

Túl a protokollokon: az immunosuppressziós terápia egyénre szabásának lehetőségei 2014-ben

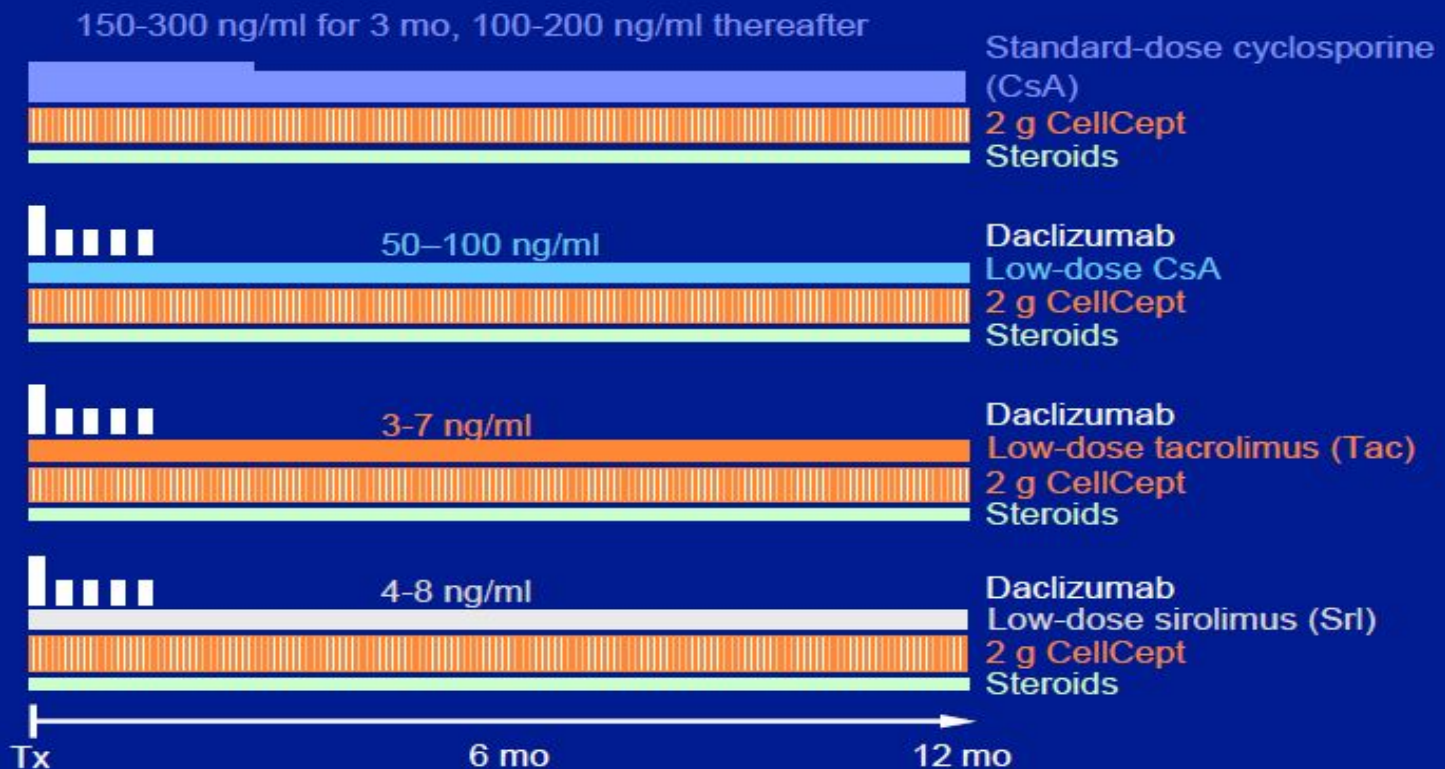


**Dr Zsom Lajos, DE
Sebészeti Intézet**

MTT 2014

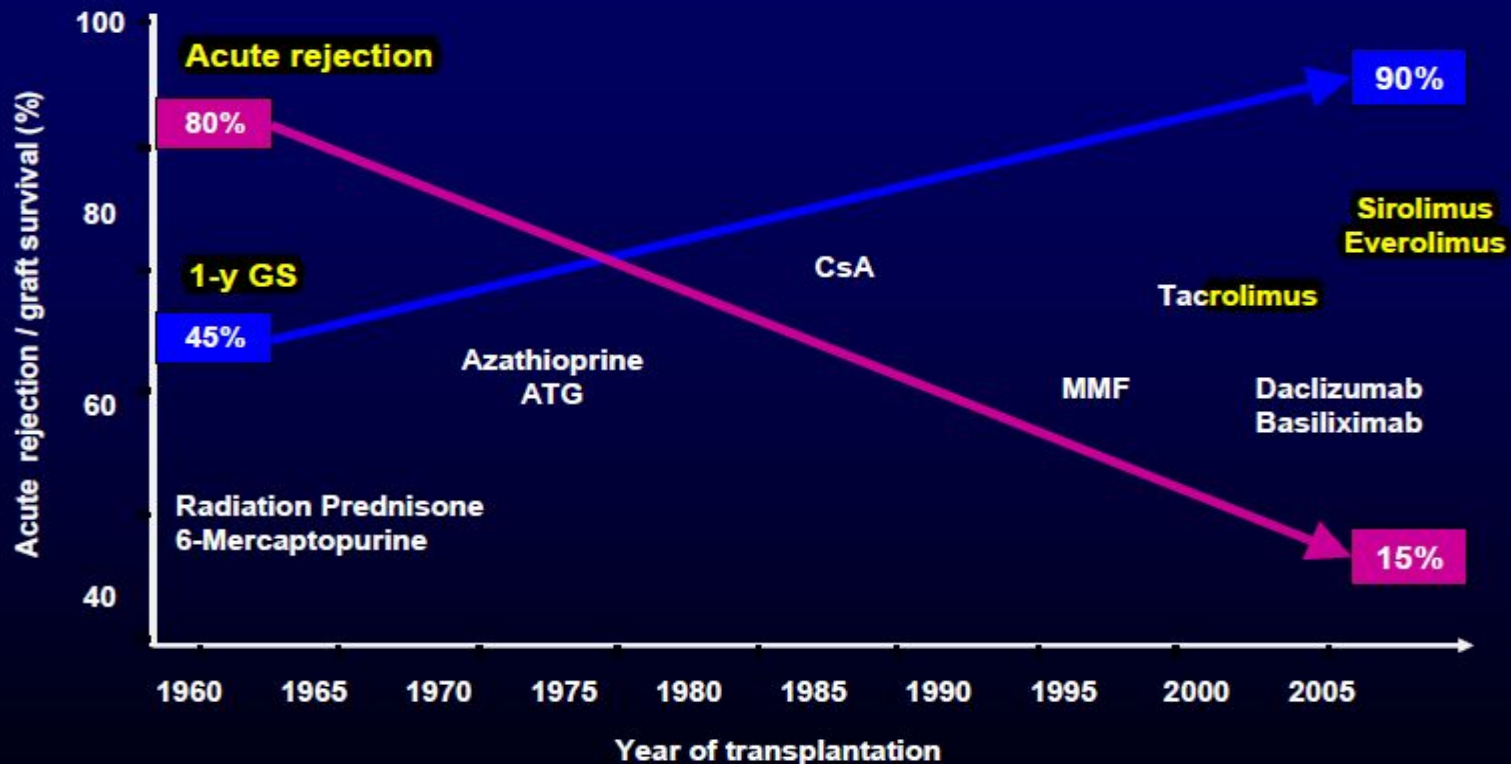
Symphony - válasszuk ki a legjobbat és írjuk bele a protokollba!

Symphony study Design



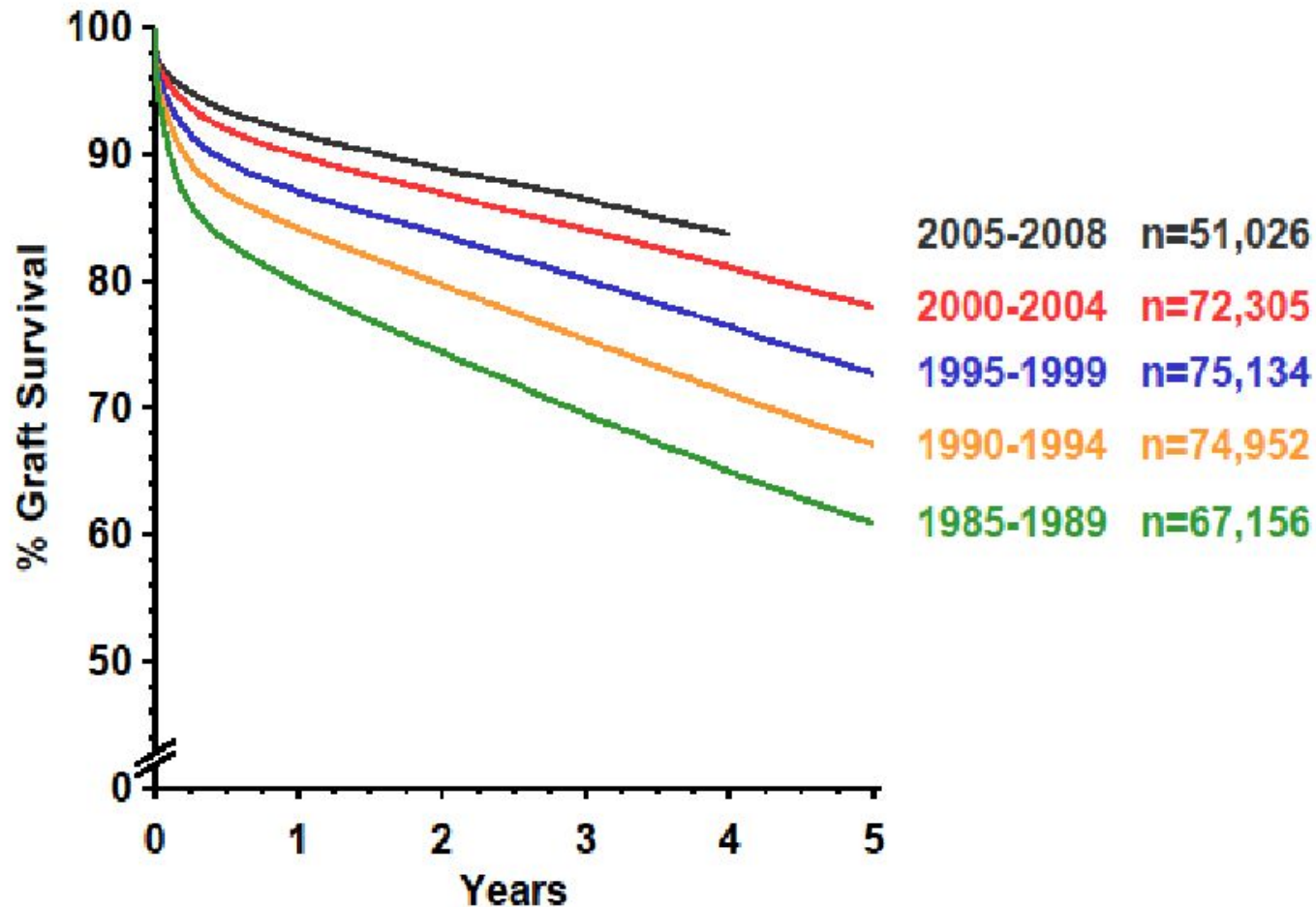
Válasszuk ki a legjobbat-de miért voltunk elégedetlenek?

Improvement in acute rejection and short-term graft survival



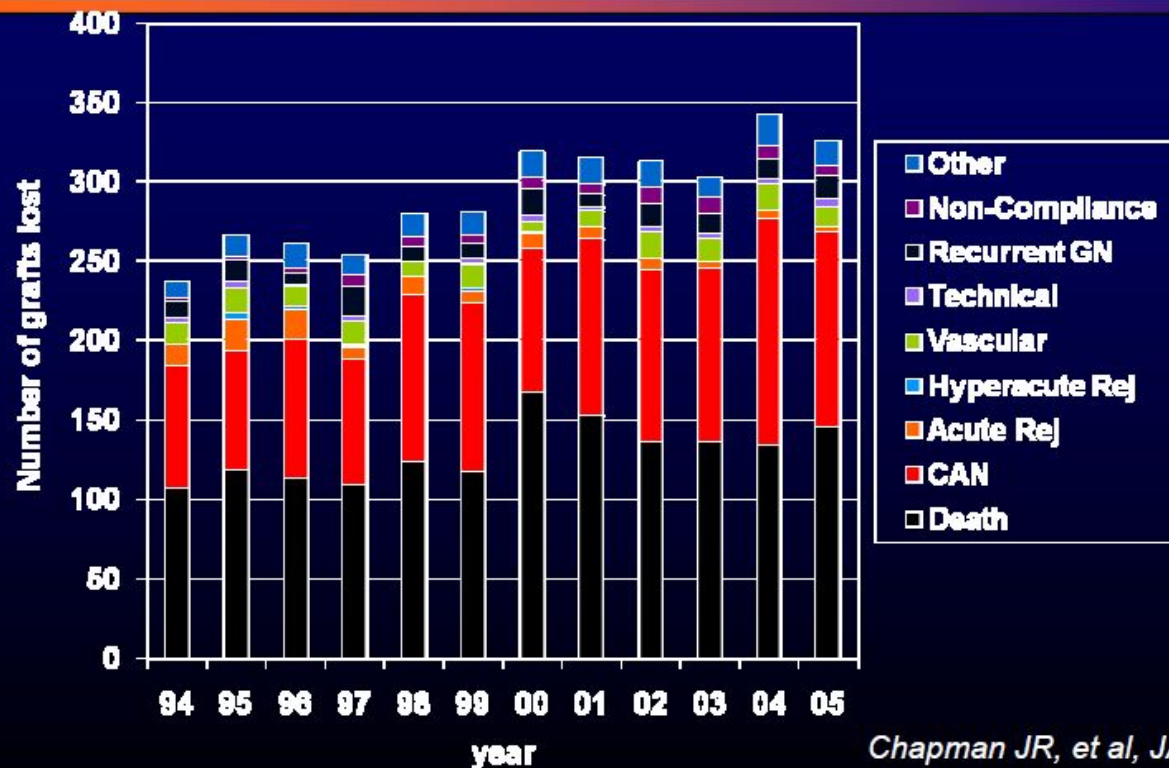
GS. graft survival: CsA. cyclosporin A: ATG. antithymocyte globulin: MMF. mycophenolate mofetil

A vesegraft túlélése: a transzplantáció évétől függően: korai eredmények javulnak, egy éven túl a vonalak nagyjából párhuzamosak



