

Artículo original

## Bortezomib “off label” en tratamiento de rechazo humoral en trasplante renal: reporte de caso (Bortezomib “off label” to treat humoral rejection in kidney transplantation: case report)

Farm. Roxana Nicolasa Rivero<sup>1</sup>, Dra. María Eugenia Olivera<sup>2</sup>, Dr. Rafael Alberto Maldonado<sup>3</sup>.

[roxanarivero@yahoo.com](mailto:roxanarivero@yahoo.com)

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante, Clínica Privada Vélez Sarsfield. Alumna de la carrera de Especialización en Farmacia Hospitalaria. Facultad de Ciencias Químicas. UNC.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Unidad de Tecnología Farmacéutica (UNITEFA) - Conicet.

<sup>3</sup> Jefe de Servicio en Unidad de Trasplante, Clínica Privada Vélez Sarsfield.

### Resumen:

En Argentina, no hay suficiente información sobre el uso “off label” y mucho menos sobre promoción adecuada dirigida en ese sentido; por lo tanto, el farmacéutico en los entornos de atención de salud organizados tiene una responsabilidad significativa para asegurar resultados óptimos en la farmacoterapia.

Bortezomib es un inhibidor selectivo del proteosoma 26S desarrollado para el tratamiento del mieloma múltiple, y ha sido utilizado por su actividad anti-células plasmáticas en pacientes trasplantados.

Se presenta nuestra experiencia entre enero y diciembre de 2011, un paciente tratado con bortezomib que presentó Rechazo Mediado por Anticuerpos refractario a la terapia convencional anti-rechazo (inmunoglobulina G intravenosa humana, plasmaferesis, rituximab, inmunoglobulina antitimocítica). El equipo de salud de la Clínica Privada Vélez Sarsfield de Córdoba, Argentina decidió utilizar en forma “off label” bortezomib como tratamiento a un paciente trasplantado luego de que fallara la terapia estándar para AMR y estuviera en riesgo de perder el injerto.

La terapia con bortezomib mejoró la función renal. La terapia tradicional y “off label” fue, en general, bien tolerada por el paciente. La inmunoglobulina antitimocítica tuvo que ser suspendida en la cuarta dosis del primer ciclo, debido a que el paciente presentó leucopenia severa. El segundo ciclo de 5 dosis de inmunoglobulina antitimocítica (Tymo) fue bien tolerado. Luego de bortezomib, el paciente presentó síntomas de neuropatía periférica, efecto adverso bien documentado del medicamento. Se propuso la implementación de un programa de Farmacovigilancia que fue aceptada por el equipo médico.

**Palabras clave:** uso en indicaciones no aprobadas, rechazo mediado por anticuerpos, trasplante renal, bortezomib

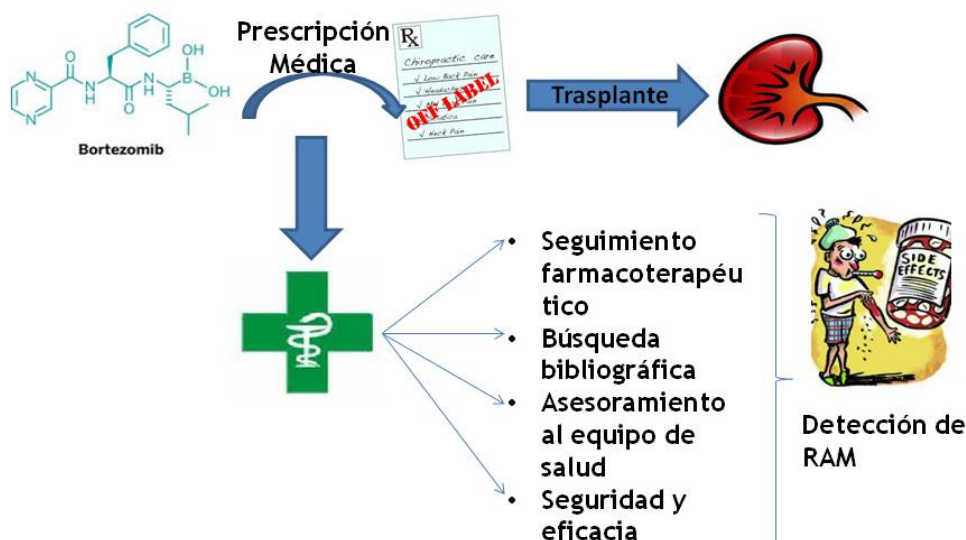
### Abstract:

