3 month SC-TCMR biopsies with borderline changes, increased expression of fibrinogen complex transcripts

<sup>a</sup> Samples included patients with TCMR and SC-TCMR.

# ELISPOT

- El ELISpot de interferón gamma:
- Valor predictivo negativo alto
- Identifica frecuencias de células T circulantes de memoria reactivas frente a antígenos del donante
- Los linfocitos presentes en la sangre periférica del receptor son incubados y enfrentados durante 18-24 horas a antígenos de células del donante, de modo que se permite que se produzca el alorreconocimiento y la consecuente liberación de citocinas, que es lo que finalmente mide el test.
- En el postrasplante, existen varios estudios que han correlacionado el ELISpot T con el rechazo agudo y la función del injerto
- No obstante, a falta de estudios prospectivos aleatorizados, no existe suficiente evidencia para recomendar realizar sistemáticamente un ELISpot T a los pacientes trasplantados para monitorizar la respuesta allogénica celular.

## HOW ELISPOT ASSAYS WORK



# RECHAZO CRÓNICO ACTIVO MEDIADO POR AC

- Causa imp de pérdida del injerto
- Mal pronóstico
- Glomerulopatía del Tx: dobles contornos y expansión de matriz mesangial
  - Sobrevida media del injerto 2 años
- 2 etapas:
  - Subclínico: sólo alt histológica
  - Clínico: alt Fx injerto, proteinuria, HTA
- DSA, en gral clase II
- > 1 año
- Mala adherencia
- Rechazo crónico activo:
  - Histología: GP del Tx, delaminación severa de MB capilar peritubular, fibrosis intimal
  - Evidencia de interacción Ac: C4d peritubular, inflamación microvascular mod, marcadores molec (ENDATS), DSA





**RECHAZO HUMORAL CRÓNICO ACTIVO.** Se deben cumplir los tres criterios para realizar el diagnóstico<sup>1</sup>.

1. Evidencia histológica de daño tisular crónico, incluyendo 1 o más de los siguientes:

a) Glomerulopatía del trasplante (TG) (cg >0) sin evidencia de microangiopatía trombótica crónica o glomerulonefritis recurrente/*de novo* crónica; incluye cambios aislados de TG evidentes por microscopía electrónica (ME) (cg1a)

b) Multilaminación de la membrana basal en capilares peritubulares en grado severo (requiere ME)<sup>2</sup>

c) Fibrosis intimal arterial de nueva aparición, excluyendo otras causas

2. Evidencia actual/reciente de interacción anticuerpo – endotelio, incluyendo 1 o más de los siguientes:

a) Tinción linear de C4d en capilares peritubulares. (C4d2 o C4d3 por IF (congelado) o C4d > 0 por IHQ (parafina))

b) Inflamación en la microcirculación al menos en grado moderado (g+ ptc ≥ 2) en ausencia de glomerulonefritis recurrente/*de novo*. En presencia de rechazo celular agudo, infiltrados borderline o infección, ptc ≥ 2 aislado no es

c) Aumento de expresión de genes/classificadores asociados a ABMR en tejido renal (rechazo humoral molecular) basados en estudios correctamente validados

3. Evidencia serológica de anticuerpos donante específicos ( anti-HLA o dirigidos a otros antígenos) :

La presencia de C4d positivo en capilares peritubulares o de rechazo humoral molecular (descrito en el criterio 2) pueden substituir la necesidad de disponer de anticuerpos donante- específicos para el diagnóstico.

No obstante, en general, y siempre que se cumplan los criterios 1 y 2, se recomienda analizar la presencia de

<sup>1</sup>Las lesiones de rechazo humoral crónico activo pueden ir desde TG precoz evidente sólo por ME (cg1a) hasta aquellos con TG avanzada y cambios crónicos junto con inflamación en la microcirculación. Aquellas biopsias que muestren TG o severa multilaminación de la membrana basal en capilares peritubulares en ausencia de evidencia actual/reciente de interacción anticuerpo-endotelio (criterio 2) pero con un diagnóstico previo documentado de rechazo humoral activo o crónico activo, o evidencia previa de presencia de anticuerpos donante específicos, se realizará el diagnóstico de rechazo humoral crónico.

