BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

REÇETE; NASIL BAŞLAYALIM? NASIL SÜRDÜRELİM? İLAÇ DEĞİŞİM ENDİKASYONLARI

DR.AYTÜL NOYAN
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI
ADANA DR.TURGUT NOYAN UAM

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

RENAL TRANSPLANTASYON

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNİN

EN SEÇKİN TEDAVİ YÖNTEMİDİR.

1954 yılındaki ilk transplantasyondan günümüze transplantasyon immunolojisi ve immunsupresif ilaçlarda çok büyük gelişmeler oldu.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ 1993

Glukokortikoidler

Antimetabolitler

Kalsinörin inhibitörleri

Anti lenfosit antikor tedavileri

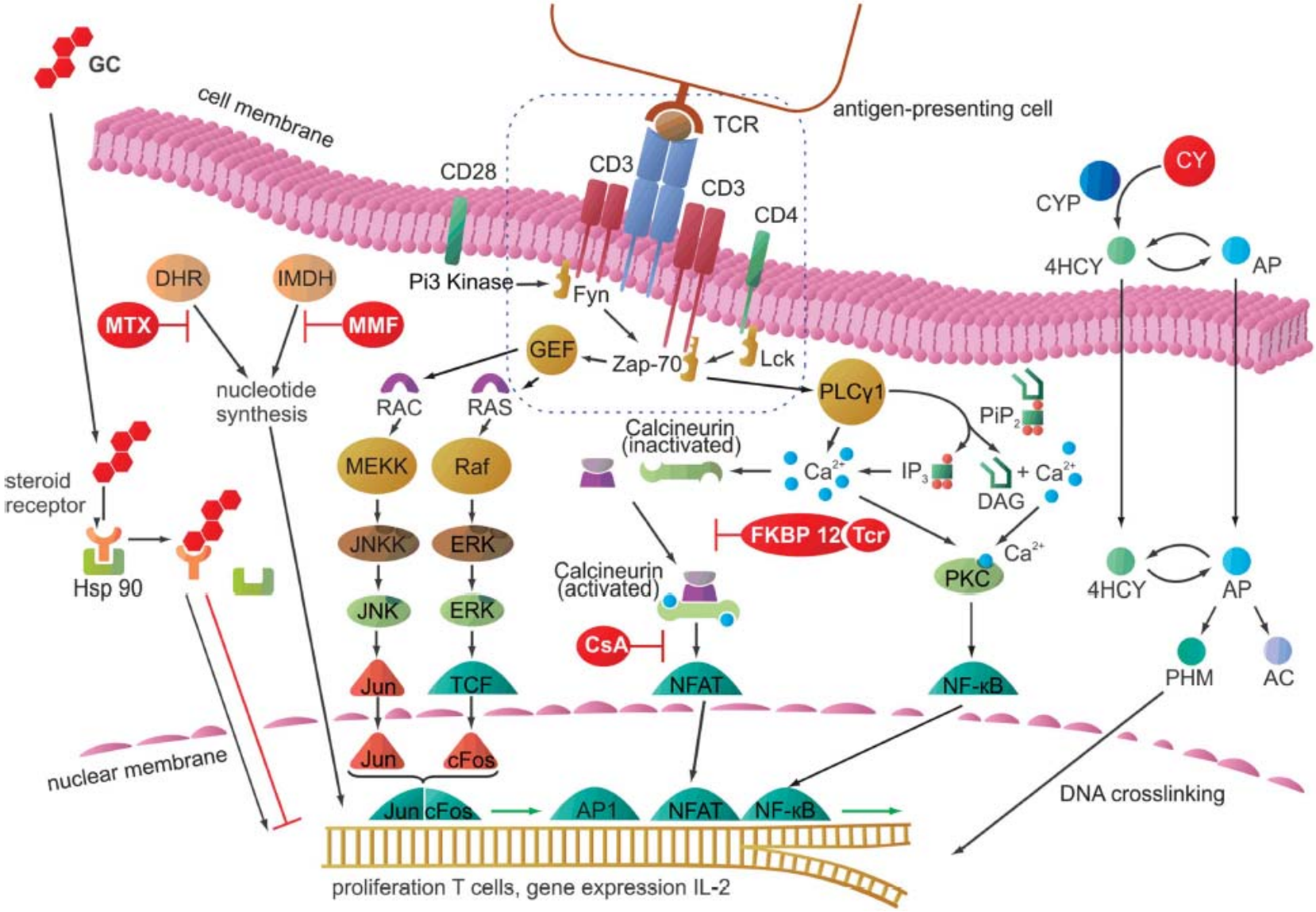
Kostimulasyon blokörleri

mTOR inhibitörleri

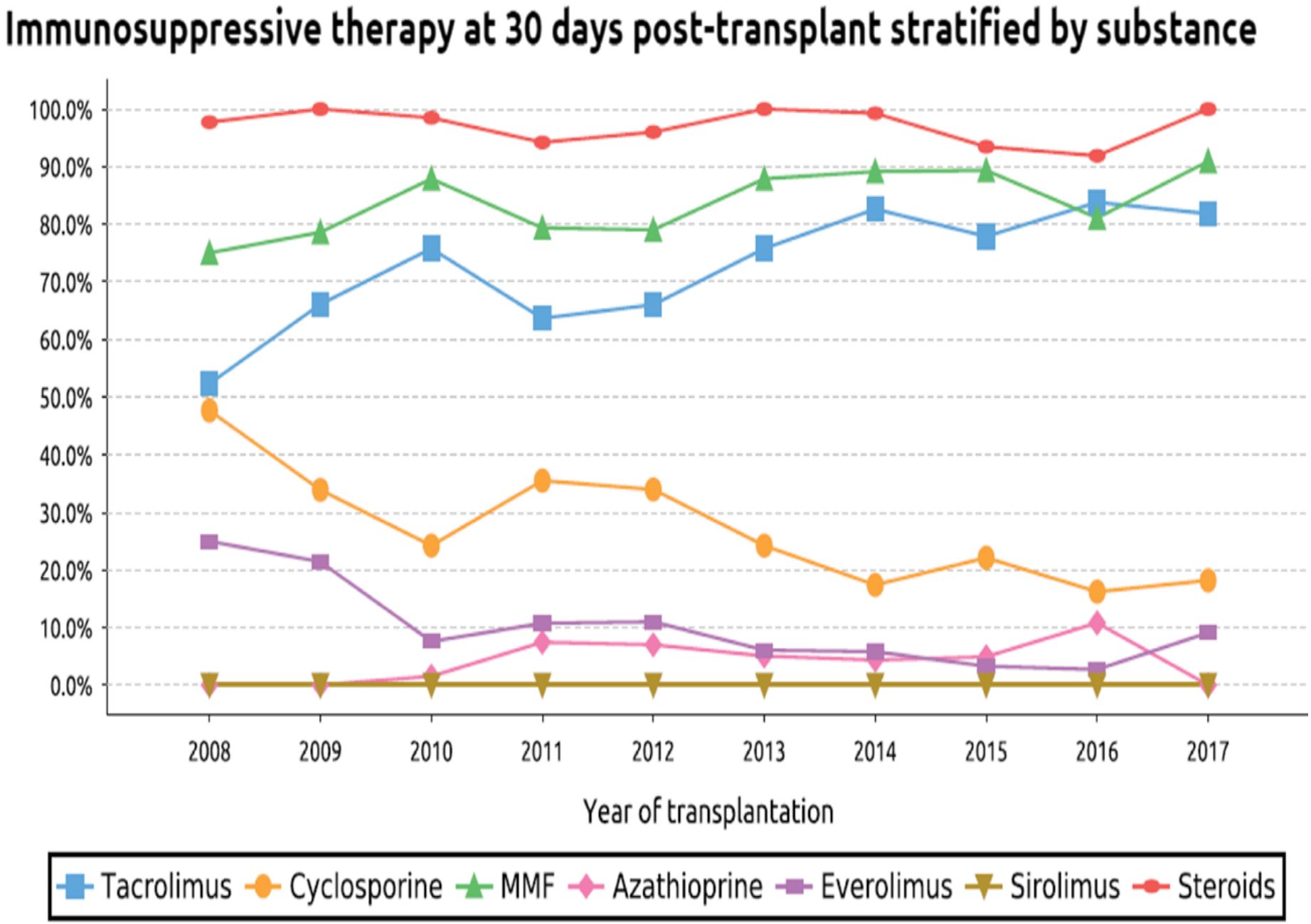
- Azathiopurin ilk kullanılan non steroid immunsupresif ilaç olup 50 yıldan uzun süre kullanıldı.
- 1980 yılında CsA ilk CNI, ardından Tac.
- MMF ve mikofenolik asit “inozin 5 monofosfat dehidrogenaz inhibitörleri” azathiopurin yerine geçtiler
- mTOR inhibitörleri antiviral potansiyelleri olan alternatif antiproliferatif ilaçlar
- Belatacept CNI yerine geçen ilk kostimulasyon inhibitörü

