

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВЕРОЛИМУСА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ким И.Г.

ФНЦТИО им. ак. В.И.Шумакова МЗ России, Москва

**IX Конференция РДО, Санкт-Петербург,
16 сентября 2015г.**

Динамика ранних результатов трансплантации почки (ТП)

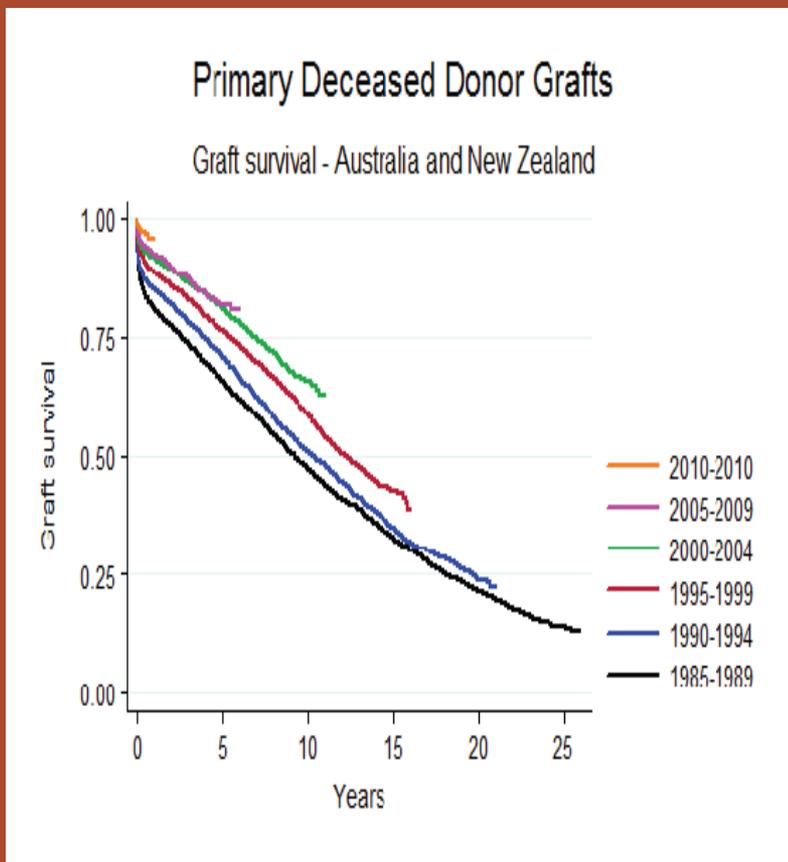


ATG-антиtimoцитарный глобулин; CsA-циклоспорин; EVR-эверолимус; MMF-микофенолата мофетил.