<sup>2</sup>Se requieren ≥7 capas en 1 capilar peritubular cortical y ≥5 en 2 capilares más (evitar cortes tangenciales)



## RECOMENDACIONES :

- Criterios de Banff 2017 para el diagnóstico de rechazo crónico activo mediado por anticuerpos (Tabla 1)

1. Presencia de daño histológico compatible.
2. Evidencia de reciente interacción del anticuerpo con el endotelio vascular.
3. Presencia de anticuerpos donante específicos (no es obligatorio, criterio que se puede sustituir por depósito C4d en capilares peritubulares o rechazo humoral molecular).

- Se recomienda realizar una determinación de anticuerpos no-HLA en caso de anticuerpos donante específicos HLA negativos (B).

- Siempre se recomienda realizar una determinación de anticuerpos donante específicos, aún cumpliendo los criterios uno y dos, no solo con fines diagnósticos, sino también para estratificar el riesgo, así como para evaluar la respuesta a un posible tratamiento y poder hacer una monitorización del paciente (B).



# TRATAMIENTO

- No hay tto eficaz
- Prevención:
  - Evitar incompatibilidad esp clase II
  - Adherencia
  - Evitar minimización



# RITUXIMAB + IVIG

- Estrategia clásica de tto, c/s PF
- Estudios retrospectivos, poca evidencia. Estudios con beneficio, otros sin, otros perjuicio
- TRITON: único randomizado, doble ciego, IVIG (4 dosis 0.5 g/kg + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>) vs placebo, 25 pacientes. Concluyó que no era de utilidad

40. Moreso, F., et al., Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*, 2018. 18(4): p. 927-935. [Pubmed]

- Beneficio asociado a presencia o no de GP del Tx
- Estudio de Piñero et al: 62 pac, retrospectivo, 23 IVIG + Rituximab + PF vs sin tto. Sin diferencias en outcomes, salvo infecciones

58. Pineiro, G.J., et al., Rituximab, plasma exchange and immunoglobulins: an ineffective treatment for chronic active antibody-mediated rejection. *BMC Nephrol*, 2018. 19(1): p. 261. [Pubmed]



