



# Anticuerpo monoclonal anti-CD25 frente a anticuerpos policlonales en el trasplante renal pediátrico

I. Zamora, O. Berbel, J. Simón y M. J. Sanahuja

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

## RESUMEN

**Introducción:** Los episodios de rechazo agudo del injerto renal, aunque generalmente reversibles, constituyen un factor pronóstico negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo. Su prevención es el objetivo a conseguir con la terapia inmunosupresora de inducción, generalizada en el trasplante renal pediátrico. Recientemente se han incorporado a ella nuevos agentes inmunosupresores, entre los que destaca el anticuerpo monoclonal anti-CD25 (basiliximab).

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD25 (basiliximab) frente a los anticuerpos policlonales en la terapia de inducción del trasplante renal pediátrico.

**Material y métodos:** Se analizan 30 trasplantes consecutivos, en niños de 4-19 años, realizados en el Hospital Infantil La Fe durante el período de 1997-2000. Las características del receptor, donante y trasplante en ambos grupos así como la inmunosupresión de mantenimiento fue similar, sólo se diferenciaban en la utilización de anticuerpos policlonales o monoclonales (anti-CD25) en la inmunosupresión de inducción, los 15 primeros recibieron anticuerpos policlonales y a los 15 siguientes anticuerpo monoclonal anti-CD25. Se realizó un seguimiento durante 12 meses.

**Resultados:** En el grupo de los anticuerpos policlonales, 4 pacientes presentaron rechazo agudo, y se objetivaron 4 reacciones adversas al fármaco frente a un rechazo y ninguna reacción adversa en el grupo de los anticuerpos monoclonales anti-CD25, ambas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ). El funcionalismo renal (filtrado glomerular, proteinuria, hipertensión), número de infecciones y supervivencia del paciente y del injerto no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Conclusiones:** El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab) en la terapia de inducción del trasplante renal pediátrico ha resultado seguro, sin presentar reacciones adversas al fármaco ni incremento del número de infecciones, y eficaz con menor número de rechazos agudos y buen funcionalismo renal durante el primer año postrasplante.

Palabras clave: **Anticuerpos monoclonales. Anticuerpos policlonales. Trasplante renal pediátrico.**

Recibido: 4-VII-2001.

Aceptado: 2-X-2001.

**Correspondencia:** Dr. J. Simón  
Servicio de Nefrología Pediátrica  
Hospital Infantil La Fe  
Av. Campanar, 21  
46009 Valencia

## EFFICACY OF BASILIXIMAB VERSUS POLICLONAL ANTIBODIES AS INDUCTION THERAPY IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION

### SUMMARY

*Although usually reversible, acute rejection of kidney graft is a negative factor in long-term graft survival. Commonly used in pediatric renal transplantation, immunosuppressive induction therapy is established to prevent it. New immunosuppressive agents have been developed in recent years and among them anti-CD25 monoclonal antibody appears to be specially interesting.*

**Aim:** *To evaluate efficacy and safety of anti-CD25 monoclonal antibody (basiliximab) versus polyclonal antibodies as induction therapy in renal transplantation.*

**Material y methods:** *Thirty consecutive kidney transplants performed in children 4-16 years age in Hospital Infantil La Fe through 1997-2000. The first 15 patients received polyclonal antibodies as induction therapy, and 15 consecutive ones received monoclonal anti-CD25 antibodies. Receptor, donor and graft characteristics were similar in both groups. Also, maintenance immunosuppression was the same.*

**Results:** *The follow-up was over one year in all patients. Four patients in the polyclonal antibody group suffered one acute rejection episode and four other patients had some drug reaction. In the anti-CD25 treatment group there was one episode of acute graft rejection and no collateral effects were observed. Glomerular filtration rate, proteinuria, hypertension, infection episodes, graft and patient survival were similar in both groups.*