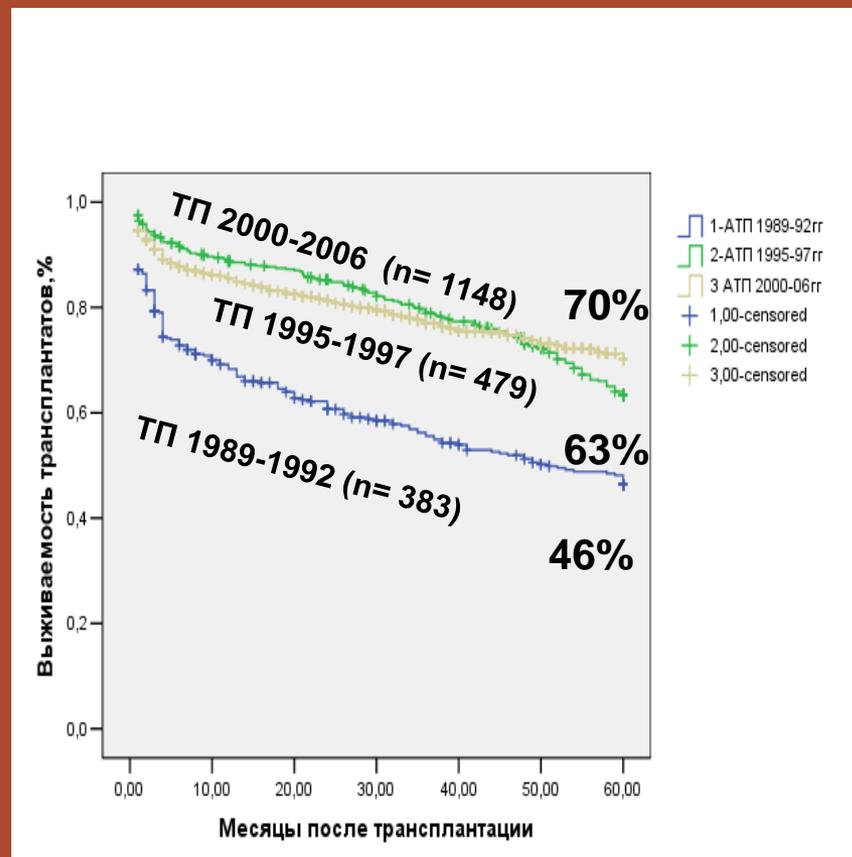
1. Morris PJ. *N Engl J Med.* 2004;351:2678-2680; 2. Sayegh MH, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2761-2766;

3. Khurana A, Brennan D. Current concepts of immunosuppression and side effects in *Pathology of Solid Organ Transplantation*; 2011,11.

Отдаленные результаты ТП



ANZDATA REGISTRY 2011



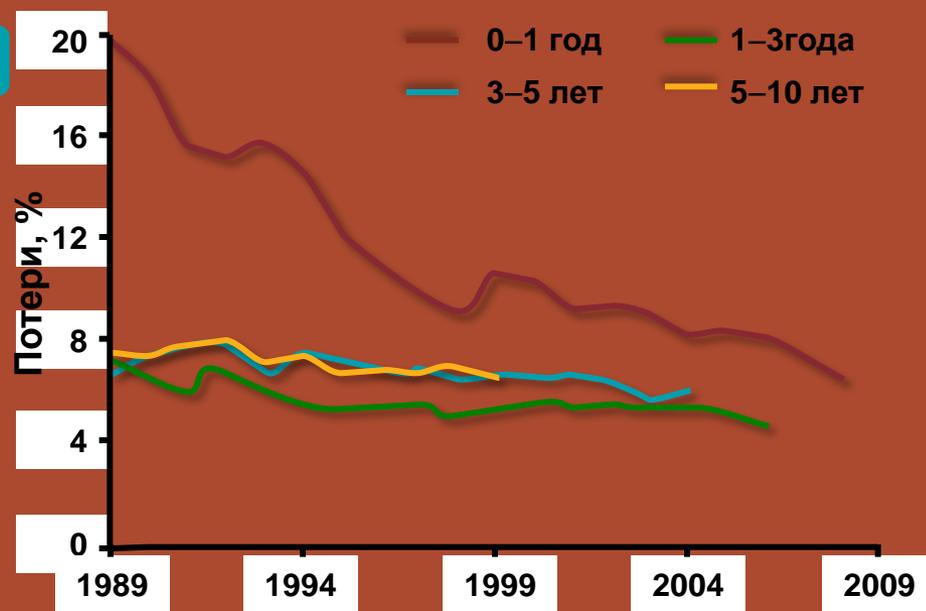
ФНЦТИО им. ак. В.И.Шумакова, 2009

... Отдаленные результаты трансплантата почки

Кумулятивный период полу жизни трансплантата по Kaplan–Meier в зависимости от года трансплантации^a
(n=142,198)¹



Потери трансплантата трупной почки (n=164,480)²



Адаптировано из Lodhi SA, Meier-Kriesche HU. Kidney allograft survival: the long and short of it. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(1):15–17, с разрешения Oxford University Press.