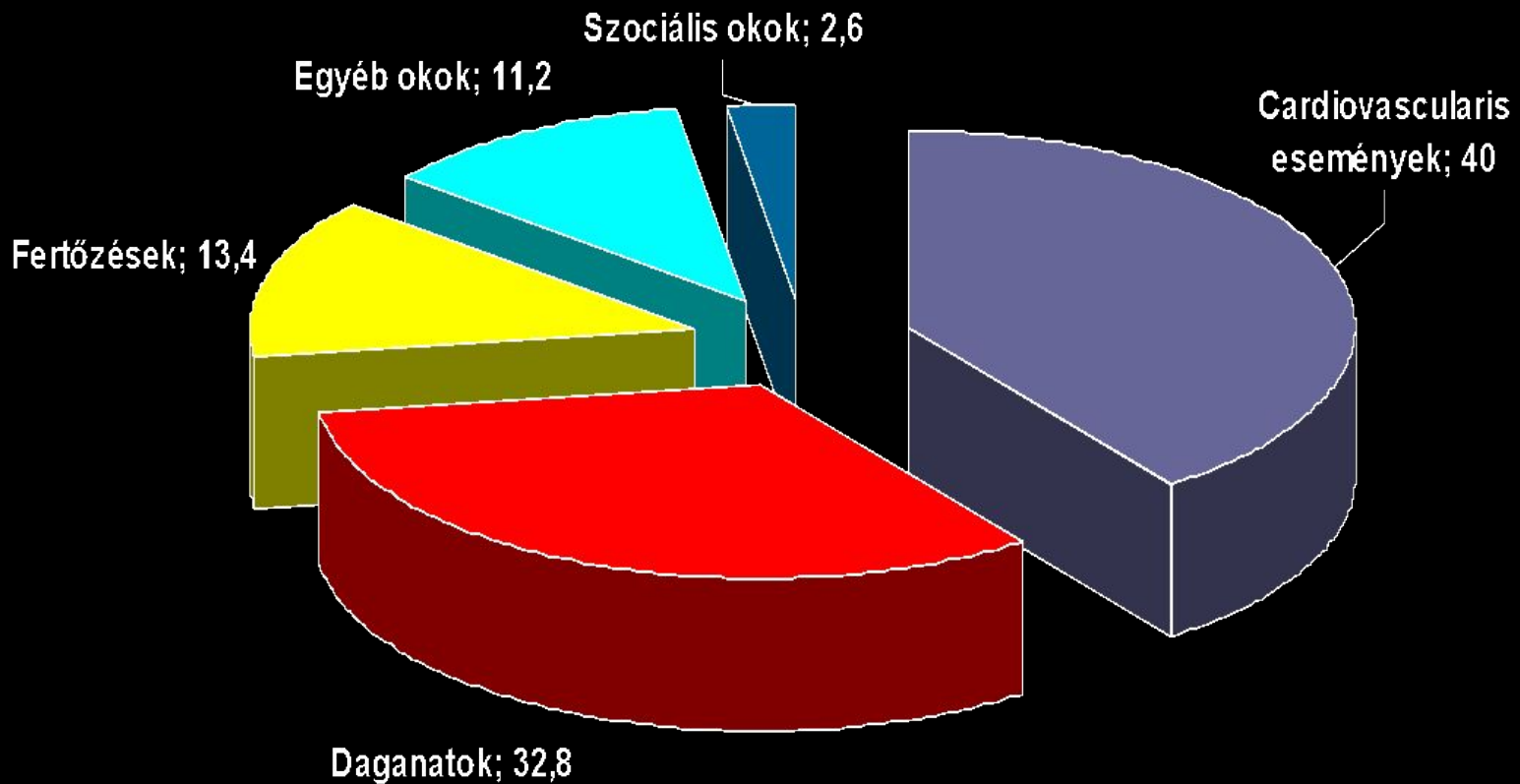
Úgy látszott: a hosszú távú graftvesztés mögött részben korai halálozás, részben egy nem világosan azonosítható eredetű kumulatív sérülés áll

Causes of kidney graft loss in Australia 1994 – 2006



Chapman JR, et al, JASN'07

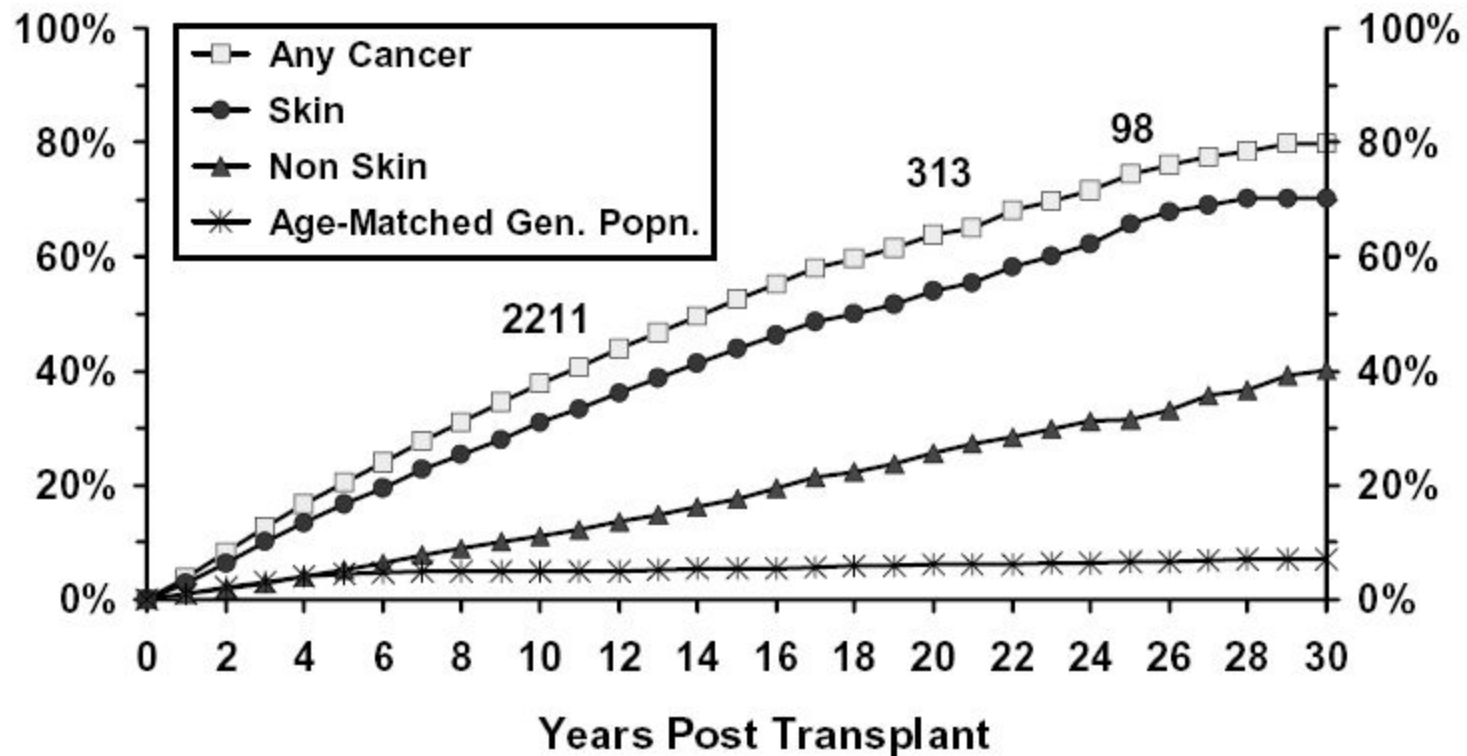
Működő grafttal bekövetkező halálozás okai transzplantáció után (%)



Daganatos betegségek kumulatív post-transplant rizikója: Australia és New Zealand 1965–2000

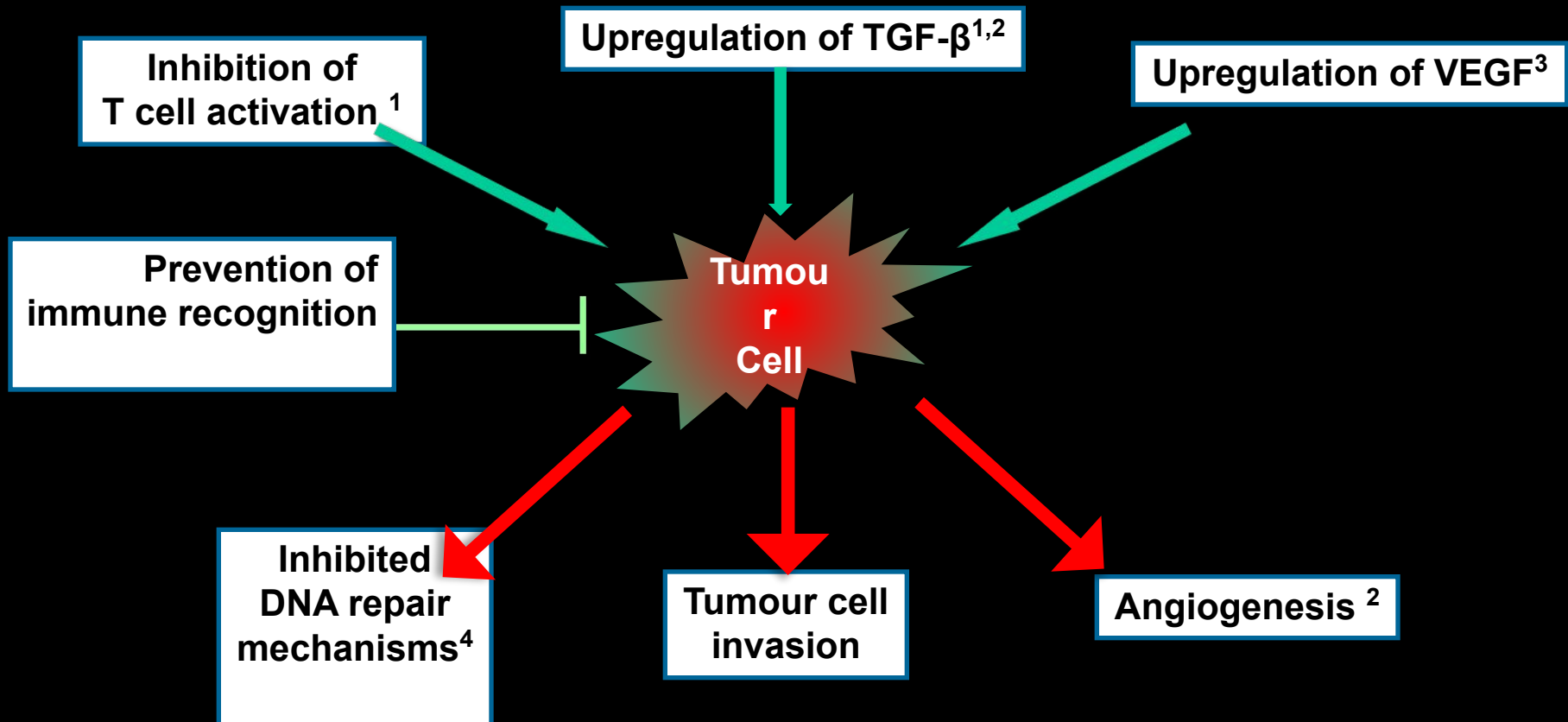
Patients at Risk (8544)

Australia and NZ

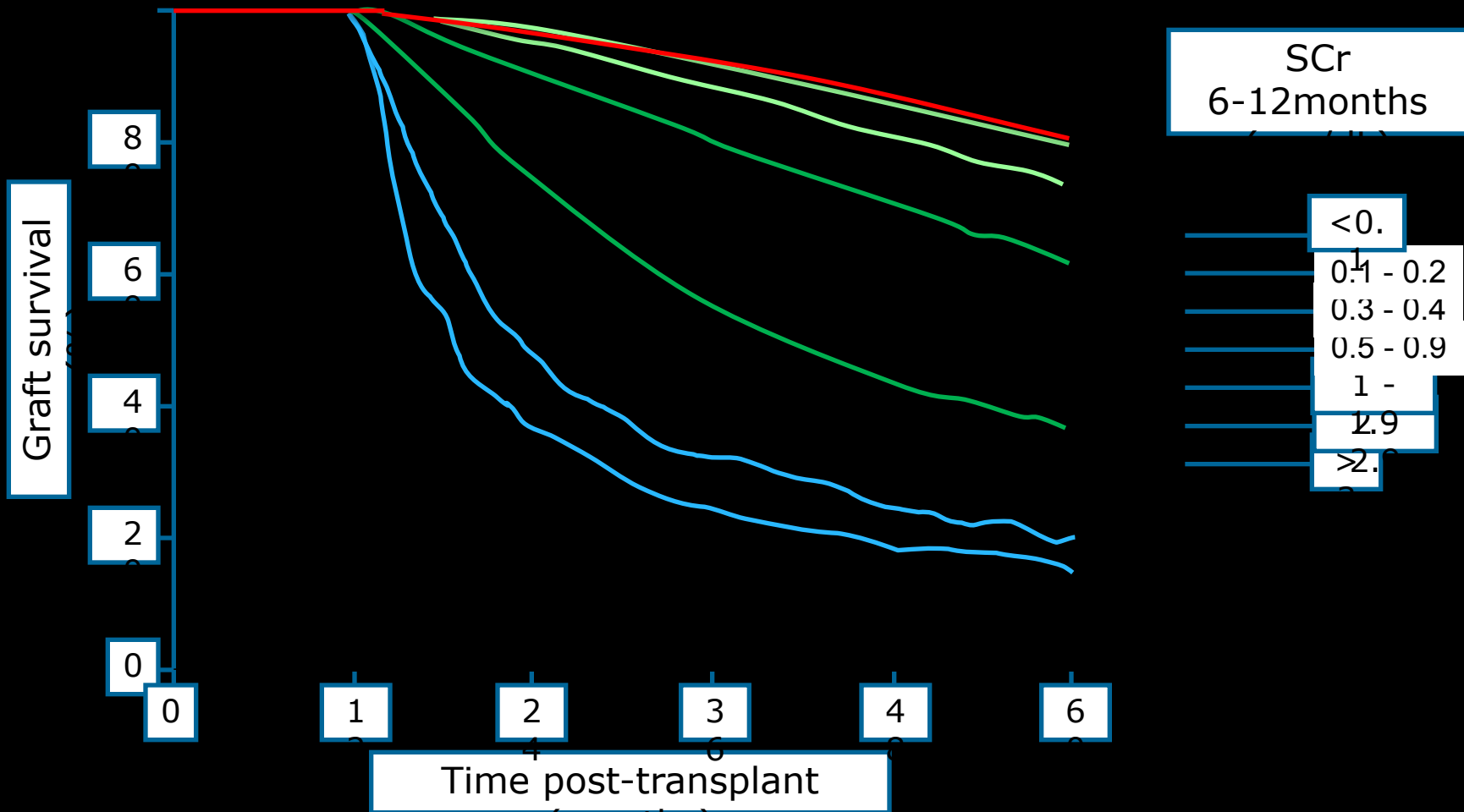


Data from Sheil AG: Cancer Report 2001. In Ross GR (ed): ANZDATA Registry Report 2004. Adelaide, South Australia, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Surgery, 2001, pp 84-90