İMMUNSUPRESİF İLAÇLARIN HÜCRESEL YOLAKLARI

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ



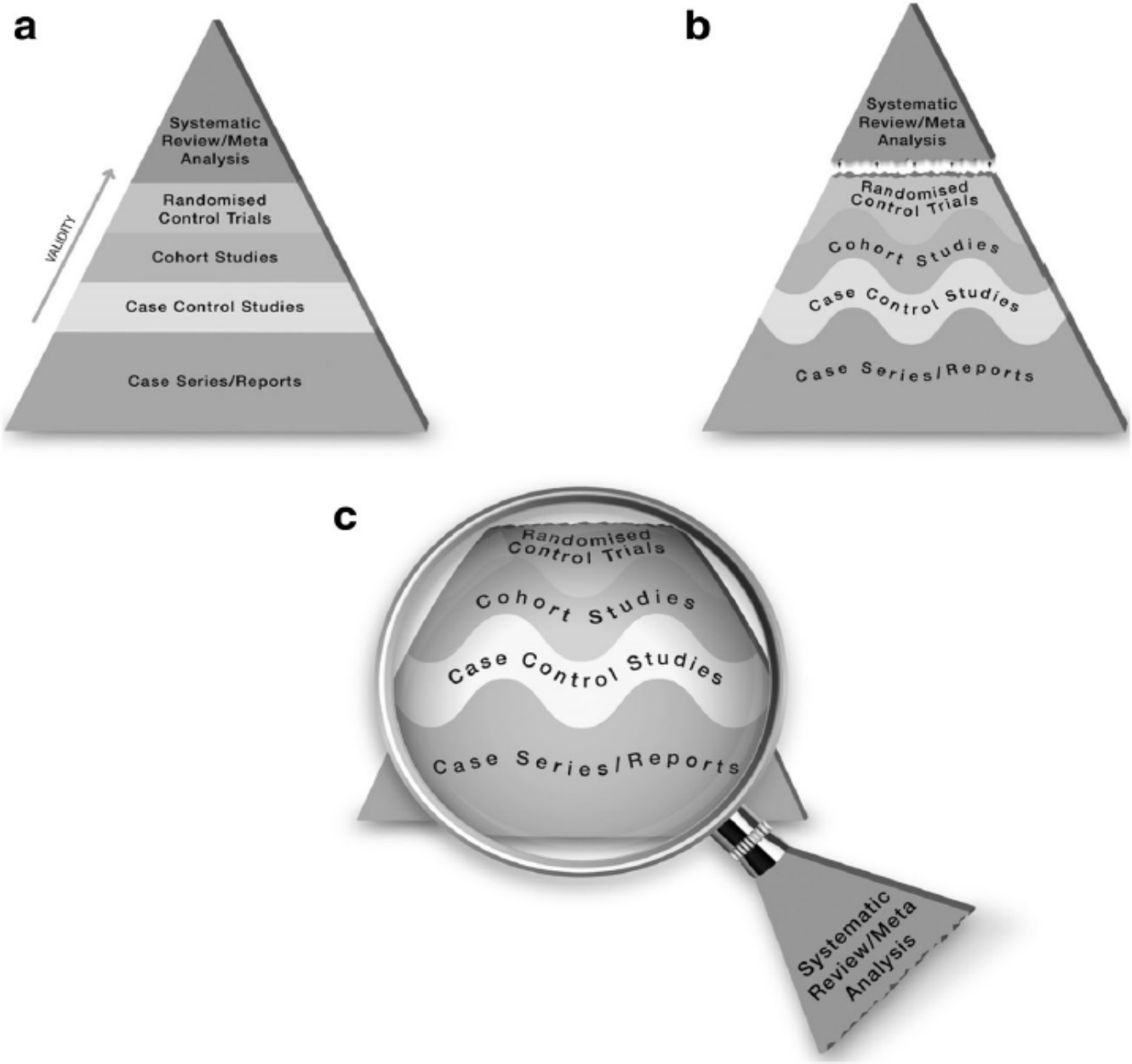
- UNOS verilerine göre; 2015'de başlangıç idame tedavisinde Tac %96.3, MMF %93.2.
- mTOR inhibitörleri %7.7, Steroid %64.1.
- ABD'de aynı bölgede bile çok farklı protokoller var
- KİŞİSEL DENEYİM VE MERKEZDE KULLANILAN PROTOKOLLER BU FARKA YOL AÇIYOR.
- SEÇİM ETKİNLİK ÇALIŞMALARINA GÖRE YAPILIYOR, NADİREN VİRAL ENFEKSİYON RİSKİ VEYA METABOLİK HASTALIK GÖZÖNÜNE ALINIYOR.


Immunosuppressive therapy at 30 days post-transplant stratified by substance
100.0%
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
Year of transplantation
Tacrolimus
Cyclosporine
MMF
Azathioprine
Everolimus
Sirolimus
Steroids

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

“Dünyada kaç tane transplantasyon merkezi varsa, o kadar farklı immunosupressif protokol vardır”.