RESEARCH ARTICLE

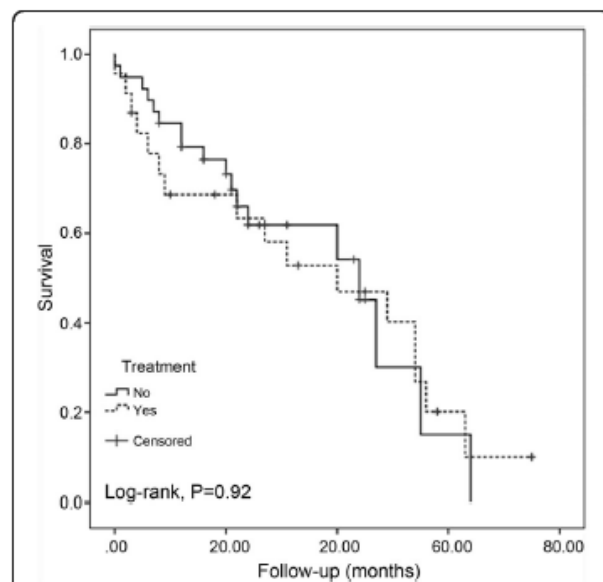
Open Access



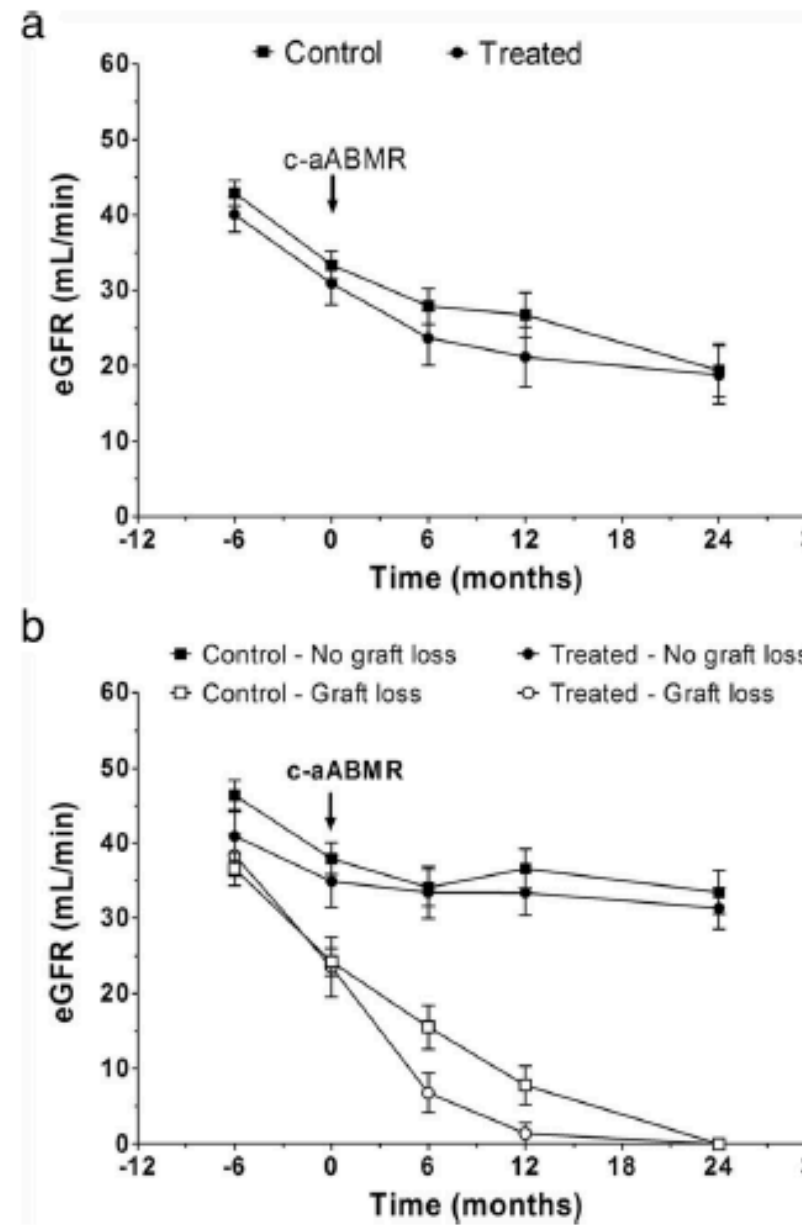
# Rituximab, plasma exchange and immunoglobulins: an ineffective treatment for chronic active antibody-mediated rejection

Gastón J Piñero<sup>1,2</sup>, Erika De Sousa-Amorim<sup>1</sup>, Manel Solé<sup>3</sup>, José Ríos<sup>4,5</sup>, Miguel Lozano<sup>6</sup>, Frederic Cofán<sup>1</sup>, Pedro Ventura-Aguiar<sup>1,2</sup>, David Cucchiari<sup>1,2</sup>, Ignacio Revuelta<sup>1,2,7</sup>, Joan Cid<sup>6</sup>, Eduard Palou<sup>8</sup>, Josep M Campistol<sup>1,7</sup>, Federico Oppenheimer<sup>1</sup>, Jordi Rovira<sup>2,7\*†</sup> and Fritz Diekmann<sup>1,2,7\*†</sup>

- Sugieren buscar otras estrategias terapéuticas
- Dx temprano
  - ME
  - Uso de biomarcadores de activación genética