**Conclusiones:** *Induction therapy for pediatric renal transplantation with anti-CD25 antibody has been effective and safe. Compared with polyclonal antibodies as standard treatment, basiliximab reduced acute rejection episodes and had no collateral side effects. Graft and patient one year survival were identical in the two groups.*

Key words: **Basiliximab. Polyclonal antibodies. Pediatric kidney transplantation.**

### INTRODUCCIÓN

Los episodios de rechazo agudo del injerto renal (RA), aunque generalmente reversibles, son un factor constatado en su supervivencia a largo plazo<sup>1,2,7</sup>. Su prevención es el objetivo a conseguir con la denominada terapia inmunosupresora de inducción. Generalizada en el trasplante pediátrico<sup>3</sup>, incluye la administración de *anticuerpos policlonales*, de caballo, globulina antilinfocítica (Lymphoglobulin), globulina antitímocítica (ATGAM), de conejo (Thymoglobulin), o *anticuerpos monoclonales*, muromonab-CD3 (OKT3). Sus efectos adversos vienen condicionados por la magnitud de la inmunosupresión, constatándose un incremento en la incidencia y gravedad de las infecciones, fundamentalmente víricas, así como el desarrollo de tumores y procesos linfoproliferativos.

Recientemente, se han incorporado dos anticuerpos monoclonales anti-CD25, basiliximab (Simulect®) y daclizumab (Zenapaz®)<sup>4-6</sup>. Ambos, quiméri-

cos y humanizados, permiten una inmunosupresión selectiva de los linfocitos T, sin producir el síndrome de liberación de citoquinas ni la sobreinmunosupresión, lo que disminuye la incidencia de procesos infecciosos y/o linfoproliferativos<sup>7</sup>. La utilización de estos anticuerpos monoclonales anti-CD25 frente a placebo, pone de manifiesto una disminución de rechazos agudos a los 6 y 12 meses, con similar supervivencia de paciente e injerto al año del trasplante, sin que por el momento existan datos a más largo plazo<sup>1,8-14</sup>.

No existen sin embargo en nuestro conocimiento, ninguna publicación que compare la eficacia y seguridad de estos anticuerpos monoclonales comparativamente a los policlonales. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal anti-CD25 (basiliximab) frente a los anticuerpos policlonales, como terapia de inducción en el trasplante renal pediátrico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizan los 30 trasplantes consecutivos en niños de 4-19 años, realizados en el Hospital Infantil La Fe durante el período 1997-200. Los quince primeros recibieron anticuerpos policlonales como terapéutica de inducción y los quince siguientes anticuerpos monoclonales anti-CD25 (Simulect®).

En ambos grupos se tabulan: 1) *datos del receptor*: edad, sexo, etiología de la enfermedad primaria, número de trasplantes previos, serología CMV, compatibilidad HLA, hiperinmunización, 2) *datos del donante y del trasplante*: edad y tipo del donante, serología, tiempo de isquemia e inmunosupresión inicial, 3) *efectividad de la inmunosupresión*, valorada a los 6 y 12 meses en base a episodios de RA, funcionalismo renal, proteinuria, HTA y supervivencia de paciente e injerto, 4) *seguridad del fármaco* en base a reacciones adversas y número de infecciones.

Las características de los pacientes en ambos grupos se reflejan en la tabla I siendo su seguimiento de 12 meses a partir del trasplante. Se excluye un paciente del grupo de monoclonales, por trasplantectomía en el primer mes de evolución, ante el diagnóstico de carcinoma uroepitelial en el injerto.