CNI és a daganatos betegségek kockázata-mechanizmusok



A korai graft funkció prediktív értéke: előrevetíti a hosszú távú túlélést



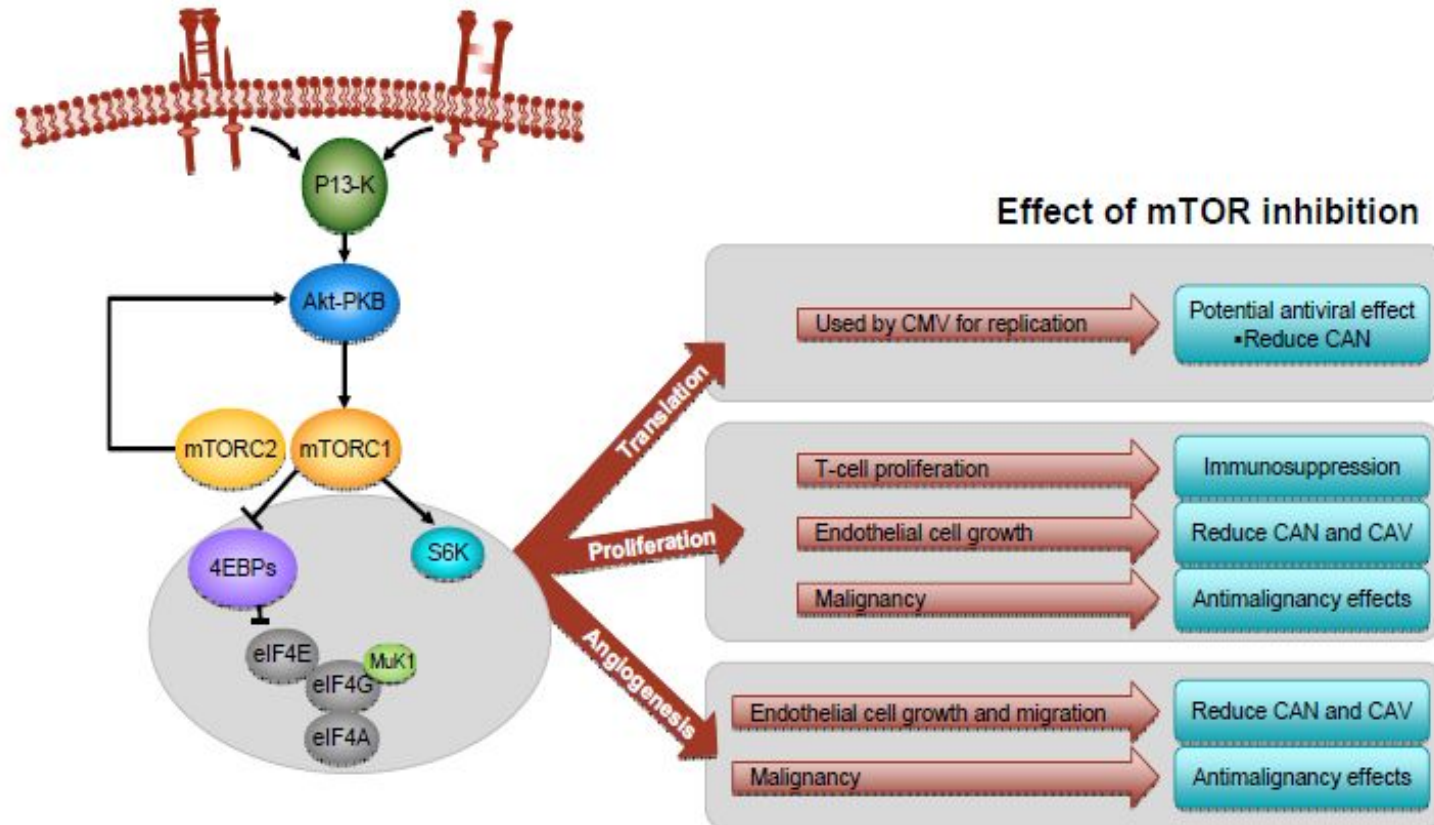
Gombászni megyünk a Húsvéti szigetekre, avagy...rapa, rapa.....



Talán találunk valami hasznosat, amely:

- Gátolja a kilökődést..
- Antiproliferatív hatásokkal rendelkezik és...
- Csökkenti az interstitialis hegesedést, mert nem nephrotoxikus...
- Talán még a túlélést is növeli, mert antivirális és daganatellenes, no meg pozitív kardiovaszkuláris hatása van.....
- És akkor átírhatjuk a protokollunkat!

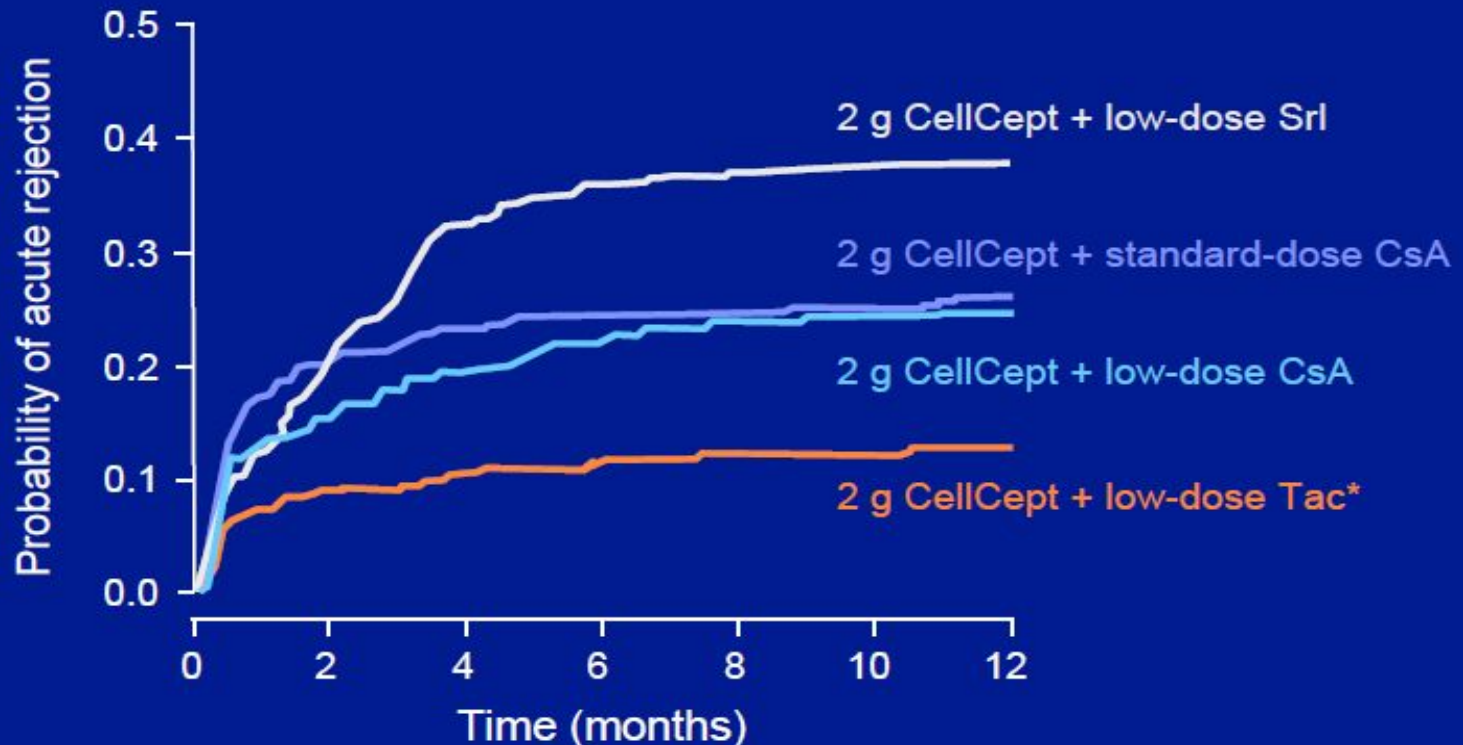
Kezdeti remények: pleiotróp hatás



CMV, cytomegalovirus; CAN, chronic allograft nephropathy; CAV, cardiac allograft vasculopathy.

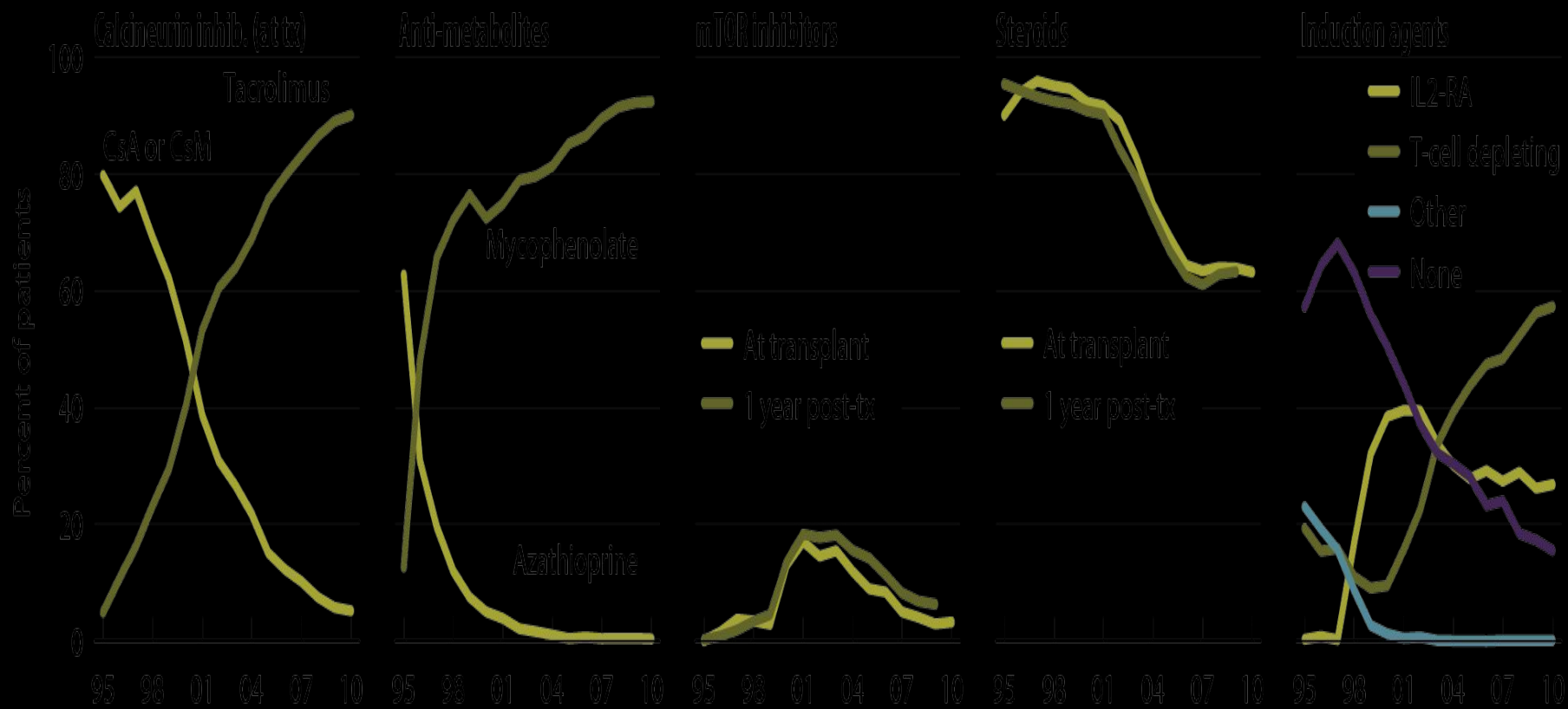
Symphony-az eredmények

2 g CellCept + low-dose Tac resulted in the lowest rate of BPAR

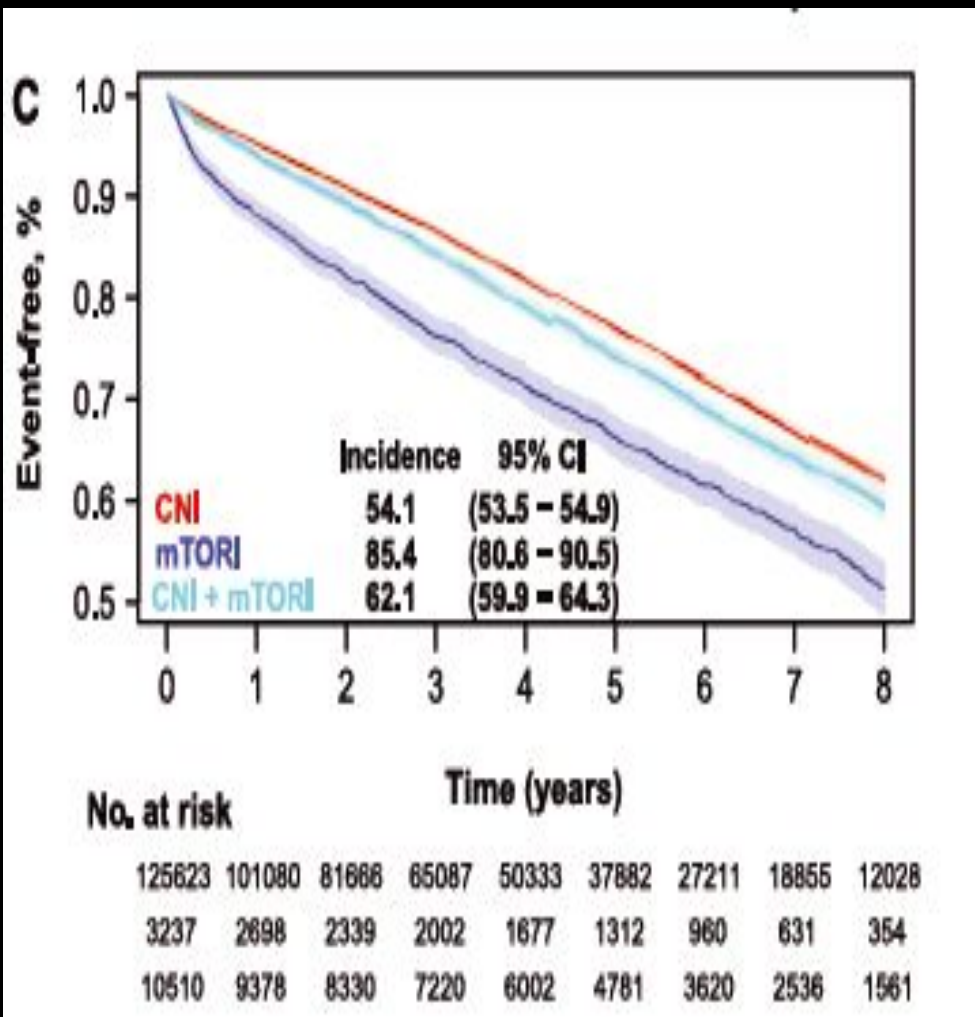


*At 12 months: $p < 0.001$ compared with all other groups

Symphony-a következmény=ami a legjobb az legyen a protokoll alapja



Mortalitás és graftvesztés- egy USA vizsgálat magyar felhangokkal



- 139370 beteg 1999-2010 között-UNOS adatbázis
- *De novo* bázis immunoszuppresszió ITT az első 2 poszt-transzplant évben
- Több covariate effektus és subgroup ellenére az eredmények hasonlóak
- Amerikai és magyar alaposság: **egy szó, vagy szám utalás sincs a target dózisokról, szintekről**
- Isakova et al Am J Transplant 13;100-110, 2013

Graft túlélés, compliance mellékhatások-dózisok!