**Fig. 1** Renal allograft survival censoring death after c-aABMR diagnose. Treatment patients under rituximab-containing treatment (yes), control patient group (no). Chronic active antibody-mediated rejection (c-aABMR)



**Fig. 2** Estimated glomerular filtrate rate (eGFR) follow-up before and after c-aABMR diagnose. **a** eGFR evolution of treated and control patient groups. **b** eGFR evolution according to graft outcome in both groups. Chronic active antibody-mediated rejection (c-aABMR)



# BORTEZOMIB

- Inhibidor proteosoma
- EA: hematológicos, GI y neuropatía periférica
- Uso en Tx: tto rechazo humoral agudo, crónico, rescate, desensibilización
- En gral uso combinado, difícil saber efecto
- BORTEJECT: monoterapia vs placebo para rechazo humoral tardío > 6 meses, 28 pac con humoral crónico. Sin diferencias salvo EA GI

74. Eskandary, F., et al., A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol*, 2018. 29(2): p. 591-605. [Pubmed]

- Escape en Sx de Ac limitaría su efectividad. Terapia combinada? Ongoing estudio TRIBUTE



# INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

- Eculizumab: 15 pac, eculizumab vs placebo. Sin diferencias

83. Kulkarni, S., et al., Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. Am J Transplant, 2017. 17(3): p. 682-691. [Pubmed]

- Inhibidor C1 estearasa: sin estudios
- Ac C1s: estudio piloto. 7/8 pac mejoría de C4d, pero sin dism de DSA o mejoría en inflamación microvascular o VFG

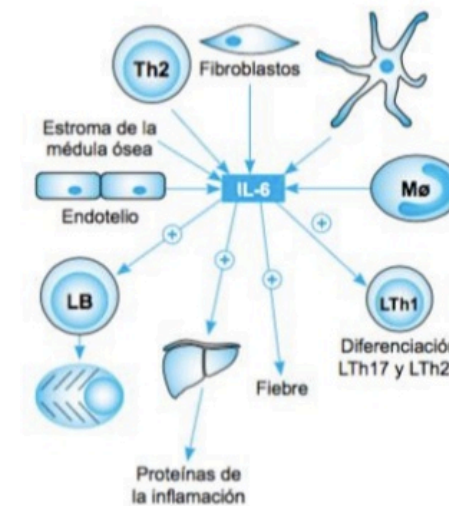
86. Eskandary, F., et al., Anti-C1s monoclonal antibody BIVV009 in late antibody-mediated kidney allograft rejection-results from a first-in-patient phase 1 trial. Am J Transplant, 2018. 18(4): p. 916-926. [Pubmed]



# BLOQUEO IL-6 TOCILIZUMAB

- En Tx:
  - 2da línea en desensibilización
  - Rechazo humoral crónico con GP del Tx refractaria a IVIG + Rituximab
- 36 pacientes, 8 años seguimiento. Buen perfil de tolerabilidad y sin EA significativos. Estabilización de Fx renal. 91% sobrevida de los pac, 80% de los injertos, dism de DSA, inflam microvascular y C4d

## IL-6



Actividad antiinflamatoria y proinflamatoria

### FUNCIONES

Estimula en la hipófisis la producción de ACTH

Produce inmunoglobulinas

Ayuda a la diferenciación de los Linfocitos T, linfocitos B, activa linfocitos T y células plasmáticas.

Modula la hematopoyesis.

Junto con IL-1 sintetizan proteínas de fase aguda hepática (fibrinógeno)

90. Choi, J., et al., Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. Am J Transplant, 2017. 17(9): p. 2381-2389. [Pubmed]



**Transplantation Publish Ahead of Print**

**DOI: 10.1097/TP.00000000000003278**

**Impact of Belatacept Conversion on Renal Function, Histology and Gene Expression in  
Kidney Transplant Patients With Chronic Active Antibody-mediated Rejection**

Dhiren Kumar, MD,<sup>1</sup> Marc Raynaud, PhD Candidate,<sup>2</sup> Jessica Chang, BS,<sup>3</sup> Jeff Reeve, PhD,<sup>3</sup>