Dr. Paul Terasaki, 1994



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

PEDİATRİK TX ÇALIŞMALAR

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- 2002de Trompeter ve ark. çocuklarda ilk farklı immunsupresifleri karşılaştıran çalışmayı yayınladı. (Tac vs CycA)
- Cransberg ve ark. 2007de küçük bir hasta grubunda CycA ve MMF kesilmesini karşılaştırmışlar. CycA kesilen grupta GFR düzelirken 2 hastada rejeksiyon olmuş.
- 2008de Offner ve ark. CycA/MMF/Pred idame tedavisi alan immunolojik düşük riskli hastaları Basiliksimab induksiyonu +/- olacak şekilde sınıflandırmışlar.

STEROİDLER

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Höcker ve ark (2010); Txdan 12-24 ay sonra steroid kesilmesi; güvenli, büyümeyi artıran, kardiyovasküler risk azaltan
- TWIST (2010); IL2 reseptör antagonist indüksiyonu sonrasında steroidsiz protokoller güvenli ve büyüme açısından olumlu
- Sarwal ve ark (2012); Daclizumab induksiyonu ile streoidsiz protokol öneriyor
- 2 büyük meta analiz var

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Bir çok pediatrik transplant merkezinde hala steroidsiz protokoller kullanılmamakta…

- Benfield ve ark. (2010) A randomized double blind placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation.

Am J Transplant

mTOR inhibitörleri

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Son yıllarda pediatrik transplantasyon çalışmalarında en sık kullanılan mTOR inhibitörü everolimus.
- Sirolimus??? Everolimus??
- CRADLE çalışması (2017)
  - » Standard Tedavi (Steroid)
  - » Yüksek doz CNI ve MMF
  - » Düşük doz CNI+Everolimus ve 5-6 ayda steroid kesilecek
- IVIST çalışması (2014) Her 2 grupta CycA+ Everolimus alıyor. Bir grup virus spesifik T hücre monitorizasyonu ile ilaç dozu ayarlanıyor. ???

Randomize Olmayan Çalışmalar

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- MMF ile akut rejeksiyon sayısı azaltılıyor
- MMF GFR korunuyor
- Everolimus viral enfeksiyon azalıyor, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon
- CERTAIN everolimus ile viral enfeksiyonlar azalırken
- NAPRTCS graft kaybı açısından fark yok

ERİŞKİN ÇALIŞMALARI

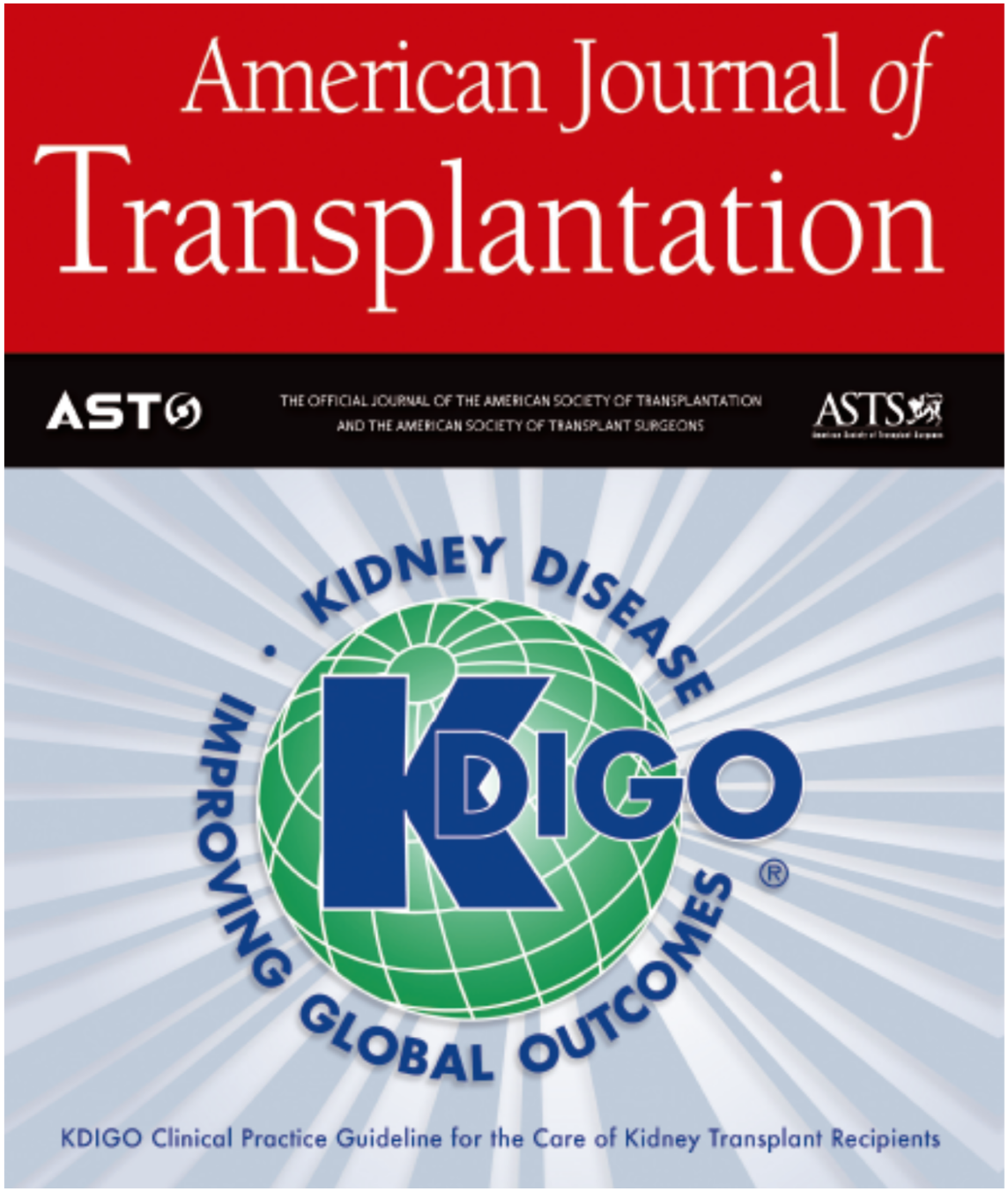
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Ekberg H ve ark. (2007) NEJM; ELITE-Symphony Study, Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation.
- Vincent F ve ark. (2016) NEJM; Belatacept and long term outcomes in kidney transplantation.