Outcome	TAC/SRL (n = 50)	TAC/MMF (n = 50)	CSA/SRL (n = 50)	Logrank Test P-Value
I. AR	15 (34% ± 7%)	6 (14% ± 5%)	14 (31% ± 7%)	0.09
During first 12 mo	2	1	6	0.08
During 13–36 mo	10	2	4	0.03
Beyond 36 mo	3	3	4	0.95
During first 36 mo	12	3	10	0.05
Grade of AR				
Borderline	3	0	1	
IA ²	6	3	7	
IB	3	1	3	
IIA ²	3	2	2	
IIB	0	0	1	
Treatment of AR				
Steroids	9	1	6	
Plasmapheresis and IVIG	0	0	2	
Antilymphocyte	6	5	6	
II. GF	10 (19% ± 6%)	9 (22% ± 6%)	10 (22% ± 6%)	0.98
During first 36 mo	4	1	3	0.43
Beyond 36 mo	6	8	7	0.83
III. GF with Compliance	6 (15% ± 6%)	3 (8% ± 4%)	7 (15% ± 5%)	0.51
During first 36 mo	3	0	3	0.23
Beyond 36 mo	3	3	4	0.96

- 150 amerikai de novo beteg 8 éves követéssel
- Daclizumab, 16-28 % AA, first transplant
- 10-20% ECD vagy DCD
- ITT, Rapa loading 4 mg, levels 6-10, MMF 2 g/nap, tacrolimus 4-8

Halálozás, eredmények

Outcome	TAC/SRL (n = 50)	TAC/MMF (n = 50)	CSA/SRL (n = 50)	Logrank Test P-Value
I. DWFG	13 (30% ± 7%)	6 (14% ± 5%)	2 (5% ± 3%)	0.01
During first 36 mo	4	4	1	0.38
Beyond 36 mo	9	2	1	0.008
Due to non-cancer causes	7	6	2	0.22
II. Graft loss	24 (45% ± 7%)	16 (34% ± 7%)	14 (29% ± 6%)	0.17
During first 36 mo	9	6	6	0.68
Beyond 36 mo	15	10	8	0.22
III. Any death	17 (34% ± 7%)	7 (15% ± 5%)	3 (6% ± 3%)	0.002
During first 36 mo	5	4	2	0.52
Beyond 36 mo	12	3	1	0.0007
Due to non-cancer causes	11	7	3	0.07

SE, standard error; TAC, Tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; CSA, cyclosporine microemulsion; SRL, Sirolimus.

¹Number of patients with the event (actuarial estimates of failure at 96 mo post-transplant ± SE)

- Magasabb halálozás a tac/srl csoportban elsősorban 36 hónap után és malignitás miatt
- Gyógyszer változtatás 46% vs. 10 %
- GFR magasabb MMF, de éves túlélés hasonló
- Fertőzések, felvételek száma hasonló

Dózis és szintek!

Dózisok: Tac
0,06,-0,1; SRL
0,02-0,042; MMF
1,1-1,3 gm

Szintek: Tac 5,69-7,7;
SRL 5,53-8,39; 1,5-2x
az általunk használt!!!

Drug (mg/kg) ¹	Post-Tx Month	Mean ± SEM (N)			
		TAC/SRL	TAC/MMF	CSA/SRL	P-Value ²
MP	12	0.053 ± 0.002 (47)	0.055 ± 0.002 (43)	0.068 ± 0.008 (46)	0.09
	24	0.052 ± 0.003 (46)	0.050 ± 0.003 (44)	0.058 ± 0.004 (44)	0.22
	36	0.044 ± 0.002 (41)	0.052 ± 0.004 (42)	0.050 ± 0.004 (44)	0.15
	60	0.040 ± 0.003 (27)	0.041 ± 0.003 (25)	0.050 ± 0.004 (30)	0.04
	84	0.038 ± 0.003 (24)	0.041 ± 0.004 (18)	0.049 ± 0.004 (22)	0.08
TAC	12	0.103 ± 0.010 (46)	0.092 ± 0.008 (42)		0.40
	24	0.094 ± 0.010 (43)	0.088 ± 0.007 (43)		0.64
	36	0.081 ± 0.009 (35)	0.081 ± 0.007 (38)		0.97
	60	0.072 ± 0.011 (24)	0.071 ± 0.007 (23)		0.90
	84	0.065 ± 0.009 (19)	0.067 ± 0.008 (16)		0.89
SRL	12	0.042 ± 0.004 (28)		0.035 ± 0.007 (27)	0.34
	24	0.035 ± 0.004 (26)		0.032 ± 0.006 (22)	0.69
	36	0.036 ± 0.004 (24)		0.041 ± 0.007 (20)	0.60
	60	0.036 ± 0.005 (18)		0.040 ± 0.006 (18)	0.60
	84	0.028 ± 0.003 (16)		0.027 ± 0.004 (14)	0.86
MMF	12		1181 ± 88 (40)		
	24		1341 ± 72 (41)		
	36		1237 ± 81 (38)		
	60		1109 ± 89 (23)		
	84		1088 ± 96 (17)		
CSA	12			2.99 ± 0.18 (33)	
	24			2.65 ± 0.16 (29)	
	36			2.50 ± 0.19 (24)	
	60			2.25 ± 0.16 (15)	
	84			2.29 ± 0.22 (13)	

Drug (ng/ml)	Post-Tx Month	Mean ± SEM (N)			
		TAC/SRL	TAC/MMF	CSA/SRL	P-value ¹
TAC	12	7.70 ± 0.41 (46)	8.67 ± 0.61 (42)		0.19
	24	6.88 ± 0.33 (43)	6.99 ± 0.35 (43)		0.82
	36	6.25 ± 0.43 (36)	7.33 ± 0.52 (41)		0.12
	60	6.20 ± 0.50 (25)	7.04 ± 0.81 (24)		0.39
	84	5.69 ± 0.52 (17)	5.58 ± 0.49 (18)		0.88
SRL	12	6.23 ± 0.88 (29)		6.94 ± 0.86 (27)	0.57
	24	6.31 ± 0.59 (26)		7.73 ± 0.83 (21)	0.16
	36	5.53 ± 0.51 (24)		7.69 ± 0.66 (20)	0.01
	60	6.32 ± 0.56 (17)		7.62 ± 0.80 (15)	0.18
	84	8.39 ± 0.77 (16)		6.45 ± 0.67 (13)	0.07
CSA	12			162 ± 9 (31)	
	24			147 ± 6 (29)	
	36			135 ± 7 (24)	
	60			135 ± 17 (16)	
	84			114 ± 10 (12)	

Misinterpretation of Clinical trials on Dialysis Clearance Corrected in...30 years /KLINIKAI VIZSGÁLATOK 30 ÉVIG FÉLREÉRTELMEZVE/

- NCDS: study population, fixed BUN study design, short follow up, insufficient power
- HEMO: as treatment arms were not separated by time “this study demonstrated that merely optimizing effective dialyzer urea clearance (K) without increasing treatment time (t) is not associated with survival benefit”

Treatment Time, Chronic Inflammation, and Hemodynamic Stability: The Overlooked Parameters in Hemodialysis Quantification

Lajos Zsom, Marianna Zsom, Tibor Fulop, Michael F. Flessner

Seminars in Dialysis 2008

- NCDS: “underpowered to examine mortality as an endpoint, in part due to early termination at the time of interim analysis”
- HEMO: subjects in the study were not randomized to various levels of session length... does not constitute a true randomized trial of session length

Shorter dialysis times are associated with higher mortality among incident hemodialysis patients

Steven M. Brunelli, Glenn M. Chertow, Elizabeth D. Ankers, Edmund G. Lowrie and Ravi Thadhani

Kidney International 2010

Dialízis Amerikában: álom és valóság...



Zsom Lajos, Zsom Marianna
Debreceni Nephrológiai Napok
2007

**Minőségi mutatók összehasonlítása
egy amerikai és egy hazai
művесеállomáson**

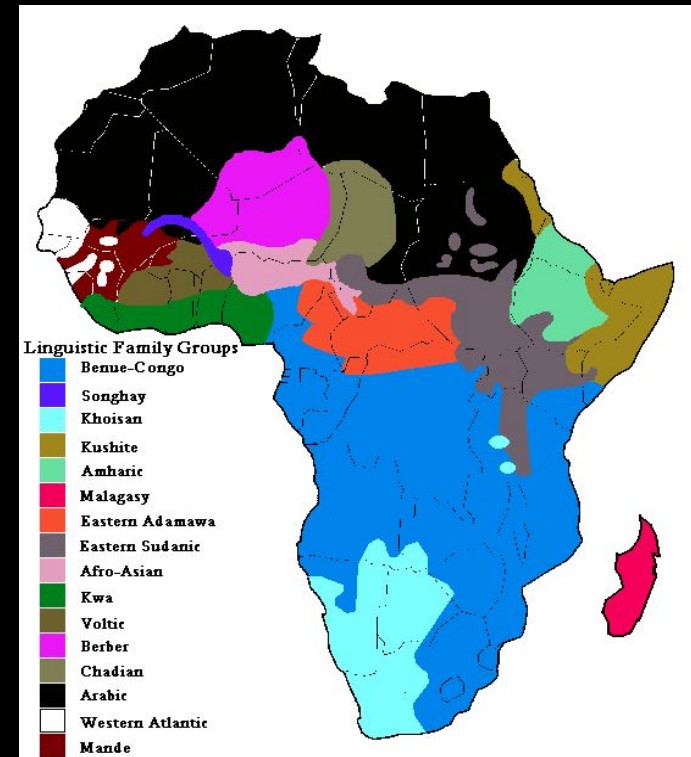
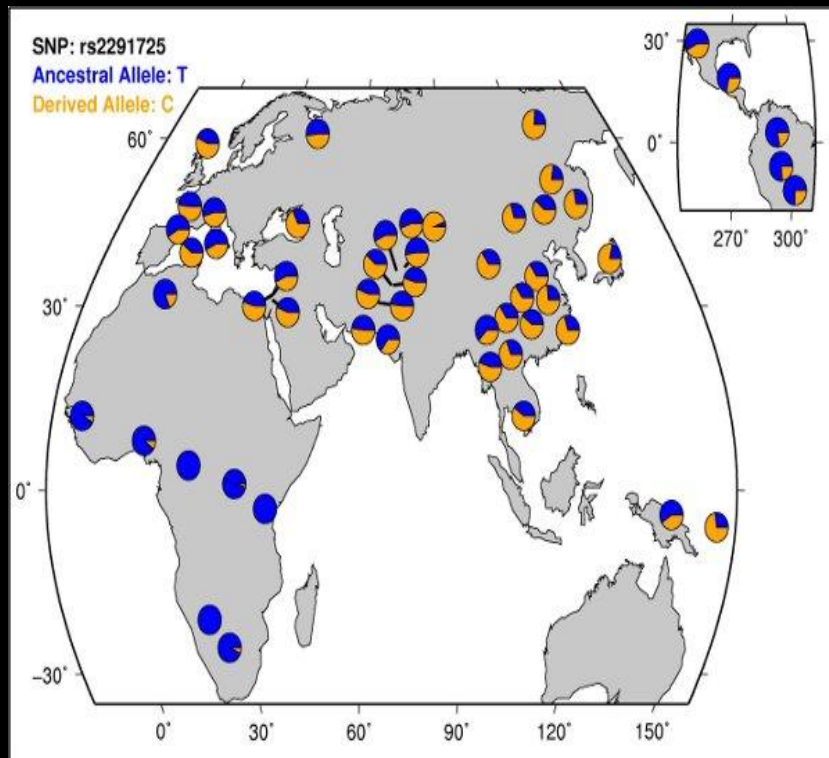
Összefoglalás, konklúzió

1. A jelenlegi minőségi mutatók **nem tárják fel kellőképpen** az amerikai és a magyar műveseállomások közötti különbségeket.
2. A magasfokú központi szervezés (általános protokollok) és a csúcstechnikával, rövidített kezelési idő melletti jó hatásfokú HD nem feltétlenül szolgálja az egyes beteg érdekét **(↑K↓t) ≠ (↓K ↑t)**.
3. **Az amerikai és a magyar műveseállomások különbségei jobban megérthetőek, ha közvetlen megfigyeléssel jellemezzük a két egészségügyi rendszer közötti **strukturális és gondolkodásbeli eltéréseket.****
4. El kellene gondolkodni új minőségi mutatók bevezetéséről, melyek jobban tükrözik a művesekezeléssel szembeni elvárásokat. Gyanítható, hogy ezekkel az új minőségi mutatókkal az amerikai és magyar dialízis fő különbségei könnyebben jellemezhetőek volnának.

Legnagyobb genetikai és nyelvi heterogenitás = Afrika

Ösgének-a genetikai heterogenitás kisebb Afrikán kívül

Nyelvi heterogenitás



Közvetlen megfigyelés: amerikai populáció

- Kisebb genetikai heterogenitás-az USA-ban gyakori szellemesség: Európában nincsenek Afro-AMERIKAIK
- Mind donor, mind recipiens: etnikai különbségek számítanak
- Magas DM arány, BMI magasabb
- Rezisztens RR több, több gyógyszer
- Előnytelenebb dialízis háttér, kevesebb PD
- Magas élődonoros arány
- Magas PRA-deszenzitizáció, ABO inkompatibilitás
- Több ECD, DCD, magas CIT, de több pumpa
- Bizonyos malignitások gyakoribbak: colon, MM

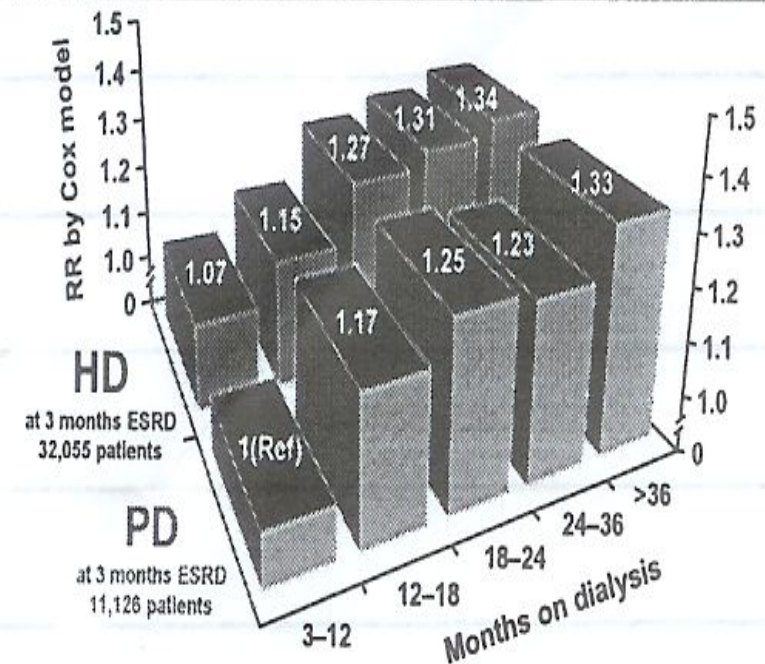
A transzplantált betegek halálozását és a graft túlélését befolyásolja a művesekezelés előzetes időtartama /FŐLEG Amerikában, ahol hamburger dialízis van/

Művesekezelés tartama a transzplantáció előtt (években)

□	<u>Pre-emptiv (0)</u>	
0.75 (0.70-0.81) <.0001	Graft Survival Risk	
0.78 (0.72-0.85) <.0001	Death Censored	
0.68 (0.61-0.76) <.0001	Halálozás	
□	<u>1-<2</u>	
1.09 (1.04-1.14) 0.0002	Graft Survival	
1.01 (0.96-1.07)	Death Censored	
1.22 (1.14-1.30) <.0001	Halálozás	
□	<u>2-<3</u>	
1.11 (1.06-1.17) <.0001	Graft Survival	
0.99 (0.93-1.06)	Death Censored	
1.32 (1.23-1.42) <.0001	Halálozás	
□	<u>3+</u>	
1.16 (1.10-1.22) <.0001	Graft Survival	
0.97 (0.92-1.04) 0.42	Death Censored	
1.49 (1.39-1.59) <.0001	Halálozás	