Idris Yakubu, PharmD,<sup>1</sup> Layla Kamal, MD,<sup>1</sup> Marlon Levy, MD,<sup>1</sup> Chandra Bhati, MD,<sup>1</sup> Pamela

Kimball, PhD,<sup>1</sup> Anne King, MD,<sup>1</sup> Davis Massey, MD,<sup>1</sup> Philip Halloran, MD,<sup>3</sup> Gaurav Gupta,

MD<sup>1</sup>


<sup>1</sup>Virginia Commonwealth University, Richmond, United States

<sup>2</sup>Institut national de la santé et de la recherche médicale, Unit 970 (INSERM U970), Paris, France

<sup>3</sup>Alberta Transplant Applied Genomics Center, Edmonton, Canada.



# RACIONALIDAD DEL ESTUDIO

- < DSA en pac tratados con Belatacept
- Mejor adherencia y < variabilidad
- Belatacept podría tener dism respuesta de linfocitos B
- Experiencia previa de conversión de pac sensibilizados de FK a Belatacept, sin cAMR
- Toxicidad de los ttos disponibles para cAMR
- Inducción con timoglobulina 6mg/kg, luego triple esquema con FK
- Si cAMR, conversión a Bela 5mg/kg días 1, 15, 29, 42, 57 y luego mensual + aumento MMF 500 mg/día (máx 2.5 g/día). FK 100% día 1, 50% día 15, 25% día 29 hasta día 90, luego off
- Grupo control: INSERUM de la cohorte de Paris tratados con FK, y PF c/s IVIG 



- Estabil de Fx renal, con alguna mejoría, evidencia molecular de mejoría de inflamación microvasc y rechazo
- Se mantiene luego de suspender el FK

Figure 4: eGFR Trend Between caAMR-Belatacept Cohort and caAMR-INSERM U970 Control Cohort