### Protocolo de inmunosupresión

En la inducción, los 15 primeros pacientes recibieron anticuerpos policlonales, ATGAM o Thymoglobuline, cuya dosificación y forma de administración se refiere en la tabla II. En dos casos se sustituyó la Thymoglobuline por anticuerpos monoclonales

**Tabla I.** Características de los pacientes de ambos grupos

|  | Anticuerpos policlonales | Anticuerpos monoclonales anti-CD25 |
|--|--------------------------|------------------------------------|
| N.º de pacientes                         | 15                       | 15                                 |
| Edad receptor (años)                     | 14 (4-18)                | 14 (4-19)                          |
| Sexo receptor                            | 7 m, 8 v                 | 7 m, 8 v                           |
| Etiología IRT                            |                          |                                    |
| Pielonefritis-displasia con/sin uropatía | 7                        | 9                                  |
| Glomerulopatía                           | 4                        | 3                                  |
| Otros                                    | 4                        | 3                                  |
| Compatibilidades HLA                     | 2,6                      | 2,4                                |
| Hiperinmunización (> 50% anticuerpos)    | 0                        | 0                                  |
| Receptor CMV - recibe injerto CMV+       | 3                        | 6                                  |
| Edad donante (años)                      | 19 (3-34)                | 27 (5-50)                          |
| Donante cadáver                          | 15                       | 15                                 |
| Número pacientes con 2.º trasplante      | 7                        | 4                                  |
| Tiempo de isquemia fría (horas)          | 12,7                     | 12,9                               |

**Tabla II.** Dosis y formas de administración

#### Anticuerpos policlonales

ATGAM (globulina antitimocítica preparada en suero de caballo).  
 – Dosificación: días 1 a 15: 10 mg/kg/día, días 16 a 30: 10 mg/kg/días alternos.  
 – Administración: 1 mg por ml de solución suero salino 0,9% en perfusión lenta de 4 horas.

THYMOGLOBULINE (globulina antitimocítica preparada en suero de conejo).

– Dosificación: días 1 a 15: 2 mg/kg/día, días 16 a 30: 2 mg/kg/días alternos.  
 – Administración: 25 mg en un mínimo de 50 ml de suero salino o glucosado en perfusión lenta más de 4 horas.

En todos los casos las dosis se ajustaron según las subpoblaciones linfocitarias CD3.

#### Anticuerpo monoclonal Ortochlone OKT 3

– Dosificación: 1 mg/kg/día, máximo 5 mg, durante máximo de 14 días.

anti-CD3 (Ortochlone OKT3) ante la presencia de efectos secundarios. Los 15 siguientes recibieron anticuerpo monoclonal anti-CD25 (Basiliximab), los días 0 y 4 postrasplante, a dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> con un máximo de 20 mg, diluido en un mínimo de 50 ml de suero salino, en perfusión durante 20-30 minutos. La inmunosupresión de mantenimiento, común en todos los casos, consistió en reducción progresiva hasta 0,25 mg/kg/día al tercer mes. El micofenolato mofetil a 600 mg/m<sup>2</sup>/dosis, con dosis máxima 1 g, cada 12 horas. La CsA, iniciada a partir de descenso de la creatinina a 2 mg/dl, se administró a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> con posterior reducción a 250 mg/m<sup>2</sup>/día, ajustada para mantener niveles de 150-300 ng/ml los primeros meses, y 75-150 a partir del sexto mes. En un paciente del grupo de policlonales y en dos del de monoclonales, se sustituyó la CsA por tacrólimus, ante signos de toxicidad o problemas cosméticos.

El diagnóstico de rechazo agudo, se definió en base a los datos clínicos y/o histológicos.

### Profilaxis antiinfecciosa

Fue común para ambos. Frente a CMV consistió en: gammaglobulina iv inespecífica, excepto en los receptores CMV- con donante CMV+, en que se administró ganciclovir oral durante tres meses. La infección por CMV se definió por el aumento de por lo menos cuatro veces el título de IgG, seroconversión de un CMV-, o detección por PCR del DNA del virus en sangre. No se realizó profilaxis frente a neumocystis.

**Control clínico-analítico**

La hipertensión se valoró según los criterios de la Task Force Report 1987. La creatinina se determinó por el método de Jaffé, el filtrado glomerular por aclaramiento de creatinina y la proteinuria en orina de 24 horas por el método de Esbach. Los niveles plasmáticos de ciclosporina y tacrólimus se midieron respectivamente por RIA con anticuerpo monoclonal específico, y por MEIA (inmunoensayo enzimático de micropartículas).