*In Argentina, there is insufficient information “off label” use and even less on adequate promotion aimed in that direction; therefore, pharmacists in organized health-care settings bear a significant responsibility for ensuring optimal outcomes from all drug therapy. Bortezomib is a selective inhibitor of the 26S proteasome developed to treat multiple myeloma, and has been used for its anti - plasma cell activity in transplant patients. This is our experience between January and December 2011 in one patient with bortezomib therapy for Antibody-Mediated Rejection who was refractory to traditional therapies (intravenous human immunoglobulin, plasmapheresis, rituximab, Antithymocyte immunoglobulin preparations). The Clínica Privada Vélez Sarsfield de Córdoba, Argentina team decided to use bortezomib at the labeled dose therapy in an “off-label” fashion for one renal transplant recipient who had failed standard therapy for AMR and who was at risk of losing his renal allograft.*

*In this experience, bortezomib therapy provided improvements in renal function. The traditional and “off label” therapy was generally well tolerated by the patient. Antithymocyte immunoglobulin had to be suspended in the first cycle, because the patient had severe leucopenia. The second cycle of 5 Antithymocyte immunoglobulin (Tymo) doses was tolerated. After bortezomib, the patient developed symptoms of peripheral neuropathy, adverse effect well documented. A pharmacovigilance program was proposed by the Pharmacist and it was accepted by the medical team.*

**Key words:** off label use, antibody-mediated rejection; bortezomib; kidney transplantation

Resumen gráfico



Las buenas prácticas médicas en beneficio de los pacientes, requieren que los médicos utilicen medicamentos legalmente disponibles, productos biológicos y dispositivos de acuerdo a su conocimiento y juicio. Si los médicos utilizaran un producto para una indicación no aprobada en el prospecto, ellos tienen la responsabilidad de estar bien informados sobre el producto, basados en su uso sobre evidencia científica racional, la evidencia médica, y mantener registros de uso del producto y sus efectos (1).

El uso "off label" se podría definir como "la prescripción de un fármaco para una indicación o una forma diferente a la aprobada por la agencia reguladora". Pueden considerarse sinónimos "uso en indicaciones no aprobadas" o "uso por fuera del prospecto" (2).

El uso "off label" es una práctica legal y bastante frecuente en determinadas especialidades, si bien la misma proporciona un camino a la innovación, en la práctica clínica plantea preocupaciones acerca de los riesgos para los pacientes y los costos para el sistema de salud (3).

Las agencias sanitarias de diversos países en el mundo son las responsables de la evaluación de seguridad y eficacia de los fármacos (4) sin

involucrarse en decisiones relacionadas con el criterio profesional (5).

Según la American Society of Health-System Pharmacy (ASHP) con respecto al uso "off label", el rol del farmacéutico debería ser:

- Cumplir los roles de defensor del paciente e información de la especialidad medicinal.

- Desarrollar políticas y procedimientos para evaluar las ordenes médicas (prescripciones) y dispensar los medicamentos para uso "off label" en sus propios lugares de trabajo. Tales políticas y procedimientos pueden formar parte de la documentación de soporte científico, la adherencia a los estándares de la práctica médica aceptada, o una descripción de la necesidad médica.

- Desarrollar enfoques proactivos para promover la toma de decisiones informada por parte de los servicios de salud (6).