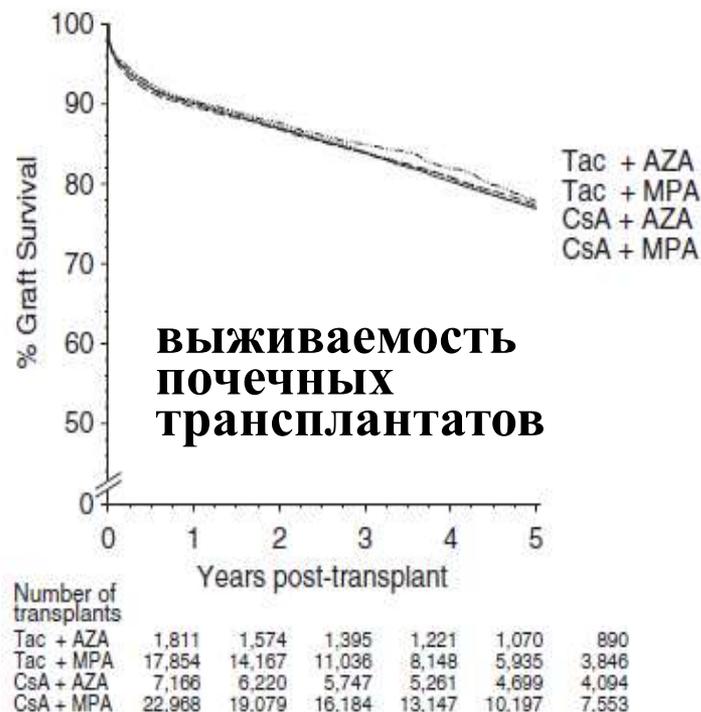
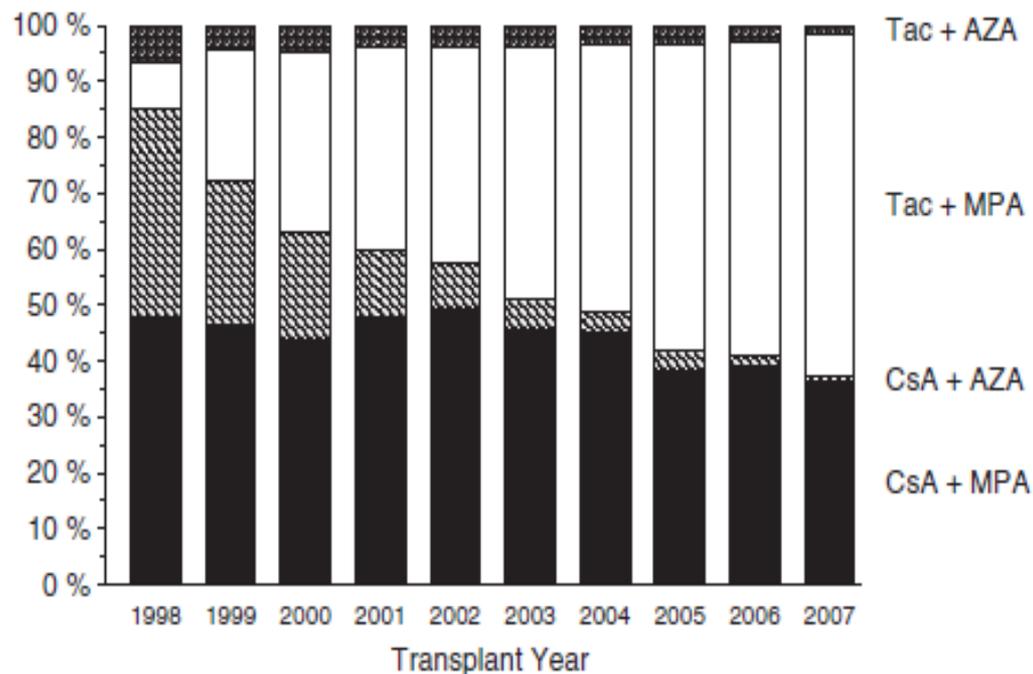
Данные США

^a1я трансплантация трупной почки 1989–2000.