Se utilizó el test de Mann Whitney para el análisis estadístico.

**RESULTADOS**

Los resultados comparativos entre ambos grupos se refieren en la tabla III. Presentaron episodios de RA cuatro pacientes del grupo de policlonales frente a uno entre los tratados con monoclonales anti-CD25. Todos ellos durante los dos primeros meses postrasplante, se mostraron corticosensibles, con recuperación de la función renal previa.

Reacción adversa al fármaco, edema agudo pulmón o reacción anafiláctica, aunque de resolución favorable, sólo tuvieron lugar en el grupo de poli-

clonales. También la hipertensión fue menos frecuente entre los tratados con basiliximab.

Entre las infecciones víricas, el CMV fue más frecuente en el grupo de monoclonales, y el herpes zóster en el de policlonales, evolucionando favorablemente en todos los casos.

Sin contabilizar el caso excluido por carcinoma urotelial en el injerto, con trasplantectomía en el primer mes postrasplante, la supervivencia de paciente e injerto fue del 100% al año de seguimiento en ambos grupos.

**DISCUSIÓN**

El diagnóstico de uno o más episodios de rechazo agudo durante los 12 primeros meses postrasplante, se ha demostrado como factor negativo en la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>1,2,7</sup>. La mayor reactividad del niño justifica pues la utilización de inmunosupresión secuencial. En este sentido, los anticuerpos policlonales, ATG o timoglobulina, en el postrasplante inmediato, se han mostrado eficaces en la disminución de episodios de rechazo. Recientemente se han incorporado a la terapia inmunosupresora, dos anticuerpos monoclonales, con especificidad anti-CD25, basiliximab y daclizumab<sup>4-6</sup>, ambos quiméricos y humanizados, cuya eficacia frente a placebo se ha constatado en ensayos clínicos controlados<sup>1,8-14</sup>. No conocemos sin embargo, ningún ensayo que compare, la efectividad de los anticuerpos policlonales frente a monoclonales en niños.

La serie que presentamos, tiene como característica primordial, el que se trata de trasplantes renales consecutivos, realizados en el mismo centro, por el mismo equipo médico-quirúrgico y en pacientes de similares características. También el tratamiento inmunosupresor, a excepción de los anticuerpos policlonales o monoclonales anti-CD25, fue idéntico en ambos grupos.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la ausencia total de reacciones adversas directamente relacionadas con el fármaco en el grupo de anticuerpos monoclonales anti-CD25 frente a su frecuente aparición (4/15) en el de policlonales. El efecto inmunosupresor del anticuerpo monoclonal anti-CD25, se expresa clínicamente en el menor número de episodios de RA, y ello sin incremento significativo en el número y/o gravedad de procesos infecciosos intercurrentes (tabla III). Es relevante constatar que en los dos meses postrasplante, fase de teórica inmunosupresión ligada a los anticuerpos monoclonales/policlonales, sólo se constató un episodio de infección por CMV. El resto de infecciones

**Tabla III.** Seguimiento evolutivo 6 y 12 meses

|                                | Grupo anticuerpos policlonales (n = 15) | Grupo anticuerpos monoclonales anti-CD25 (n = 15) |
|--------------------------------|---|---|
| Pacientes con rechazo agudo    | 4                                       | 1*  |
| Infecciones víricas            |   |   |
| CMV                            | 1                                       | 3   |
| Zoster                         | 2                                       | 0   |
| Reacciones al fármaco          | 4                                       | 0*  |
| Filtrado glomerular            |   |   |
| 6 meses: > 60                  | 13                                      | 14  |
| 40-60                          | 2                                       | 0   |
| 12 meses: > 60                 | 12                                      | 11  |
| 40-60                          | 3                                       | 1   |
| Creatinina (media-rango)       |   |   |
| 6 meses                        | 1,1 (0,5-2,1)                           | 1 (0,6-1,6)                                       |
| 12 meses                       | 1,1 (0,4-2,2)                           | 1 (0,7-1,4)                                       |
| Hipertensión                   |   |   |
| 6 meses                        | 7                                       | 4*  |
| 12 meses                       | 6                                       | 3*  |
| Proteinuria                    |   |   |
| 6 meses                        | 2                                       | 1   |
| 12 meses                       | 1                                       | 1   |
| Supervivencia del paciente (%) | 100                                     | 100   |
| Supervivencia del injerto (%)  | 100                                     | 93  |