USRDS Annual Report 2002


Relative risk by Cox proportional hazard model for death-censored graft loss



Meler-Kriesche HU, et al. Am J Transplant 2001;1(Suppl. 1):164 (Abstract 116)

First Transcontinental Kidney Transplantation Chain



 = Kidney removed and flown to transplant recipient

Közvetlen megfigyelés: amerikai gyógyszerelés

- Általában több indukció, javarészt thymoglobulin
- MMF dózisok magasak: 2-3 gramm per nap-ha alacsonyabb, több kilökődés
- Tendencia: több szteroid fenntartó dózisban
- Magasabb mTor dózisok, mTor ritka
- 24 órás tacrolimus ritka
- Everolimus alig, vagy nincs
- Belatacept néhány programban elérhető

Hipotetikus európai populáció

- magas ECD, nincs DCD
- Indukciós terápia rizikó score alapján: thymo cadaver, Simulect élő
- De novo protocol: Szteroid, MMF vagy MPA-EC, tacrolimus
- Kezdeti MMF dózis 2 gm per nap vagy MPA-EC 1440 mg per nap, tacrolimus szint 6-10, majd 5-8, szteroid 2-4 mg per nap

Hipotetikus európai populáció 2

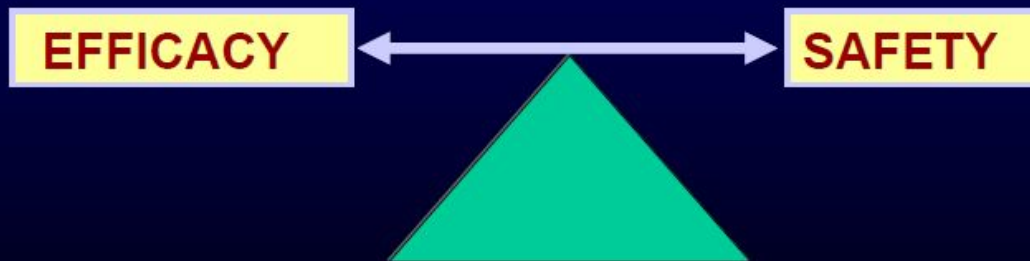
- MMF dózis redukció vagy mTor konverzió legalább 33 % /ebből mTor 21%/ 1 éven belül
- Mtor konverzió: 80% leukopénia miatt, 20 % gastrointestinális mellékhatások miatt, 20 % egyéb ok
- mTor konverzió mellékhatások nélkül jól tolerált 89% és alacsonyabb szinten /3-7/ hatékony, halálozás minimális
- Gyógyszerszint: kombinált mTor és tacrolimus kezdetben 10, majd 7 rizikószint szerint individualizálva, arány fokozatosan és individualizálva növekszik- az amerikainál alacsonyabb dózisok, jobban tolerálva
- Megfontolandó: a nagy amerikai tanulmányok alkalmazhatósága Közép Európában

Immunosuppresszív gyógyszerelés-a hatások és mellékhatások között navigálunk

Immunosuppressive Therapy

- Cellular response
- Humoral response

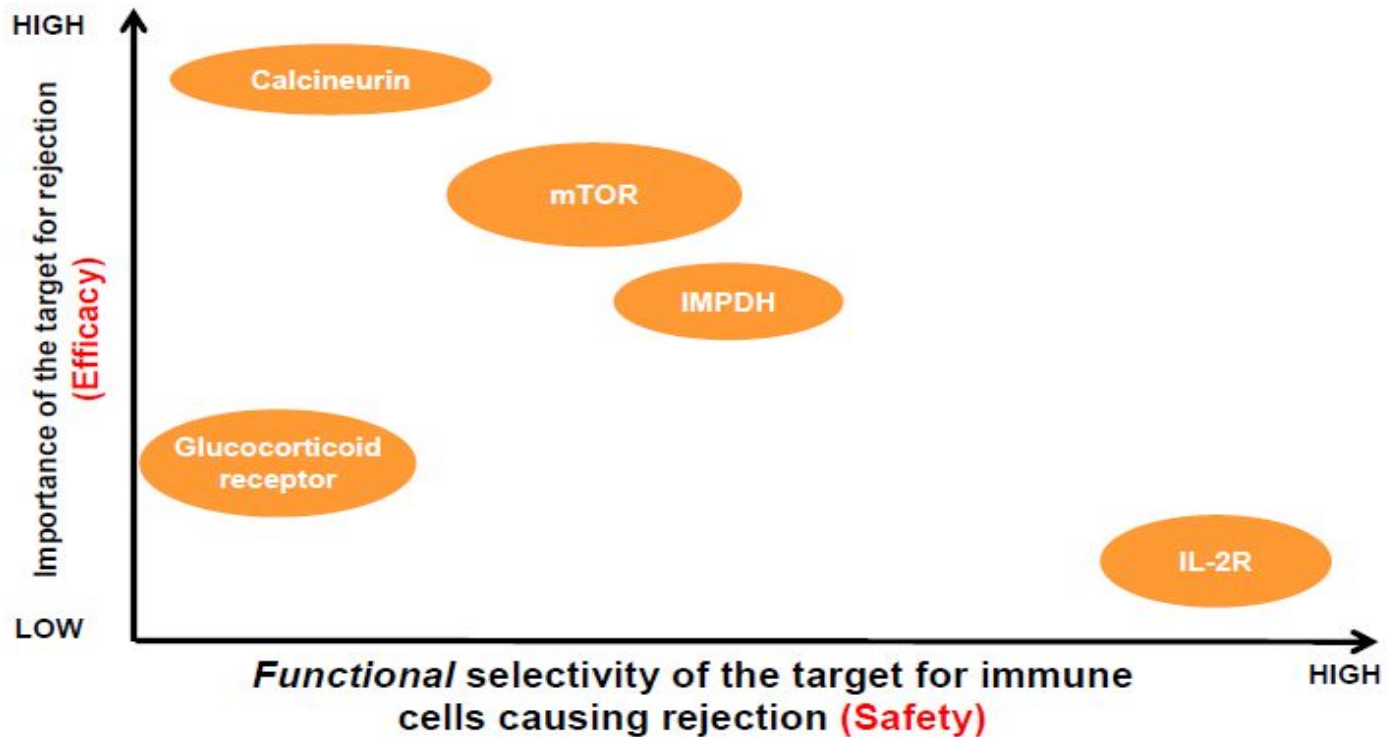
- Nephrotoxicity
- Cardiovascular RF
- Cancer
- Opportunistic Infections

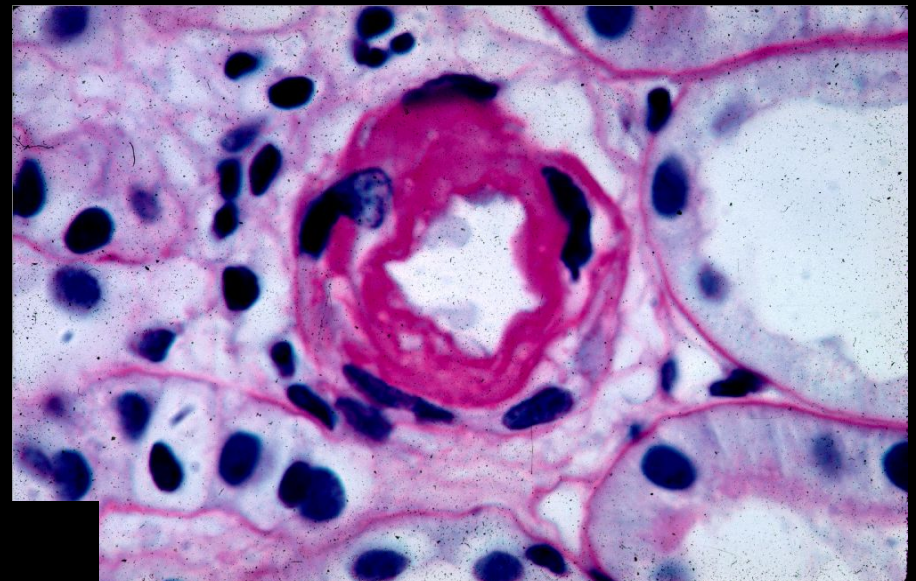
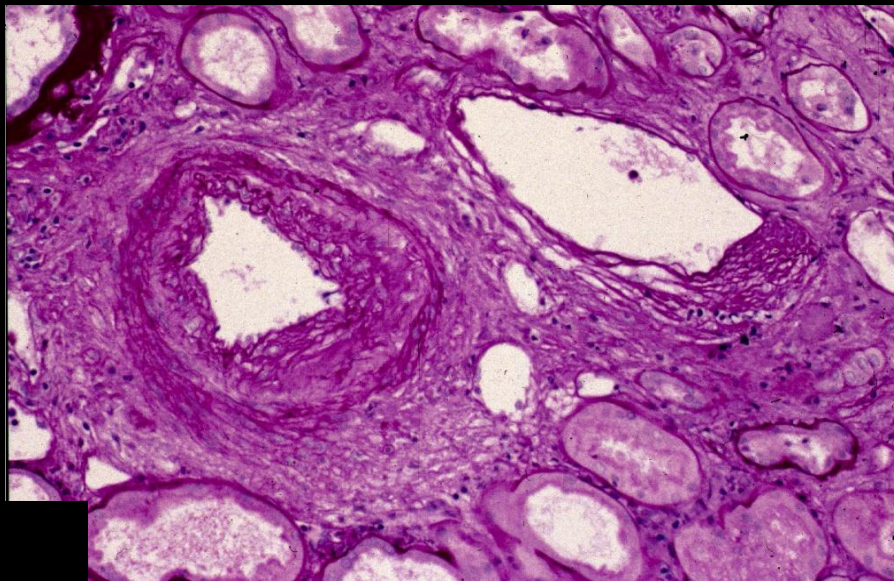
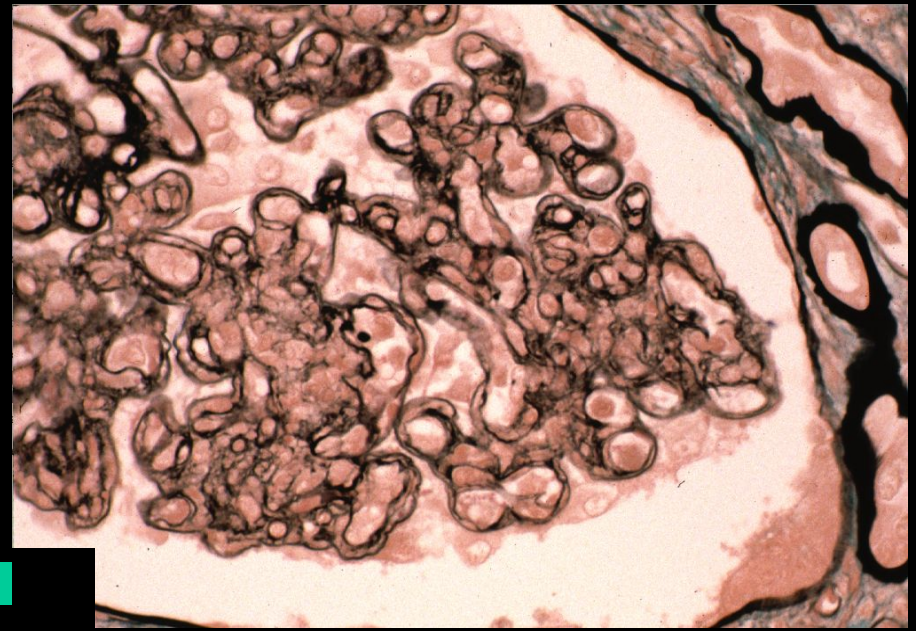
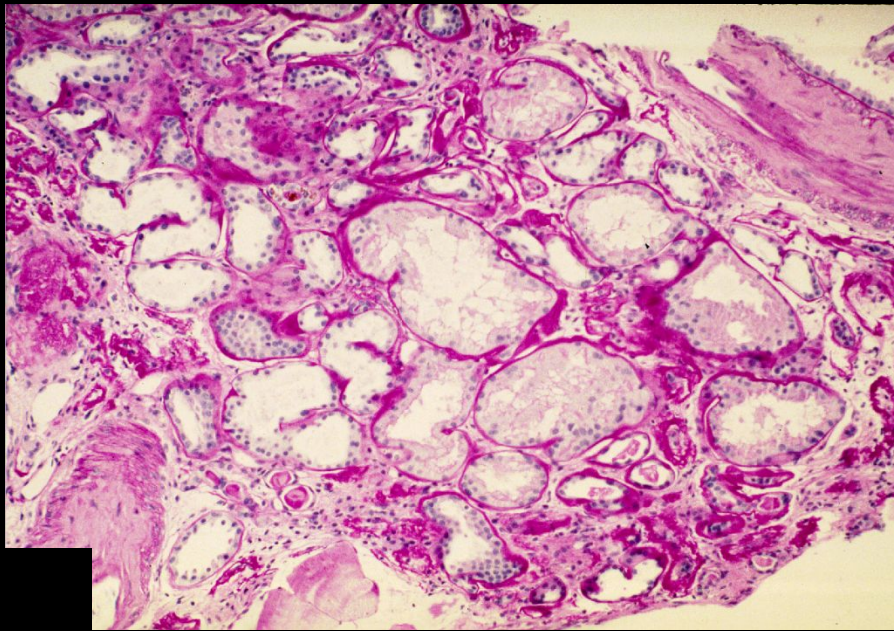