1. Lamb KE, et al. *Am J Transplant*. 2011;11:450–462; 2. Lodhi SA, Meier-Kriesche HU. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:15–17.

Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes After Kidney Transplantation

Gerhard Opelz, and Bernd Döhler; for the Collaborative Transplant Study



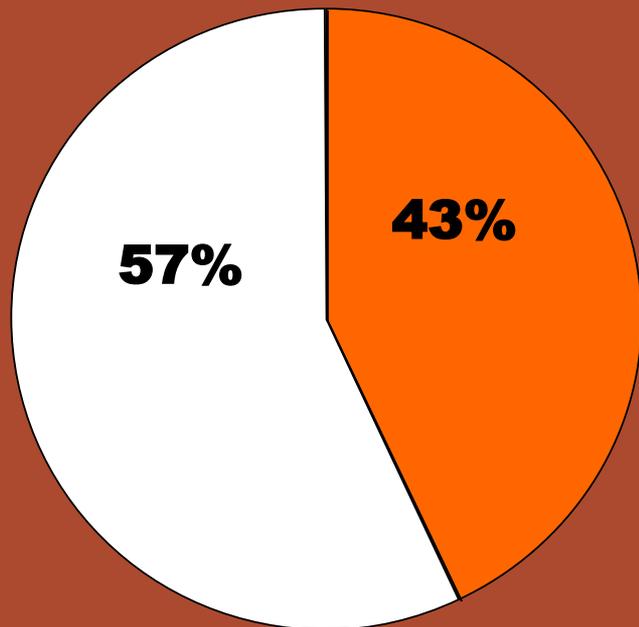
Динамика режимов иммуносупрессии в мире

51.303 реципиента,

(Transplantation 2009;87: 795-802)

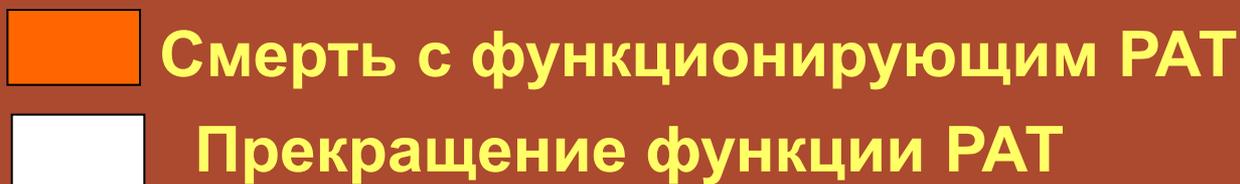
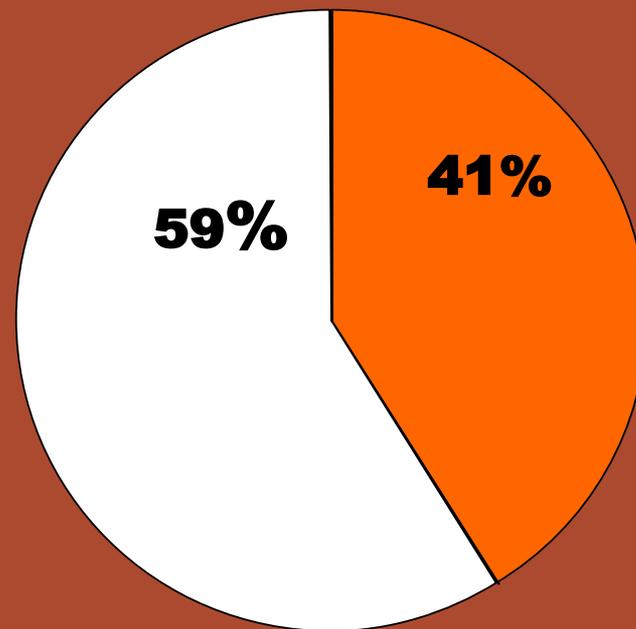
Причины отдаленных потерь трансплантированной почки