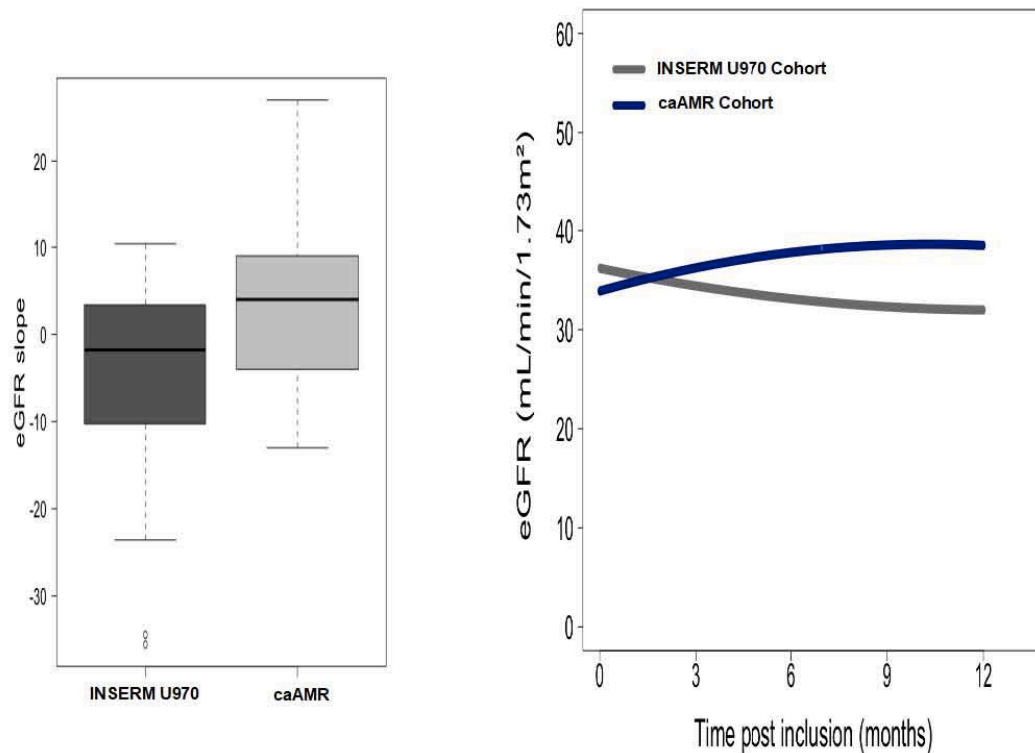
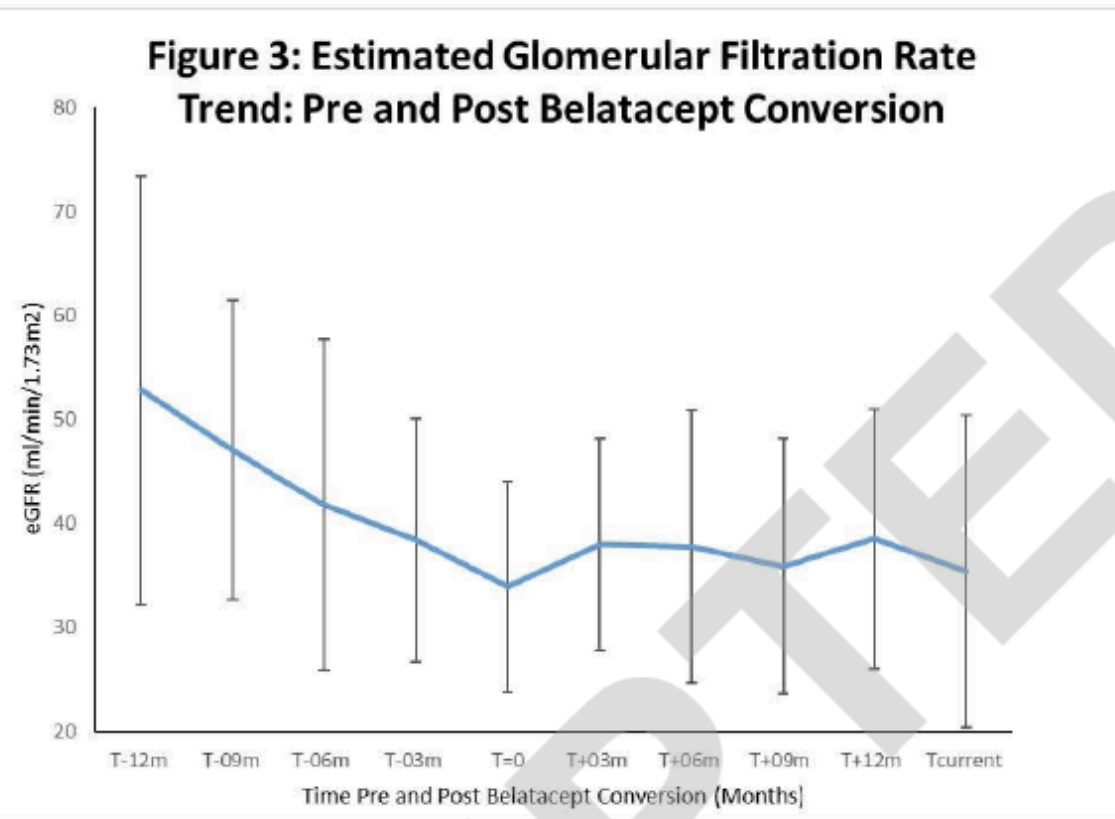


Figure 3: Estimated Glomerular Filtration Rate Trend: Pre and Post Belatacept Conversion



# RECOMENDACIONES



- No Rituximab + IVIG si GP del Tx (A)
- No Bortezomib como monoterapia (A)
- No Bortezomib como rescate o en terapia combinada en casos refractarios (B)
- Optimizar IS con CIN (A)
- Prevención
  - Adherencia
  - No sacar CIN
  - Evitar incompatible HLA