**Rechazo humoral del trasplante renal - tratamiento:** El rechazo agudo del implante renal, asociado con el desarrollo de anticuerpos donante específicos (DSA, por sus siglas en inglés) ha surgido como una entidad clínico-patológica que tiene pobre pronóstico: Rechazo Mediado por Anticuerpos (AMR, por sus siglas en inglés) (7) y frecuentemente no responde a la terapia anti-

rechazo convencional (ver tabla 2), dando lugar a la pérdida del injerto <sup>(8)</sup>.

El AMR ocurre en más del 20-30% de todos los episodios de rechazo agudo seguidos de un Tx renal y pueden co-existir con rechazo celular <sup>(9)</sup>. El desarrollo de métodos sensibles para detectar anticuerpos (AC) y encontrar marcadores tales como C4d a través de muestras de biopsia (Bx), enfatizaron el rol de los aloanticuerpos dirigidos hacia los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés) como efectores de injuria inmune del injerto <sup>(10)</sup>.

Los tratamientos tradicionales han sido exitosos en remover AC, inhibir la actividad del AC o descender la producción de los mismos, pero ninguno ha mostrado ser efectivo en actuar en la producción de AC en las células plasmáticas maduras <sup>(9)</sup>. La comunidad médica ha reconocido el potencial uso de bortezomib ya que puede actuar directamente sobre la célula plasmática.

Bortezomib es un agente antineoplásico aprobado en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteosoma 26S en células de mamíferos, complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteosoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo de ésta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis, lo que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula <sup>(11)</sup>.

Bortezomib, causa apoptosis celular resultando en una reducción y eliminación de los niveles de DSA circulantes en pacientes con AMR agudo <sup>(10)</sup>. La dosis recomendada de bortezomib es 1.3 mg/m<sup>2</sup> dado por inyección en bolo por 3 a 5 segundos <sup>(11)</sup>.

Varios grupos han publicado resultados favorables acerca del uso "off label" de bortezomib en AMR de órganos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se utilizó después de que las terapias estándar para AMR fallaron.

Perry y Cols. reportaron el uso exitoso de bortezomib en 2 pacientes luego de AMR del trasplante con reducción en el número de las células plasmáticas derivadas de la médula ósea y función renal normal un año después del trasplante <sup>(12)</sup>. Walsh y Cols. mostraron niveles indetectables de

DSA dentro de los 14 días de terapia basada en bortezomib en dos trasplantados de donantes vivos, quienes habían desarrollado AMR dentro de las 2 primeras semanas del trasplante renal <sup>(13)</sup>. Everly y Cols. reportaron 2 diferentes series de casos de pacientes con AMR y Rechazo Agudo Celular (ACR por sus siglas en inglés) coexistente con rápida reversión del rechazo con el uso de bortezomib <sup>(14)</sup>. Trivedi y Cols. demostraron reducción en los títulos de DSA con la terapia con bortezomib en 9 de 11 pacientes con función renal estable luego de 4 meses del trasplante <sup>(15)</sup>. Flechner y Cols. por su parte, reportaron su experiencia con bortezomib para AMR en 16 trasplantados renales y cuatro trasplantados renales combinados con otro órgano, con 2 a 20 meses de seguimiento y concluyeron que la terapia con bortezomib parece ser más efectiva cuando se aplica antes de la aparición de disfunción renal o proteinuria significativa <sup>(16)</sup>. En Argentina, Cicora y Cols., del Instituto Gonnet de La Plata describieron su experiencia en una serie de casos de 8 trasplantados renales, de los cuales 7 pacientes desarrollaron AMR. En 6 pacientes hubo reversión total de niveles de DSA a los 3 meses del Tx y al año del tratamiento 4 pacientes seguían sin anticuerpos <sup>(17)</sup>.