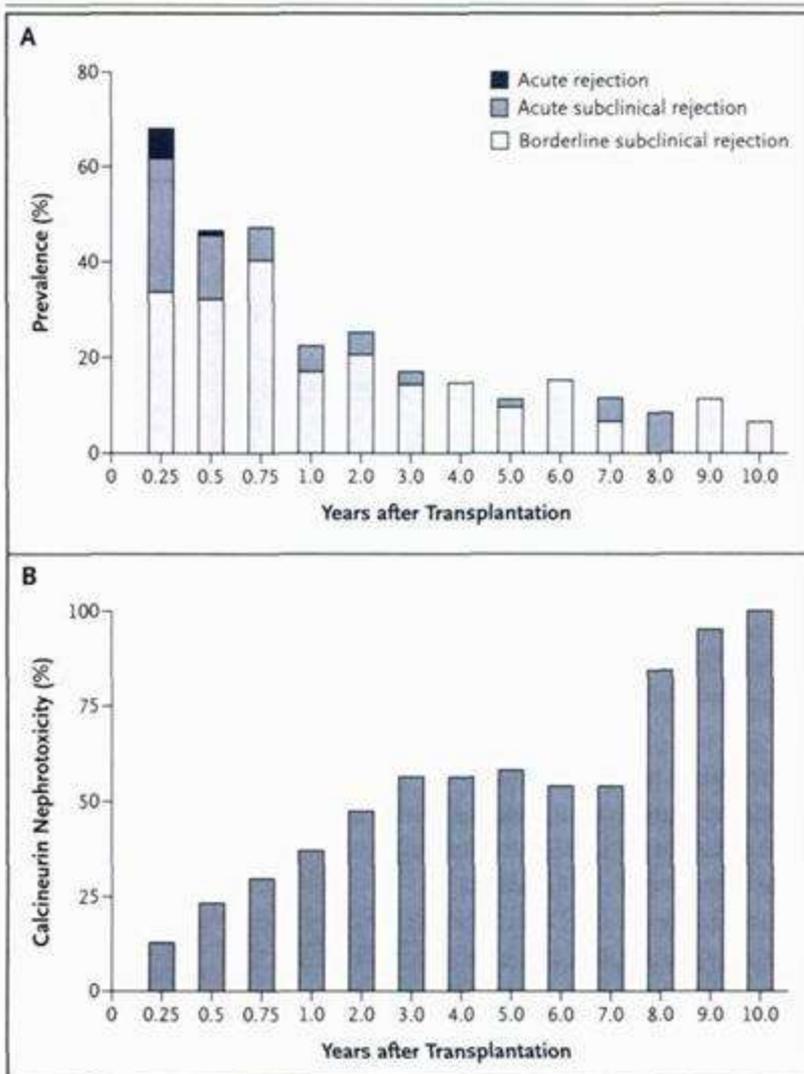
ANZDATA REGISTRY 2011 REPORT



ФНЦТИО, 2009 г

операции 1995-1997 гг.