LONG-TERM RESULTS ON RENAL TRANSPLANTATION

Modell: hatékonyság: y, biztonság x

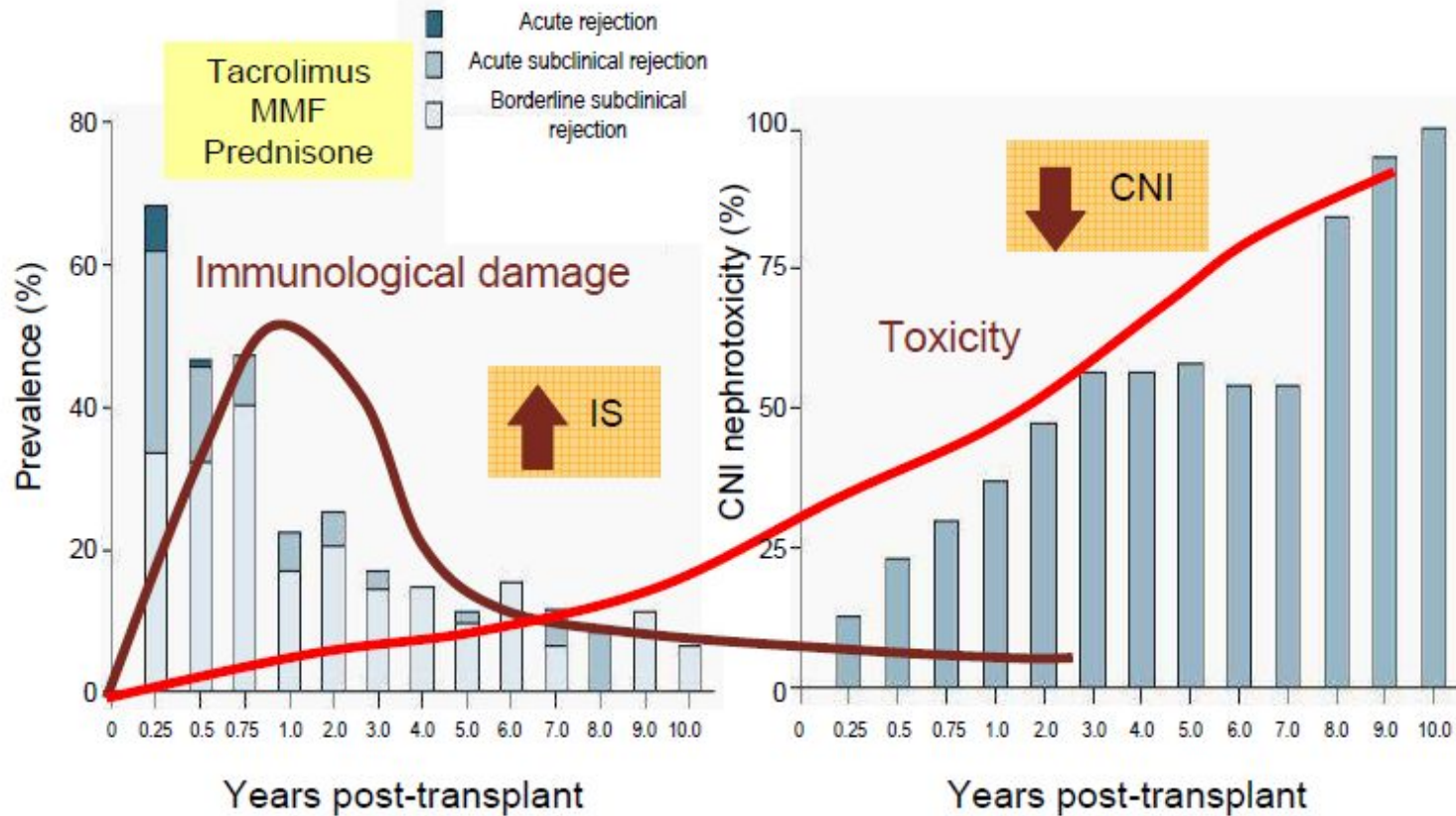
Targets of Approved Immunosuppressants in Transplantation





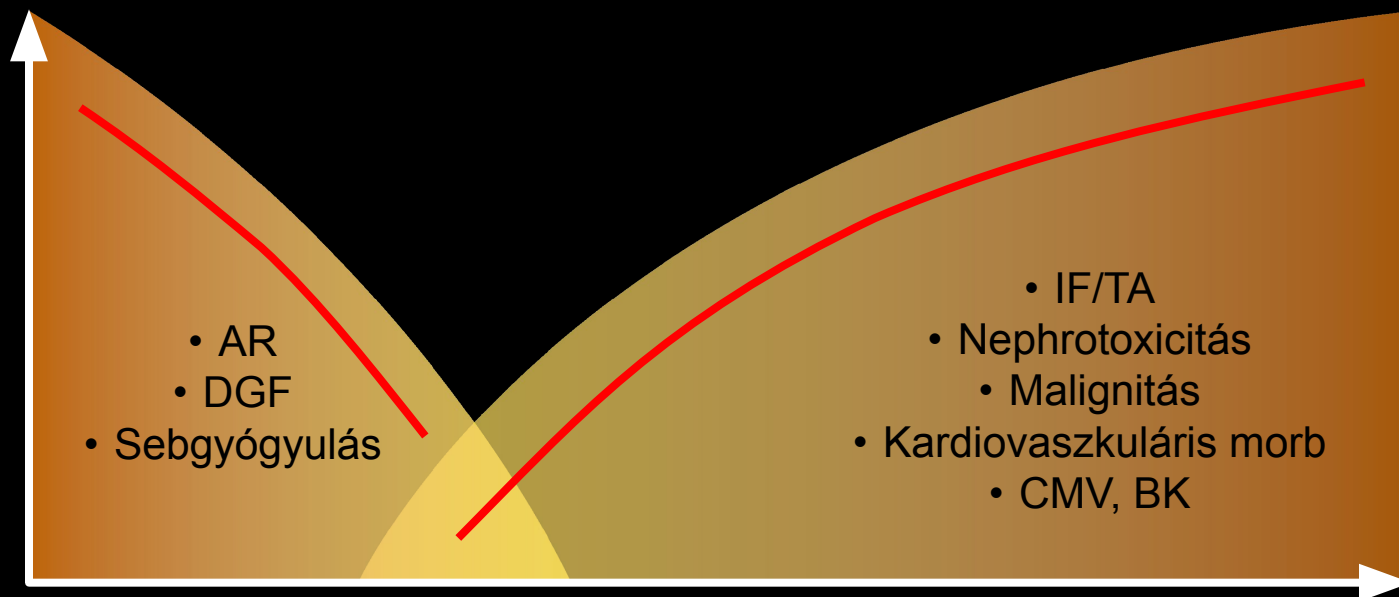
A Krónikus allograft nephropathia szövettana: A. Tubuláris atrophia / interstitial fibrosis; B. Transplant glomerulopáthia; C. Fibrózus intima megvastagodás; D. Arterioláris hyalinosis (Womer and Sayegh 2005)

Symphony-t megelőző években kialakult modell: korai immun sérülés és később a ráadódó kumulatív CNI toxicitás a fő etiológia



Nankivell BJ et al. N Engl J Med 2003; 349: 2326-33

Adódik a stratégia: eleinte az immun sérülés legyen a fő szempont, aztán a toxicitás és a beteg túlélés

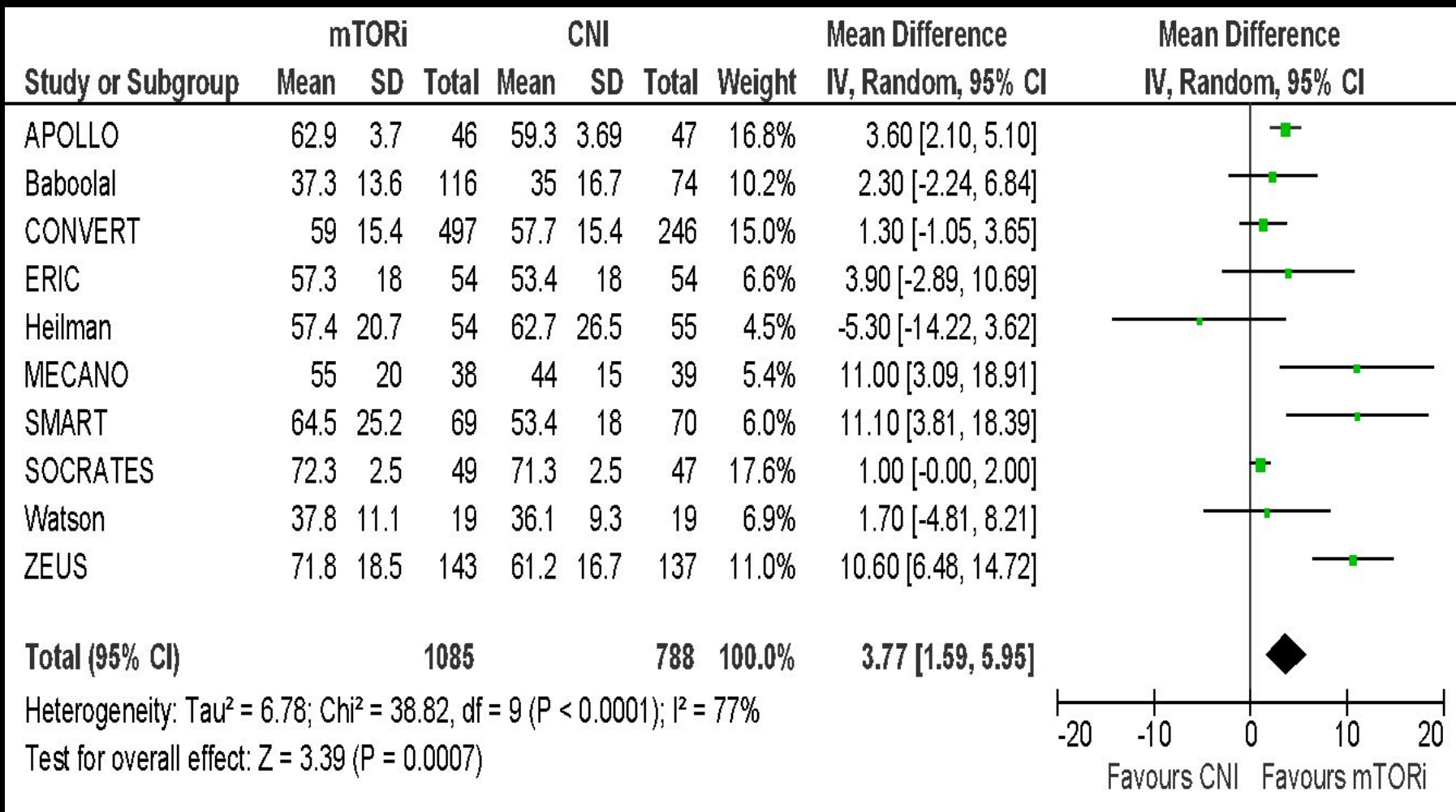


Hatásos kombináció, CNI és indukció



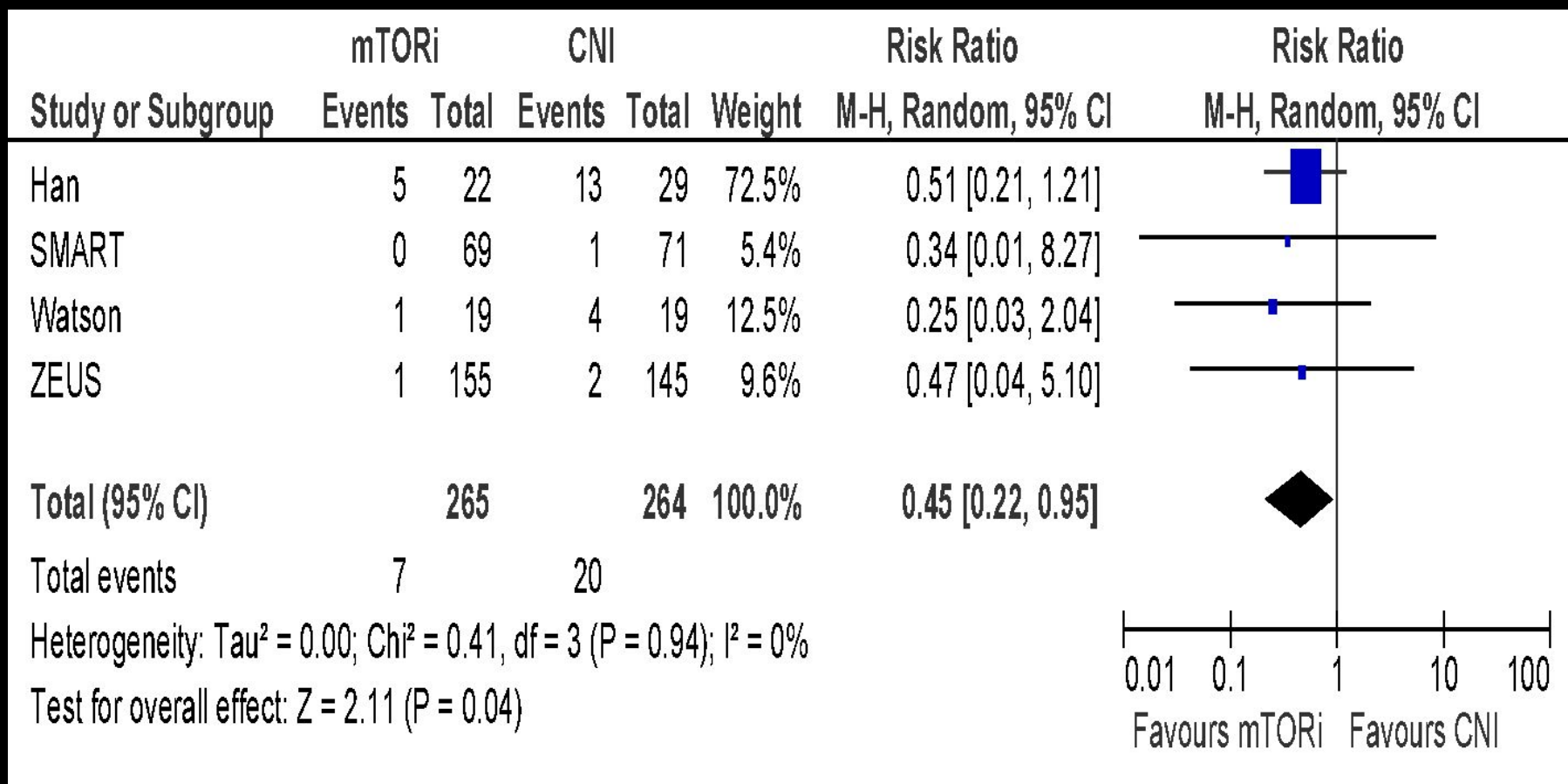
CNI csökkentés vagy elhagyás

Meta-analysis: mTOR inhibitor konverziós tanulmányok- GFR 12 hónapnál (ITT)



Meta-analysis: mTOR inhibitor konverziós tanulmányok

Graftvesztés 5 évvel a konverzió után



Emlékezzünk: mi a Krónikus veseelégtelenség alapdefiníciója?

Definíció:

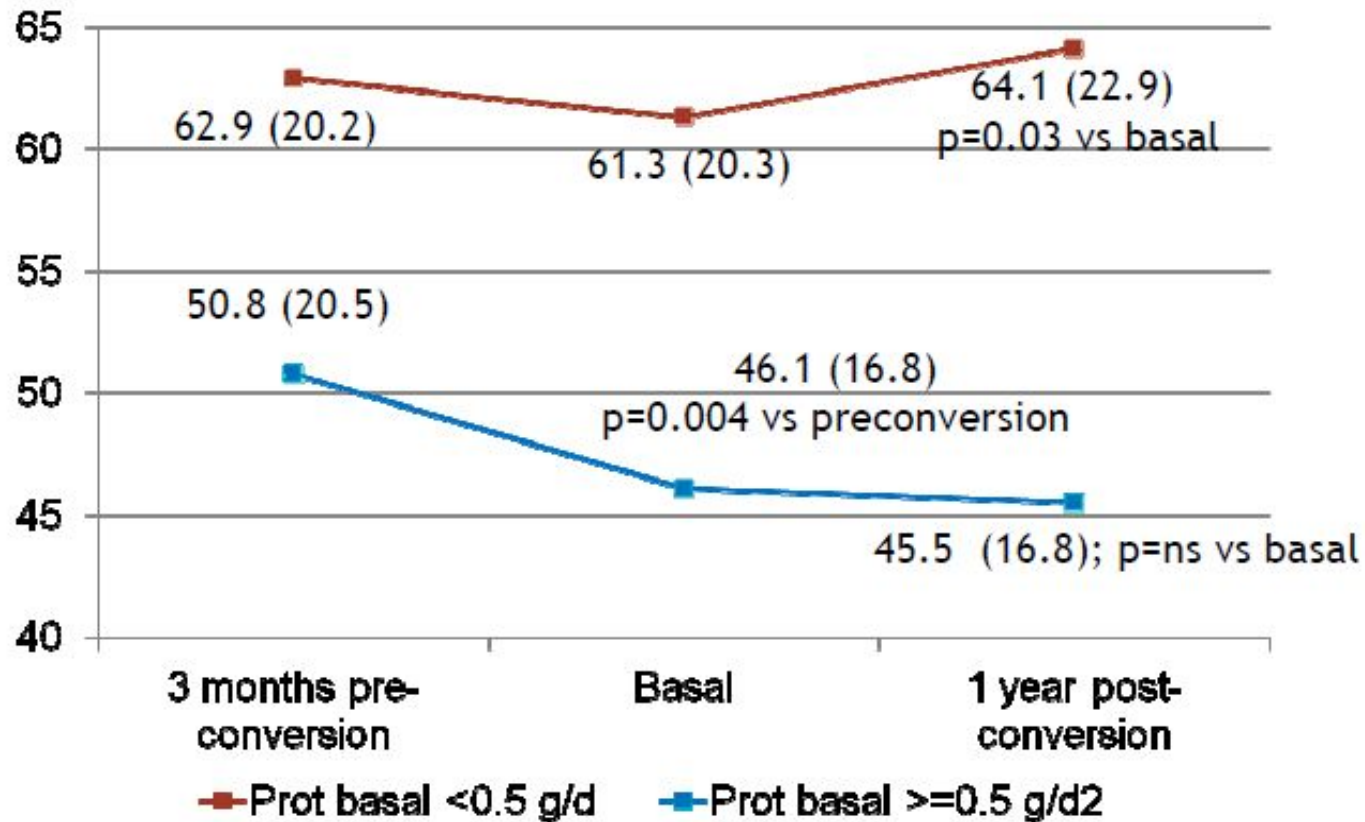
Krónikus veseelégtelenség = $\text{GFR} < 60$
 ml/min/1.73 m^2 vagy persistens
albuminuria*

(Nefrológus: aki szereti és túlértékeli a számokat.....)