ÖYLEYSE NE YAPALIM?

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Çocuklarda en iyi immunsupresif tedavi protokolü için elimizde yeterli veri bulunmamakta olup, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

KILAVUZ NEDİR?

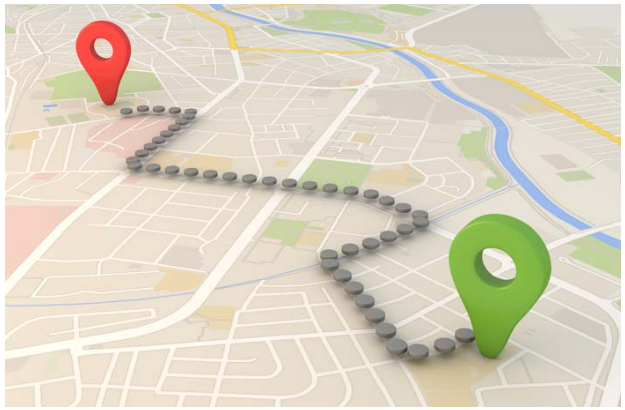
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Özel klinik durumlar için; en uygun tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için hekimlere yol gösteren raporlardır.

Tıp Enstitusu

KILAVUZ NE DEĞİLDİR?

Allah'ın Emri değildir
Davranış Kuralları değildir



NEDEN KILAVUZLARA İHTİYAÇ DUYUYORUZ?

Bilgi bir klinisyenin
hakim olamayacağı kadar fazla

Klinisyen çalışmanın kalitesini
Değerlendiremeyabilir

Yeterli kanıt olmaması çalışmaları
stimule edecektir.

İYİ KILAVUZ NASIL OLMALIDIR?

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Multidisipliner hazırlanmalı

Sistematik değerlendirme

Evrelendirilmiş öneri

Bölüm 2: Başlangıç idame immunosupresyonu

2.1: İdame immunosupresyonunda CNI + MMF / MF-Na / AZA ± PRD önerilir.

2.2: Takrolimus ilk seçenek CNI olmalıdır.

2.2.1. CNI başlamak için graft fonksiyonu başlaması beklenmemelidir

2.3: Mikofenolat ilk seçenek antiproliferatif olmalıdır.

2.4: İndüksiyon tedavisi almış az riskli hastalarda PRD ilk hafta içinde kesilebilir.

2.5: mTOR inhibitörleri kullanılacak ise graft fonksiyonu sağlanıp yara iyileşmesi tamamlanıncaya kadar beklenmelidir.

Bölüm 3: Geç Dönem idame immunosupresyonu

- 3.1: Akut rejeksiyon atağı gelişmemişse, post-tx 2-4. ayda immunosupressif ilaçlar minimalize edilmelidir.
- 3.2: CNI kesilmemelidir; sürdürülmelidir.
- 3.3: PRD ilk hafta içinde kesilmemiş ise, kesilmemelidir; sürdürülmelidir.

BİREYSELLEŞTİRİLMELİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Table 1 Fundamentals of individualized immunosuppressive selection as a possible basis for discussion of decisions made at individual centers

Immunosuppressive therapy	Patient characteristics	Possible individualized therapy
Induction therapy	Low immunological risk + steroids	No induction therapy
	Low immunological risk, steroid free or early steroid withdrawal	IL-2 receptor antagonist
	High immunological risk	ATG or alemtuzumab
Steroid therapy	Standard immunologic risk (Caucasians)	Steroid-free immunosuppression or early/late steroid elimination
	High immunologic risk	Continuous steroid therapy
Basic immunosuppressive therapy	Standard risk	Tacrolimus + MMF
	Risk of post-transplant diabetes/BKPyV	CsA + MMF
	CMV IgG negative patients	Low-dose tacrolimus/CsA + everolimus
	BKPyV replication despite CNI reduction	Low-dose CsA + everolimus
	Non-adherence in adolescents, 16–18 yrs	Belatacept + mTOR inhibitor or MMF (switch) as early rescue therapy

ATG, Antithymocyte globulin; BKPyV, BK polyomovavirus; CMV, cytomegalovirus; CNI, calcineurin inhibitor; CsA, cyclosporine A; IgG, immunoglobulin G; IL2, interleukin 2; MMF, mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of rapamycin

DÜŞÜK RİSKLİ HASTA GRUBU
PRA NEGATİF- CXM NEGATİF CANLI VEYA
6/6 HLA UYUMLU KADAVRA TRANSPLANTASYONU

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Preop 2 gün

2mg/kg/gün oral Prednisolone
Mikofenolat Mofetil 500-600mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg/m2/gün oral

Operasyon günü

2mg/kg/gün IV Prednisolone
Mikofenolat Mofetil 500-600mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg/m2/gün oral
Takrolimus 0.15-0.3 mg/kg veya Siklosporin 12-15 mg/kg/gün

Trimetoprim /Sulfametaksazol
Valgansiklovir

Postop 1.günden sonra

Kadavra Tx; Prednizolon 2mg/kg/gün 7 gün IV Canlı Tx'da oral Prednisolone

15. Güne kadar azaltılarak 0.5mg/kg/gün dozuna ulaşılır

2 ay 0.5mg/kg/gün 2 dozda

Postop 2 aydan sonra 1x5 mg/gün

Mikofenolat Mofetil 500-600mg/m2/gün veya

Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg/m2/gün oral

Takrolimus veya Siklosporin

İlk 3 ay

Takrolimus için hedef (Co 10-15 ng/ml)

Siklosporin için hedef (Co: 200-300 ng/ml)

3-12 ay

Takrolimus için hedef (Co 5-10 ng/ml)

Siklosporin için hedef (Co: 100-200 ng/ml)

>12 ay

Takrolimus için hedef (Co 5-7 ng/ml)

Siklosporin için hedef (Co: 50-150 ng/ml)

Trimetoprim /Sulfametaksazol

Valgansiklovir

ORTA RİSKLİ HASTA GRUBU
PRA %0-30 POZİTİF , DSA NEGATİF ,
VERİCİ DOĞUM YAPMIŞ KADIN,
ÖNCEDEN KAN TX ÖYKÜSÜ OLAN CANLI veya
KADAVRA TRANSPLANTASYONU

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Preop 2 gün

2mg/kg/gün oral Prednisolone
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral

Operasyon günü

Tx günü ve Postop 4. gün IV Basiliximab (<35 kg hastalara 10 mg, >35 kg hastalara 20 mg) ilk doz nakilden 30dk önce başlanır
2mg/kg/gün IVPrednisolone
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral
Takrolimus 0.15-0.3 mg/kg veya Siklosporin 12-15 mg/kg/gün

Trimetoprim / Sulfametaksazol
Valgansiklovir

Postop 1.günden sonra

Kadavra Tx; Prednizolon 2mg/kg/gün 7 gün IV Canlı Tx'da oral Prednisolone

15. Güne kadar azaltılarak 0.5mg/kg/gün dozuna ulaşılır
2 ay 0.5mg/kg/gün 2 dozda
Postop 2 aydan sonra 1x5 mg/gün

Mikofenolat Mofetil 500-600mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg/m2/gün oral

Takrolimus veya Siklosporin

İlk 3 ay
- Takrolimus için hedef (Co 10-15 ng/ml)
- Siklosporin için hedef (Co: 200-300 ng/ml)

3-12 ay
- Takrolimus için hedef (Co 5-10 ng/ml)
- Siklosporin için hedef (Co: 100-200 ng/ml)

>12 ay
- Takrolimus için hedef (Co 5-7 ng/ml)
- Siklosporin için hedef (Co: 50-150 ng/ml)

Trimetoprim /Sulfametaksazol
Valgansiklovir

YÜKSEK RİSKLİ HASTA GRUBU
CDC T HÜCRE CXM NEGATIF ,CDC B HÜCRE VE/VEYA AKIM SİTOMETRİK T/B HÜCRE CXM POZITIF HASTALAR
PRA %30-80 POZİTİF, LUMİNEX DSA DÜŞÜK POZİTİF (1/8), LSA-DSA NEGATİF, VEYA
TEKRARLAYAN CANLI VEYA KADAVRA TRANSPLANTASYONU