Dado los antecedentes arriba mencionados y que el bortezomib si bien es un fármaco que se utiliza en forma "off label" desde el año 2005 y ha mostrado ser efectivo en reducir DSA en pacientes trasplantados que presentaron AMR, no está aprobado por la Autoridad Sanitaria para tal indicación. Por tal motivo, en la Unidad de Trasplante Renal de la Clínica Privada Vélez Sarsfield de Córdoba, Argentina, se creyó de suma importancia realizar el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que lo utilicen. A continuación, se presenta el seguimiento realizado entre enero y diciembre del año 2011 a un paciente trasplantado que presentó AMR y fue refractario a la terapia convencional anti-rechazo por lo que recibió en forma "off label" bortezomib como tratamiento de rescate.

Los datos fueron tomados de la Historia Clínica del paciente y se cargaron en una planilla de cálculos utilizando el Programa Microsoft Excel. Luego se evaluó la respuesta al tratamiento con bortezomib y los resultados terapéuticos.

### Caso clínico

Presentación del paciente: Paciente masculino de 40 años con diagnóstico (Dx) de Insuficiencia Renal Crónica terminal secundaria a nefropatía por reflujo y 11 años de hemodiálisis. Presenta como antecedentes patológicos previos,

hiperparatiroidismo secundario, neuropatía periférica urémica.

**Día 0:** Recibe Tx renal de donante cadavérico pediátrico el 04/01/2011. Se realiza la búsqueda de anticuerpos preformados contra los linfocitos del donante (Cross match), siendo negativo. Inicia medicación pos TX (Tabla 1).

**Tabla 1: Régimen inmunosupresor de mantenimiento**

Medicación	Dosis	Pauta de tratamiento
Metilprednisolona IV	500mg/día	0,1,2 días pos Tx*
Prednisona comp.	60mg/día	Desde día 3 pos Tx*, reduciendo la dosis a 5mg/día al mes 4
Tacrolimus	0.1mg/kg	c/12 hs
Micofenolato Mofetil	1,44g/día	c/12 hs

\*Tx: trasplante. IV: intravenosa. Comp: comprimido

**Día 11:** Recibe alta hospitalaria con Creatinina sérica (Cr): 1,30mg/dl.

**Día 60:** reingresa por deterioro importante de la función renal con Dx de pielonefritis del injerto, siendo el urocultivo (+) por *Klebsiella spp.* Comienza imipenem 500mg durante 6 días.

Se realiza Bx del injerto que según clasificación Banff '97<sup>(18)</sup> evidenció Rechazo Celular Agudo (RCA) grado IIA con presencia de C4d en capilares peritubulares. Inicia medicación anti-rechazo (Tabla 2).

**Día 77:** ingresa con nuevo deterioro agudo (Cr 4,2 mg/dl) y emergencia hipertensiva (220/120mmHg). Requiere internación en Unidad de Terapia Intensiva con uso de vasodilatadores IV; desciende Tensión Arterial y se realiza 2da Bx con persistencia de RCA moderado grado IIA y C4d (+) en capilares peritubulares y glomerulares. Inicia tratamiento para rechazo humoral agudo (Tabla 2).

**Día 240:** presenta descenso progresivo de la creatinina, mejoramiento de la función renal. El descenso progresivo logrando Cr 1.2mg/dl no requiriendo hemodiálisis.