Proteinuria: jelentőség, szűrés

- A krónikus veseelégtelenség bármely formájában lényeges és quantifikálható renális és kardiovaszkuláris prediktor
- Rekurrens , vagy de novo GN korai jele lehet
- Hemodynamikai okok, toxicitás: a differenciál diagnózisban fontos szerepe lehet
- CAHR- az AMR korai tünete, esetleg DSA-val együtt

Proteinuria-GFR jobban megmarad, ha proteinuria kevés



Az egyik leggyakoribb metafóra a nefrológiában...



A CAN/IFTA kezelése *avagy* a Jó, a rossz és a csúf

- Mi az egyes patológiai mechanizmusok relatív szerepe: AMR, toxicitás, metabolikus, hemodynamikai?
- Szinte világháborús hangulat: CNI toxicitás létezik, releváns?.....még az elnevezésen is veszekednek....
- Ha AMR a fő probléma, akkor a CNI jó; ha a toxicitás, akkor rossz, ha metabolikus-hemodynamikai, akkor csúf...
- Nézzük az adatokat...

Humorális alloimmunitás mint a graftvesztés fontos komponense

Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure

Einecke et al AJT

2009;9:2520-2531

Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure

Gaston et al Transplantation

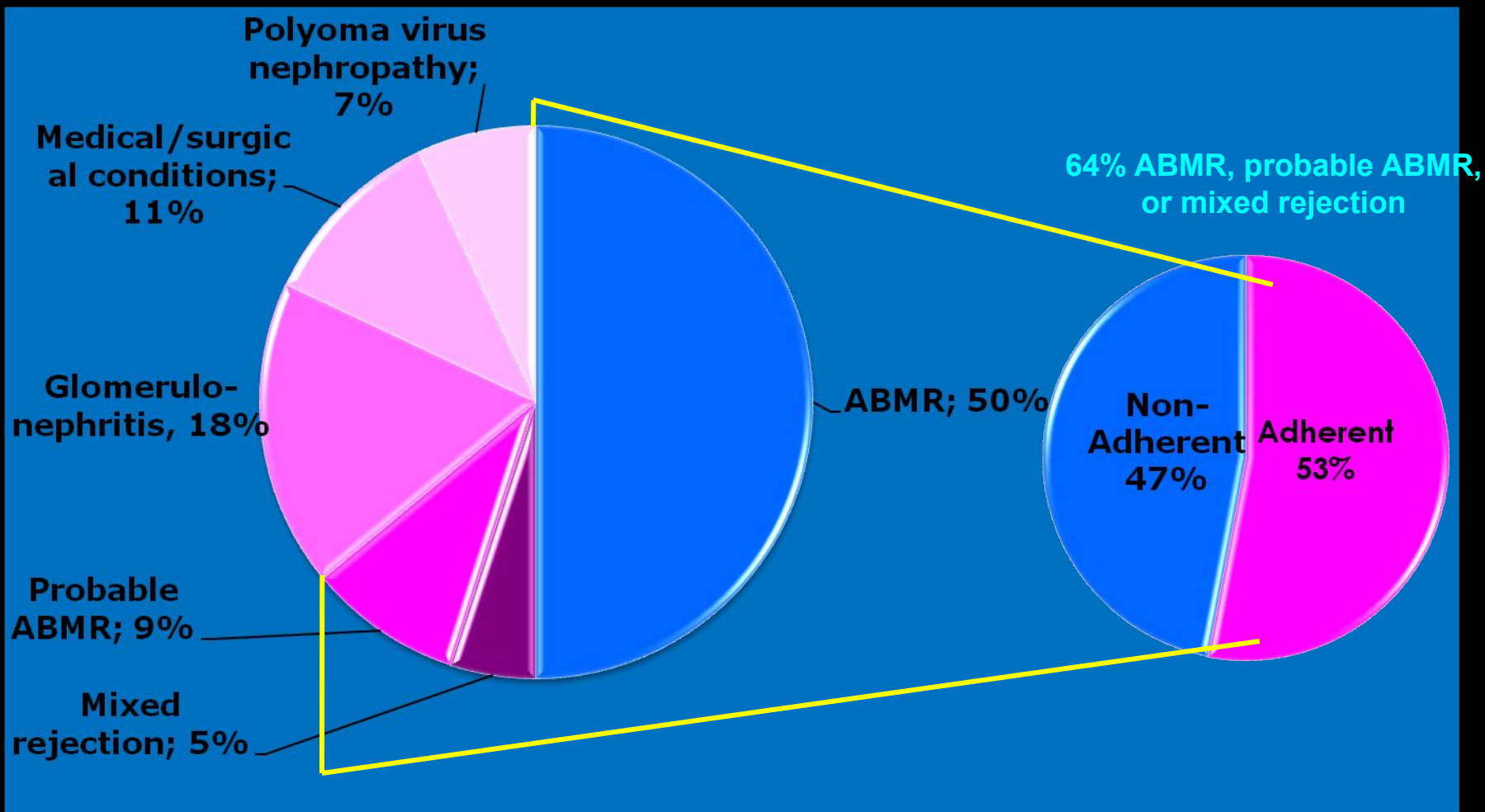
2010;90:68-74

Pathological and clinical characterization of the troubled transplant: Data from the DeKAF study

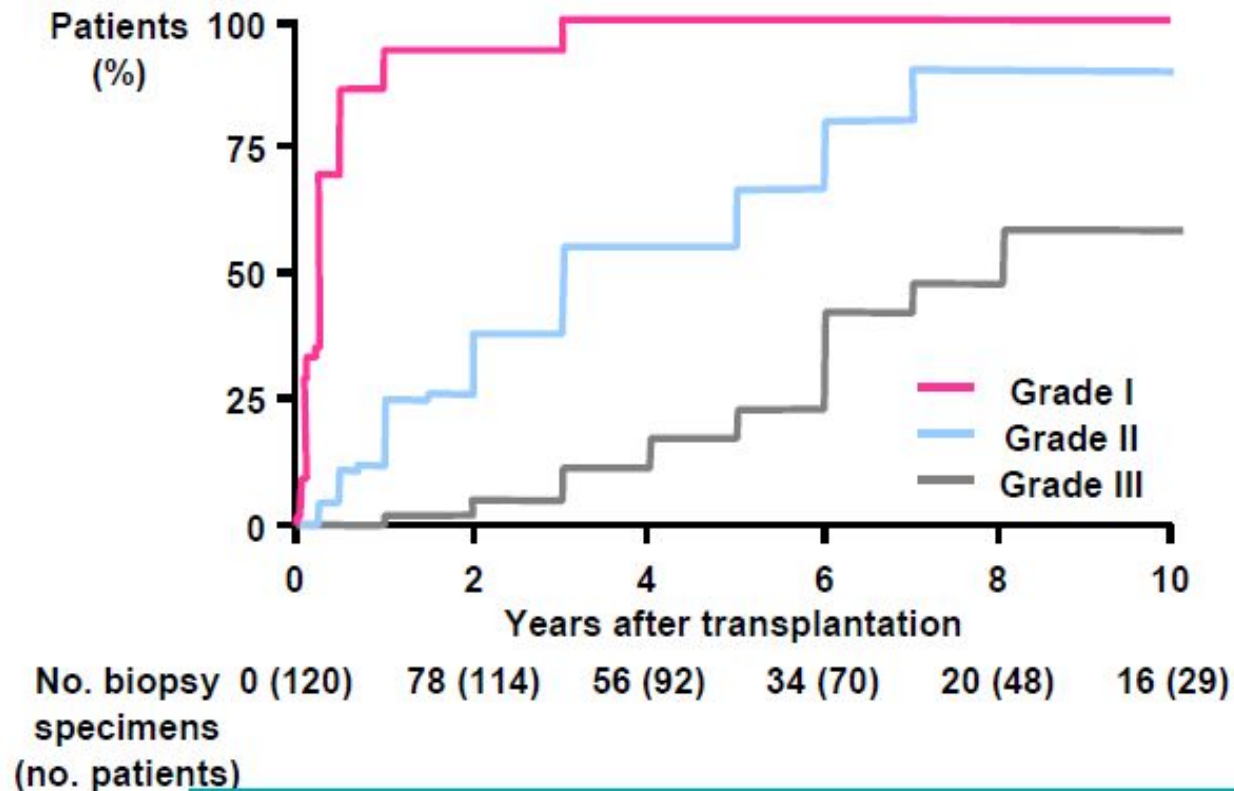
Gourishankar et al AJT

2010;10:324-330

Amerikai tanulmány-klinikai probléma miatti biopsziák eredményei: a graftvesztés okai avagy ADHERENCE!!!



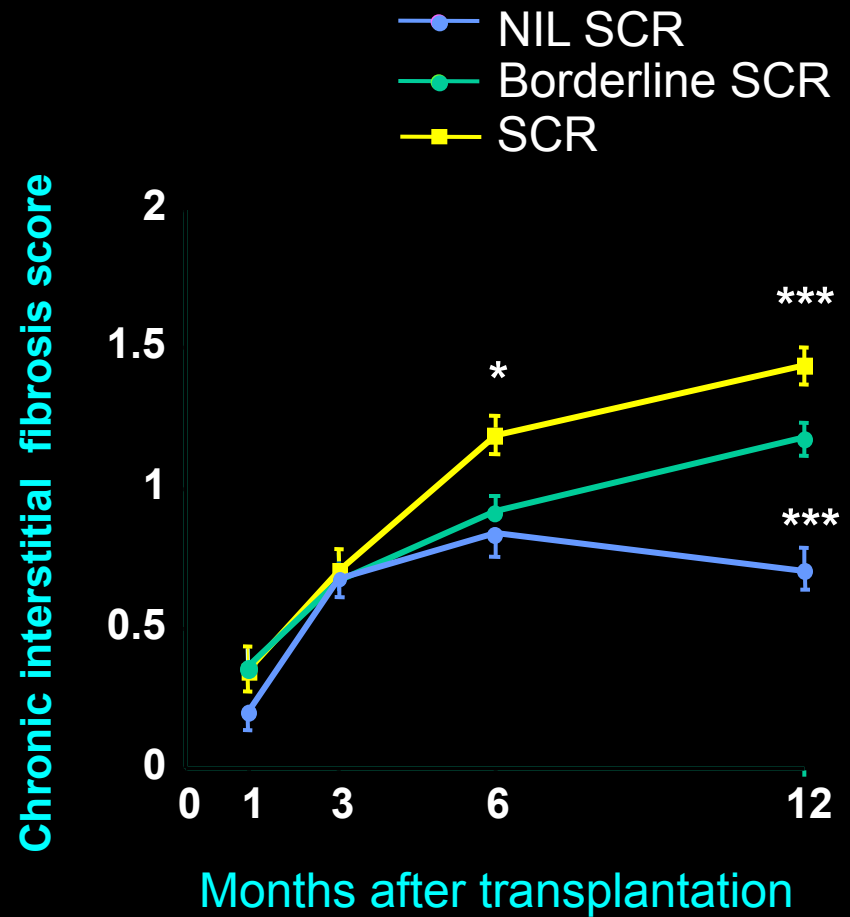
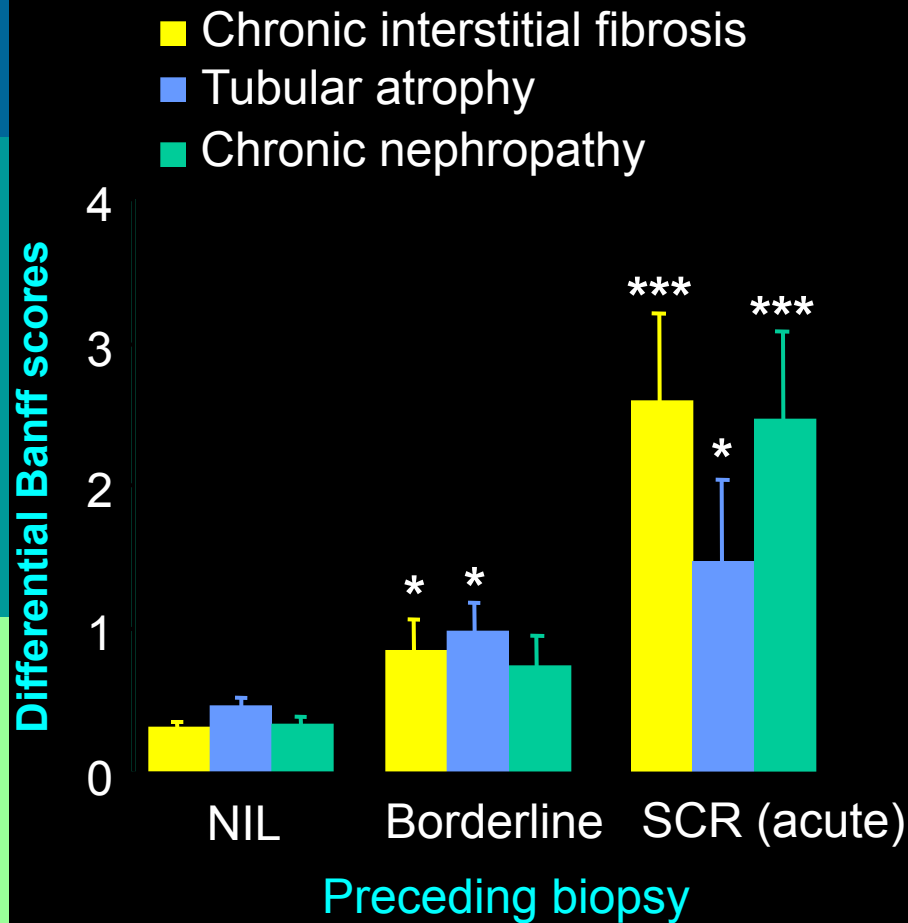
Ez a probléma ráadásul hamar megjelenik....