Operasyon günü

ATG ÖNCESİ PREMEDİKASYON: 1mg/kg IV Prednisolone
ATG: operasyondan 4 saat önce 9 mg/kg IV 4 saatte infüzyon
Intraoperatif 10mg/kg IV Prednisolone
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral

Postop 1. Gün

10mg/kg IV Prednisolone
ATG 3 mg/kg IV 4 saatte infüzyon
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral

Valganciclovir
Trimetoprim/ Sulfametaksazol

Postop 2. Gün

10mg/kg IV Prednisolone
ATG 3 mg/kg IV 4 saatte infüzyon
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral
Trimetoprim /Sulfametaksazol- Valganciclovir

Postop 3. Gün

10mg/kg IV Prednisolone
ATG 3 mg/kg IV 4 saatte infüzyon
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral
Takrolimus 0.15-0.3 mg/kg veya Siklosporin 12-15 mg/kg/gün
Trimetoprim /Sulfametaksazol - Valganciclovir

Postop 4. Gün

10mg/kg IV Prednisolone
ATG 3 mg/kg IV 4 saatte infüzyon
Mikofenolat Mofetil 500-600 mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg /m2/gün oral
Takrolimus 0.15-0.3 mg/kg veya Siklosporin 12-15 mg/kg/gün
Trimetoprim /Sulfametaksazol - Valganciclovir

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

Postop 5. Gün ve sonrası

Kadavra Tx; Prednizolon 10mg/kg/gün 7 gün IV,
Prednisolone

15. Güne kadar azaltılarak 0.5mg/kg/gün dozuna ulaşılır
2 ay 0.5mg/kg/gün 2 dozda
Postop 2 aydan sonra 1x5 mg/gün

Mikofenolat Mofetil 500-600mg/m2/gün veya
Mikofenolat Mofetil Sodyum 360-400 mg/m2/gün oral

Takrolimus veya Siklosporin

İlk 3 ay
- Takrolimus için hedef (Co 10-15 ng/ml)
- Siklosporin için hedef (Co: 200-300 ng/ml)

3-12 ay
- Takrolimus için hedef (Co 5-10 ng/ml)
- Siklosporin için hedef (Co: 100-200 ng/ml)

>12 ay
- Takrolimus için hedef (Co 5-7 ng/ml)
- Siklosporin için hedef (Co: 50-150 ng/ml)

Trimetoprim /Sulfametaksazol
Valgansiklovir

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

<u>*WBC</u>
2000-300mm^3 ise ATG dozu %50 azaltılır
2000 mm^3 ise ATG kesilir
<u>PLATELET</u>
50.000-70.000 mm^3 ise ATG dozu %50 azaltılır
< 50.000 mm^3 ise ATG kesilir

****WBC**
2000-3000 mm^3 ise MMF ve Valycte dozu %50 azaltılır
< 2000 mm^3 ise MMF ve Valycte dozu geçici kesilir

İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİ; NE ZAMAN? NASIL?

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi
- Graft Disfonksiyonu
- Akut Rejeksiyon
- Primer Renal Hastalık Rekürrensi
- Enfeksiyonlar
- Malignansiler
- Cerrahi durumlar
- Tedaviye uyumsuz hasta

Kalsinörin İnhibitör Toksisitesi

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Nefrotoksisite, Nörotoksisite, trombotik mikroanjiopati
- Doz %25-50 azaltılıp
- Everolimus 0.02-0.03 mg/kg başlangıç
- Düzeyi 3-8ng/ml
- Antimetabolit kesilmeli

MALIGNANSİ/BÖBREK YETMEZLİĞİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Yeni gelişen malignansilerde, öncelikle immunsupressifler azaltılmalı, bazı tümörler regrese olmakta ancak, immunosupressiflere bağlı/hayatı tehdit eden malignite gelişiminde steroid dışındakiler hemen kesilmelidir.
- Allograft biyopsisinde irreversible değişiklikler
- Kreatinin düzeyi >5mg/dl
  - MMF, AZA, RAPA hemen,
  - CycA, Tac azaltılmalı birkaç hafta/ay içinde,
  - Steroid 4-6 ay içinde kesilebilir.