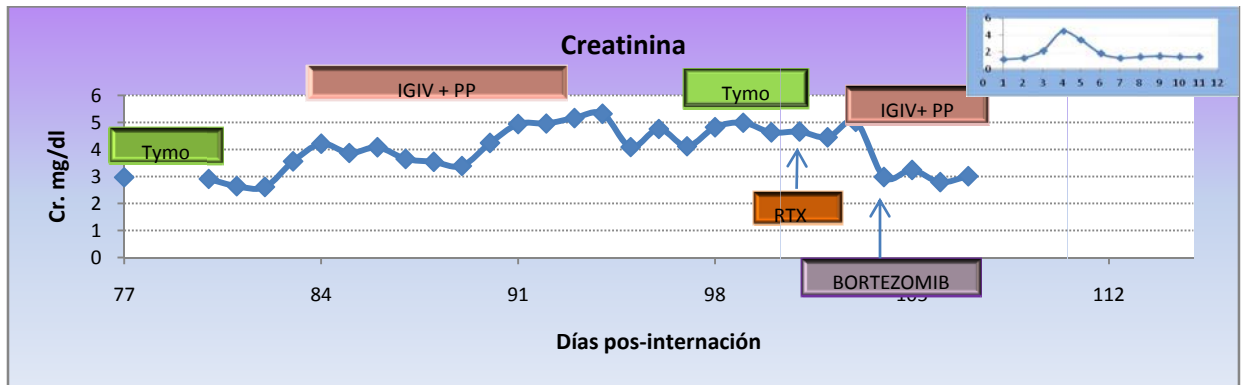
**Día 330:** nueva Bx del injerto indica que no hay signos de RCA y C4d (-) y se mantiene el valor de Cr 1,47 mg/dl.

**Tabla 2: Tratamiento del rechazo agudo**

Medicación anti-rechazo	Dosis	Duración del tratamiento	Observaciones	Valores de Cr (mg/dl)
Metilprednisolona IV	500mg c/12hs	3 días	-----	-----
Tymo	1.25 mg/kg/día	Primer ciclo: 4° día suspende por leucopenia severa. Segundo ciclo: buena tolerancia.	Respuesta parcial, persistió con deterioro de la función renal. Alta hospitalaria voluntaria	2.9
Inmunoglobulina G IV + PP	500mg/kg	2 ciclos de 5 días c/u	Respuesta escasa - requirió hemodiálisis	3.5
Rituximab	375mg/m <sup>2</sup>		Sin mejoría	-----
Bortezomib	1,3mg/m <sup>2</sup> por semana	4 semanas	neumonía por hongos retrasa tratamiento, recibe Anfotericina B. Completa esquema de 4 dosis de bortezomib, combinado con IGIV, buena tolerancia	1.2

IV: Intravenosa. Cr: Creatinina. PP: Plasmaféresis. Tymo: Inmunoglobulina antitimocítica

Gráfico 1: se indican los niveles de creatinina sérica durante la terapia antirechazo.



El gráfico describe las intervenciones realizadas a partir del diagnóstico de rechazo agudo mixto. Tymo: globulina antitrombocítica, IGIV + PP: Inmunoglobulina G IV + plasmaféresis, RTX: rituximab. El insert muestra los niveles de creatinina durante el período de seguimiento.

### Resultados y discusión

La búsqueda bibliográfica referida al uso de bortezomib como terapia de rescate ante el rechazo humoral en trasplante renal, revisando entre otros, las pautas de tratamiento, seguridad y efectividad, fue de utilidad para asesorar al equipo médico en el uso óptimo y adecuado del mismo con datos basados en evidencia científica.

La terapia anti-rechazo y de rescate del Tx renal fue en general bien tolerada por el paciente. Tymo tuvo que ser suspendida en la cuarta dosis del primer ciclo, debido a que el paciente presentó leucopenia severa. El segundo ciclo de 5 dosis de Tymo fue bien tolerado. Luego de recibir bortezomib, el paciente presentó síntomas de neuropatía periférica, efecto adverso bien documentado para este medicamento. El equipo médico no se involucró en el reporte de los eventos adversos, por lo que el farmacéutico confeccionó las planillas respectivas para ser enviadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

### Conclusiones

A pesar de ser, el uso "off label" de medicamentos una práctica legal, la misma implica mayores responsabilidades para el prescriptor, sobre todo ante la aparición de un evento adverso (5). Es fundamental que, desde el Servicio de Farmacia se respalde el uso "off label" con bibliografía científica validada y suficiente que avale la utilidad de dicha práctica.

A la fecha, no hay agentes inmunosupresores aprobados por la FDA y ANMAT

para el tratamiento de AMR y que posean la habilidad adecuada para inhibir la célula plasmática madura; por lo tanto, tienen un pequeño efecto en reducir la producción de anticuerpos.