~ 90% of patients have CAN grade I in Year 1

CAN, chronic allograft nephropathy;
IFTA, interstitial fibrosis and tubular atrophy

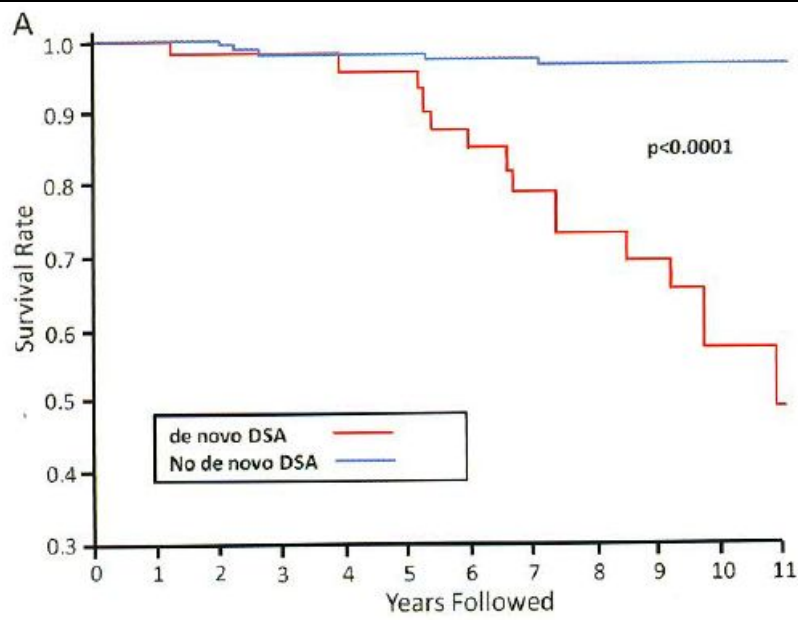
...és e mögött talán részben már korán szubklinikus kilökődés állhat (SCR)



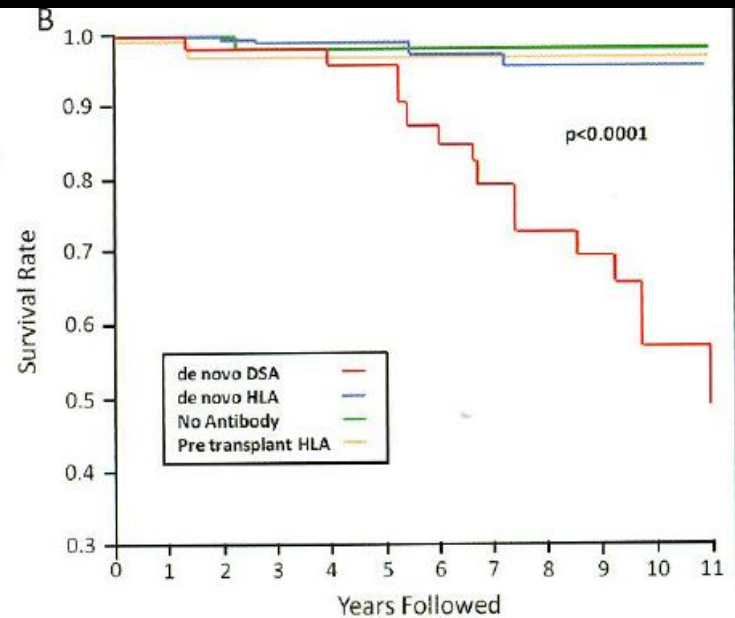
DSA hatása a graft túlélésre: nem szenzitizált recipiensek 4-5 éves követés

Wiebe, et al. *AJT* 2012;12:1157-1167

- **47/315 (15%) non-szenzitizált vesetranszplant recipiensekben kialakult dn DSA 4.6 ± 3 évvel a beültetés után**
- **AMR asszociált és súlyosbodó szövettani kép graft -funkcióvesztés nélkül is megjelenhet DSA jelenléte mellett**

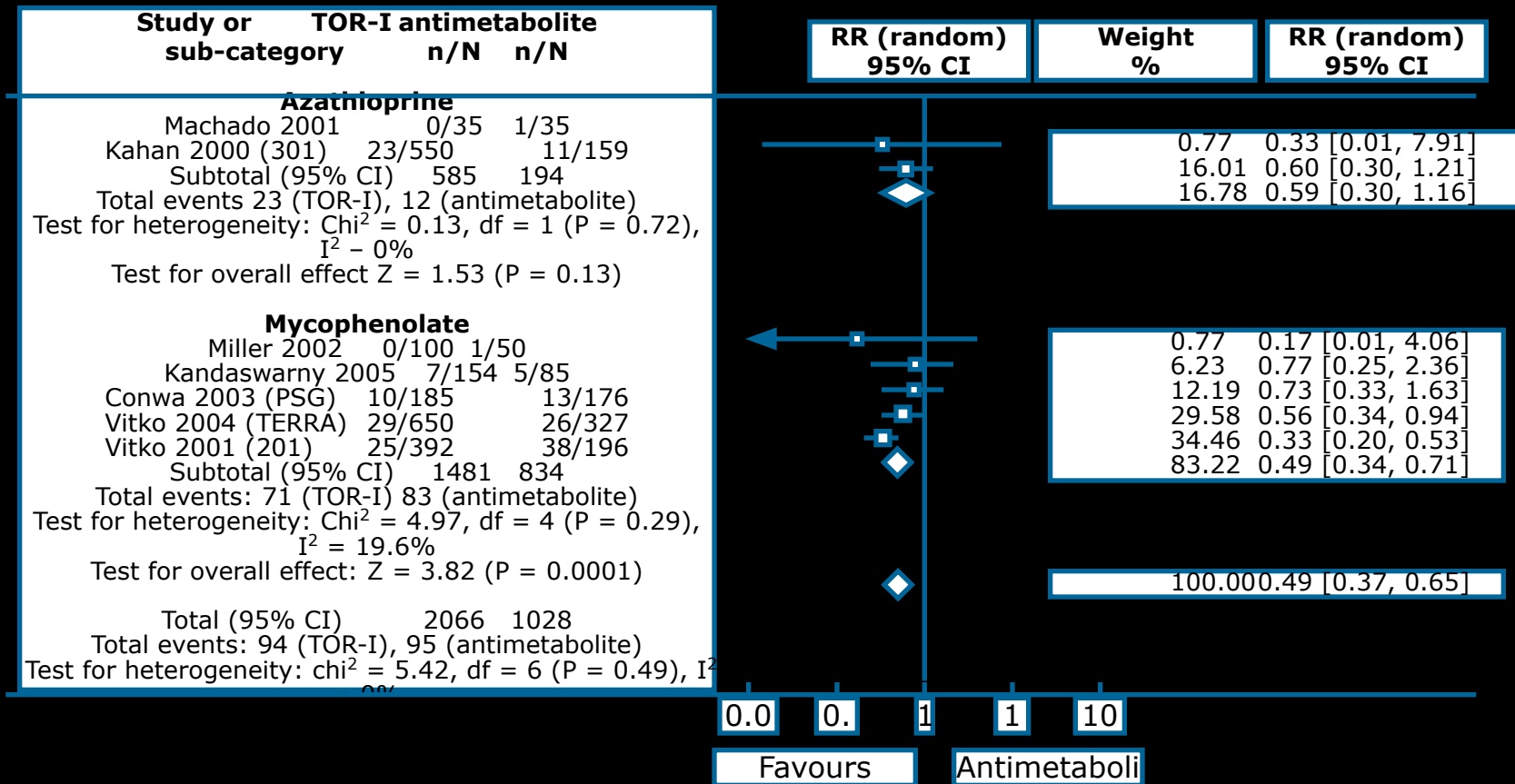


(A) The graft survival of patients with *de novo* donor-specific antibodies (dnDSA) versus those without.

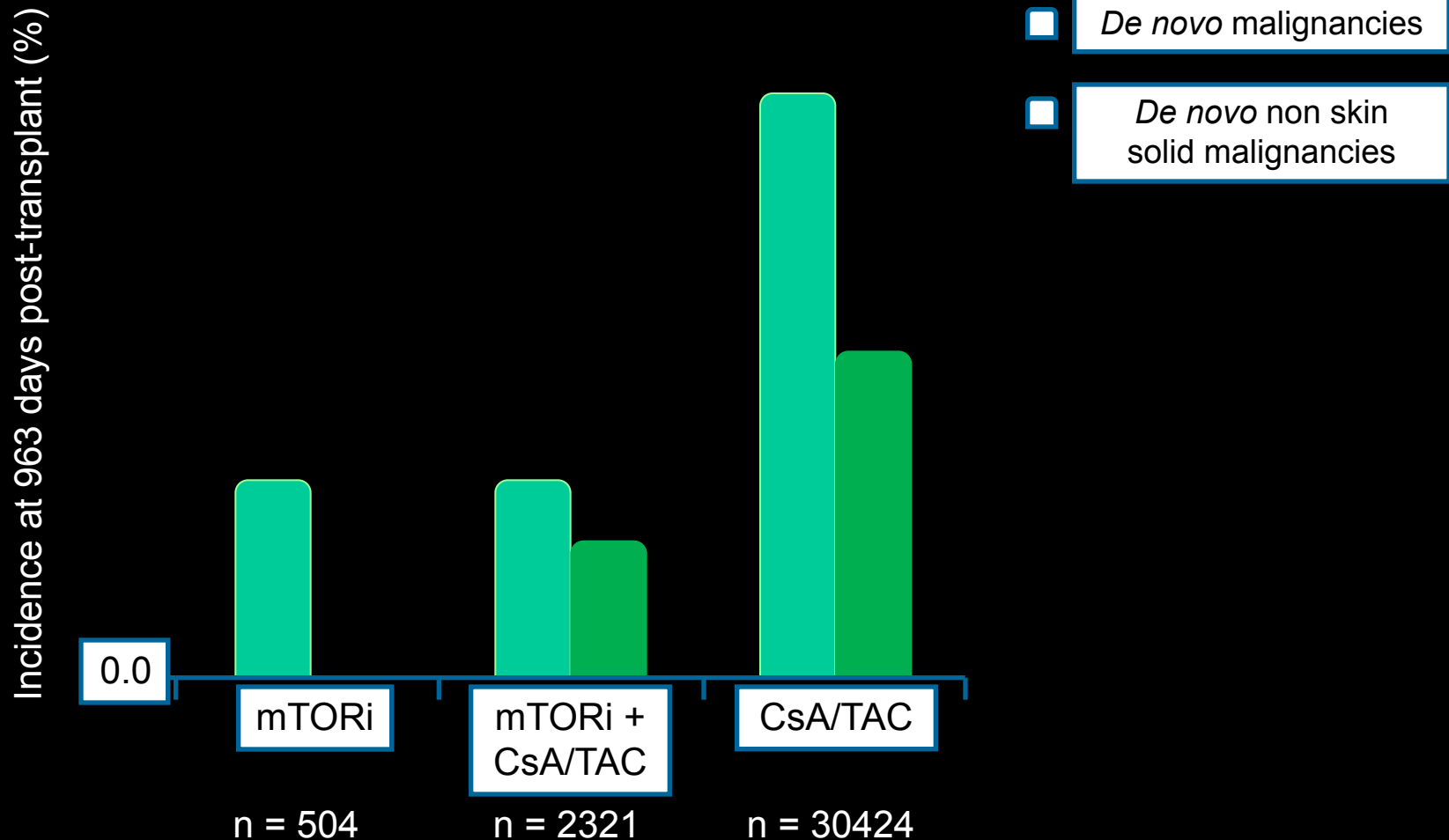


(B) The graft survival of pre-transplant human leukocyte antigen (HLA) antibodies, post-transplant *de novo* HLA antibodies, or no antibodies compared to patients with dnDSA.

Meta-analysis: CMV fertőzés rizikó mTOR-inhibitor vs. anti-metabolit



mTOR inhibitorok használata csökkenti a malignus tumorok kockázatát



Hogyan rakjuk mindezt össze?

- Mi a *jó de novo*?
- Mire váltsunk: mikor és hogyan?
- Milyen dózisok?
- Milyen szempontok?
- A megoldás kezdete: felejtsük el a „válasszuk ki a legjobbat”
- Megoldás 1: más populáció-gyógyszer metabolizmus, mellékhatások, rizikóprofil
- Megoldás 2: az egyéni rizikó tudatos és alapos felmérése, avagy.....szubjektív globális felmérés /utánozzuk a dietetikusokat/

Ami van: armamentárium

- Indukciós terápia igen/nem, ATG, IL-2R blokkoló
- Szteroid kezdeti dózis és fenntartó dózis
- 3 gyógyszer-család permutációi ezek:
 - CNI+MMF
 - CNI+mTor
 - MMF+ mTor
- Ami lesz majd: Belatacept

Individualizáció szempontjai- *ab ovo*

- Immunológiai rizikó: donor ECD, DCD, DSA, ABO inkompatibilis, CIT
- Immunológiai rizikó: recipiens PRA, DR egyezés, A, B egyezés, élő vs. cadaver
- Eredeti vesebetegség, metabolikus mismatch, proteinuria rizikó

Individualizáció szempontjai-post tx

- Immunológia surveillance:
 - DSA, proteinuria, RR, GFR, protokoll biopszia
- Nephrotoxicitás surveillance:
 - GFR, RR, klinikai probléma miatti biopszia
- Mellékhatások felmérése, CMV, BK, malignitás

Magas immunológiai rizikó, proteinuria rizikó

- Indukció, szteroid fenntartó dózis, CNI csökkentés csak későn, elimináció csak kifejezett nephrotoxicitás esetén
- CNI mellett vagy MMF, vagy mTor-utóbbi arányának esetleges fokozatos növelésével, ha nincs proteinuria
- DSA surveillance, esetleg protokoll biopszia
- Eredeti vesebetegség proteinuriás, vagy metabolikus mismatch-CNI legyen a protokoll része, ha tolerált

Nem-magas immunológiai rizikó

- Nincs indukció, szteroid visszavonva, kezdeti immunoszuppresszió CNI+MMF vagy CNI+mTor,
- CNI minimalizáció lehetséges főleg mTor esetén: aránycsökkentéssel is, esetleg teljes konverzió
- DSA, proteinuria surveillance: kreatinin emelkedik ezek nélkül= lehetséges CNI toxicitás, biopszia: MMF+ mTor
- Mellékhatás dóziscsökkentéssel nem megnyugtatóan megoldható: alternatív másik kettő kombinációja
- Compliance esetleg javítható: mellékhatás, dózis
- Malignitás, BKV, magas CMV rizikó= mTor

Konklúzió 1

- A feladat nem az, hogy szakértői testületek útmutatói szerint, messze lakó populációban elvégzett klinikai vizsgálatok alapján kiválasszuk a legjobb kombinációt, hanem
 - a vizsgálatbeli és az általunk kezelt populáció összevetése: rizikó, mellékhatás
 - egyéni szintű szubjektív globális felmérés
 - létező armamentárium pragmatikus használata: kombinációs permutációk optimális felhasználása

Konklúzió 2

- Rizikófelmérés része: surveillance, mely a DSA, proteinuria, malignitás és virális rizikót is folyamatosan követi
- Navigálni a mellékhatások között: dóziscsökkentés, ha nem megy, alternatív kombinációk
- Precíziós munka: a transzplantációs nefrológiában globális nefrológiai szemlélet, integratív látásmód szükséges