Cerrahi

- mTORi, 1 hafta öncesinde değiştirilmeli
- Oral alamayacak ise parenteral formlar kullanılmalı

ENFEKSİYONLAR

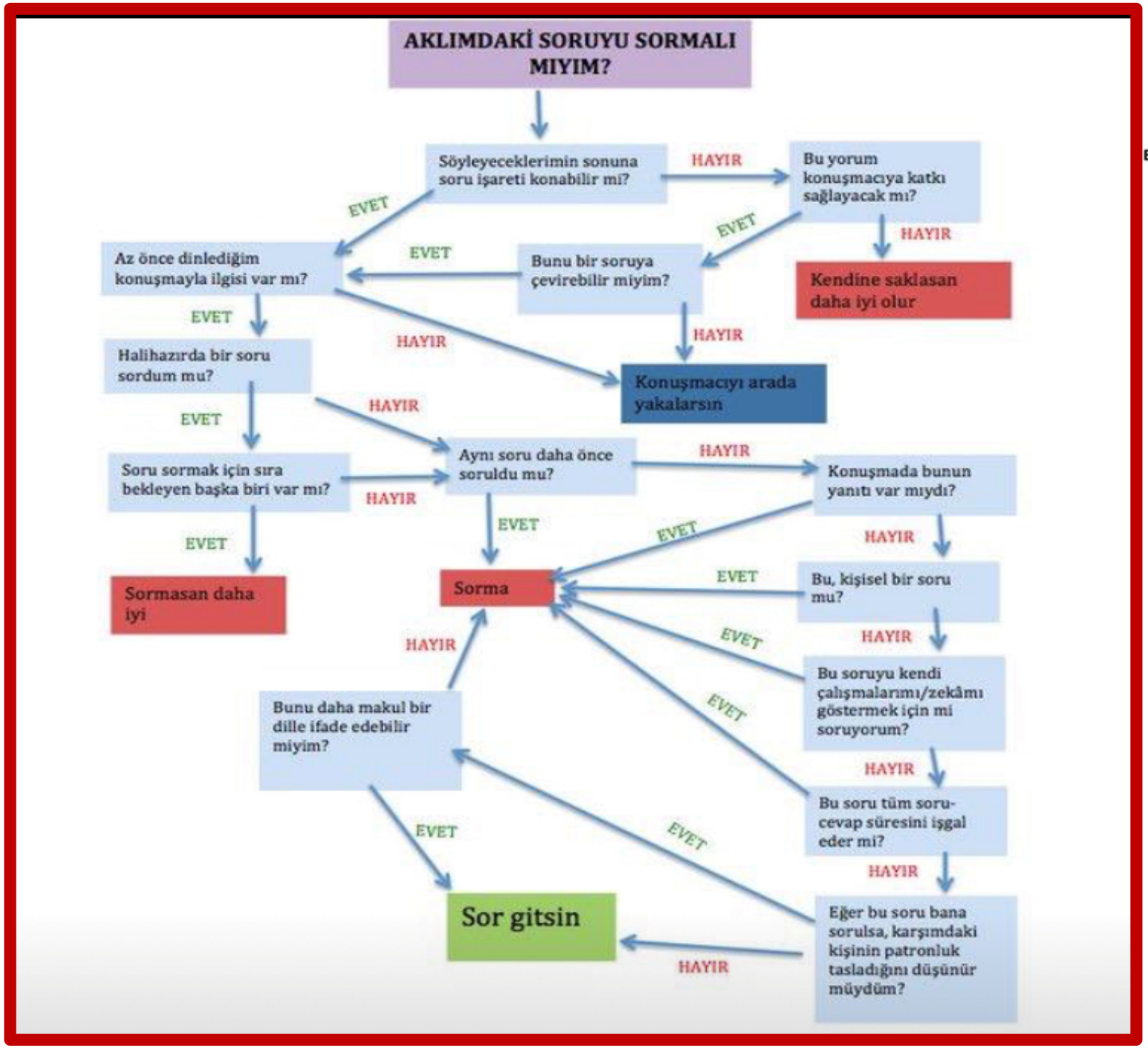
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

- Sepsis; Düşük doz steroid devam.1hafta içinde CNI başlanır. Antimetabolitler?
- Orta derecede enfeksiyonlarda antimetabolit kesilir, 4-6 hafta sonra %50 dozda
- Rekürren enfeksiyonlarda antimetabolitler kesilir. Rekürren mantar enfeksiyonlarında glukortikoidler kesilir.
- Diğer toplum kökenli pnomoni vs enfeksiyonlarda immunsupressif ilaçlarde değişiklik yok.

- İmmunolojik riski az hastada 3'lü idame tedavisi uygun
- İmmunolojik riskli hastalarda aralıklı DSA takibi
- Zorunlu endikasyon olmadıkça rutin mTOR inhibitörlerine dönüşüm için henüz kanıtlar yetersiz
- Uzun dönemde biyopsi ve immunolojik monitorizasyonla tedavi değişimleri daha uygun
- Eşdeğer ilaçlara dönüşüm, uzun dönem idamedeki hastalar için önerilmiyor
- Güvenilen ve etkinliği kanıtlı yeni eşdeğer ilaçlar başlangıç immunsupresyonunda ve immunolojik riski düşük hastalara kullanılabilir

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993

TRANSPLANTASYON BİR EKİP İŞİDİR



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1993