\*Significación p < 0,01.

víricas se presentaron tardíamente, durante la inmunosupresión de mantenimiento que en todos los casos incluía micofenolato, señalado como posible inductor. Ningún paciente desarrolló tumores ni procesos linfoproliferativos.

Con las reservas que impone el escaso número de pacientes concluimos que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-CD25, basiliximab, en la terapia de inducción del trasplante renal pediátrico ha resultado *seguro*, sin presentar reacciones adversas ni incremento del número de infecciones, y *eficaz*, con menor número de rechazos y buen funcionalismo renal durante el primer año postrasplante. Su efecto protector ante el RA, quizá refleje los modos complementarios de acción del basiliximab y la ciclosporina, mientras la ciclosporina previene la activación del gen de la IL-2, el basiliximab bloquea la estimulación de los linfocitos T por la IL-2<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP for the CHIB 201 International Study Group: Randomised trial of basiliximab *versus* placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 350: 1193-1198, 1997.
2. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS: The impact of an acute rejection on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 57: 857-59, 1994.
3. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation: The transplantation recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post transplant. European best practice guidelines for renal transplantation (part. 1). *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 7): 52-85, 2000.
4. Maes BD, Vanrenterghem YF: Anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2824-2826, 1999.
5. Strehlau J, Pape I, Offner G, Nashan B, Ehrich JHH: Interleukin-2 receptor antibody induced alterations of ciclosporin dose requirements in paediatric transplant recipients. *Lancet* 356: 1327-8, 2000.
6. Ponticelli C, Tarantino A: Promising new agents in the prevention of transplant rejection. *Drugs R D* 1: 55-60, 1999 (abstract).
7. Onrust SV, Wiseman LR: Basiliximab. *Drugs* 57: 207-213, 1999.
8. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M for the United States Simulect Renal Study Group: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 67: 276-284, 1999.
9. Offner G, Broyer P, Loirat C, Mentser M, Lamire J, Crocker J, Coc P, Clark G, Gerbeau C, Hall M, Kovarik J for the Simulect Pediatric Renal Transplant Study Group and Novartis Pharma, 4002 Basel, Switzerland. Disposition of basiliximab in de novo pediatric renal transplantation. *Paediatr Nephrol* 13: c24, 1999 (abstract).
10. Thistlethwaite JR, Nashan B, Hall M, Chodoff L, Lin T-H M on behalf of the Global Simulect Study Group: reduced acute rejection and superior 1 year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus. *Transplantation* 70: 784-90, 2000 (abstract).
11. Kovarik J, Wolf P, Cisterne JM, Mourad G, Lebranchu Y, Lang P, Bourbigot B, Cantarovich D, Gerbeault C, Schmidt AG, Soulillou JP: Disposition of basiliximab, an interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in recipients of mismatched cadaver renal allografts. *Transplantation* 64: 1701-5, 1997 (abstract).
12. Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML: A prospective economic evaluation of basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant* 14: 479-85, 2000 (abstract).
13. Bell J, Colanery J: Basiliximab (Simulect): simplifying induction therapy. *Nephrol Nurs J* 27: 243-4, 2000 (abstract).
14. Mulloy LL, Wright F, Hall ML, Moore M: Simulect (Basiliximab) reduces acute cellular rejection in renal allografts from cadaveric and living donors. *Transplantation Proceedings* 31: 1210-1213, 1999.