En nuestro país existe poca documentación sobre el uso "off label" y mucho menos sobre las tácticas de promoción dirigidas en ese sentido (2). No hay datos que avalen el uso de bortezomib de manera razonable. En algunos casos puede estar acompañado por terapia inmunosupresora; por lo tanto, el farmacéutico tiene una responsabilidad significativa en el acompañamiento y monitoreo de eventos adversos, para asegurar resultados óptimos de los tratamientos.

Por las características de los medicamentos con los que son tratados los pacientes trasplantados y debido a que no hay una entrevista del paciente con el farmacéutico en ésta Unidad de Trasplante, hay reacciones adversas que no son registradas. Se propuso la implementación de un programa de Farmacovigilancia que realice un estricto seguimiento integral del paciente en la etapa postrasplante y que permita el uso seguro y racional de los mismos. Dicha intervención farmacéutica fue aceptada por el equipo médico.

Agradecimientos: a la Dra. Daniela Fontana. Estudio sin financiación y sin conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas:

1. FDA. Food and Drug Administration. "Off-Label" and Investigational Use Of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices - Information Sheet. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. EEUU. Acceso: enero 2014. Disponible en <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm126486.htm>.
2. Cañas M. La promoción de medicamentos para indicaciones no aprobadas ("off label"). La desinformación a la orden del día. 2do Informe de Investigación. Medicamentos y salud.14-18.
3. Radley D.C, Finkelstein S.N, Stafford R.S. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. Arch Intern Med (2006); 166:1021-1026.
4. Giglio N, Malozowsky S. Prescripciones fuera de prospecto. Arch. Argent. Pediatr. (2004); 102 (2): 121-24.
5. Real J.P, Palchik V, Salamano M, Traverso M.L, Palma S.D. Off-label use of medicines in Argentina. Who wins and who loses? Pharmaceuticals Policy and Law (2012); 14 (2-4): 209-222.
6. ASPH Statement on the use of Medications for Unlabeled Uses. Am J Hosp Pharm (1992); 49(8): 2006-2008.
7. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. (2001);71(5):652-8.
8. Rodríguez Ferrero M, Rincón A, Bucalo L, Rementería A, Anaya F. Treatment of acute antibody-mediated rejection: a single-center experience. Transplant Proc. (2010);42(8):2848-50.
9. Sadaka B, Alloway RR, Woodle ES. Clinical and investigational use of proteasome inhibitors for transplant rejection. Expert Opin Investig Drugs. (2011);20(11):1535-42.
10. Durrbach A, Francois H, Beaudreuil S, Jacquet A, Charpentier B. Advances in immunosuppression for renal transplantation. Nat. Rev. Nephrol. (2010);6:160-67.
11. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos Alimetos y Tecnología Médica. Consulta puntual sobre Medicamentos. Acceso Enero 2014. Disponible en [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/JANS\\_SEN-CILAG/DISPO\\_6017-12\\_C51503.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/JANS_SEN-CILAG/DISPO_6017-12_C51503.PDF).
12. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amiot BP, Gloor JM, Gores GJ, Stegall MD. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant. (2009);9(1):201-9.
13. Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, Rike AH, Arend LJ, Mogilishetty G, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. Transplantation (2010) 15;89(3):277-84.
14. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Proteasome inhibition reduces donor-specific antibody levels. Transplant Proc (2009);41(1):105-7.
15. Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, Everly MJ, Vanikar AV, Shankar V, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. Transplantation (2009) 27;87(10):1555-61.
16. Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, et al. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney-combined organ transplantation. Transplantation (2010) 27;90(12):1486-92.
17. Cicora F, Paz M, Mos F, Roberti J. Use of bortezomib to treat anti-HLA antibodies in renal transplant patients: A single-center experience. Transplant Immunology (2013);29:7-10.
18. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant (2003); 3(6): 708-14.