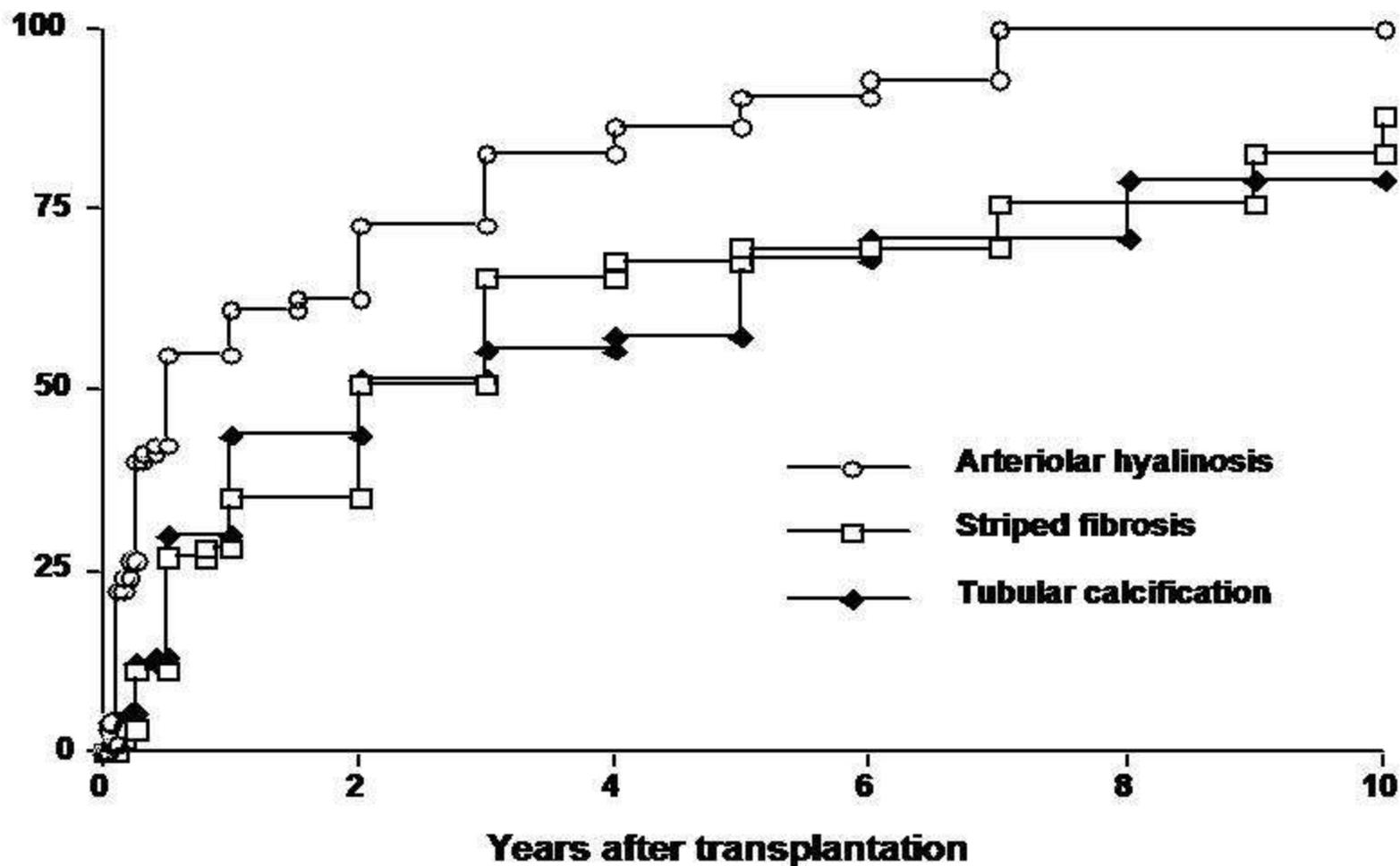
Temporal comparison of subclinical rejection and calcineurin-inhibitor toxicity

Figure 3. Point Prevalence of Histologically Defined Subclinical Rejection in Sequential Biopsy Specimens (Panel A) and Calcineurin-Induced Nephrotoxic Effects (Panel B).

In Panel A, solid portions of bars represent episodes of clinical acute rejection that occurred at or near the time of biopsy. The prevalence of this complication contrasts with the prevalence of calcineurin-inhibitor nephrotoxicity, which was substantial and increased in concert with the time after transplantation (Panel B).

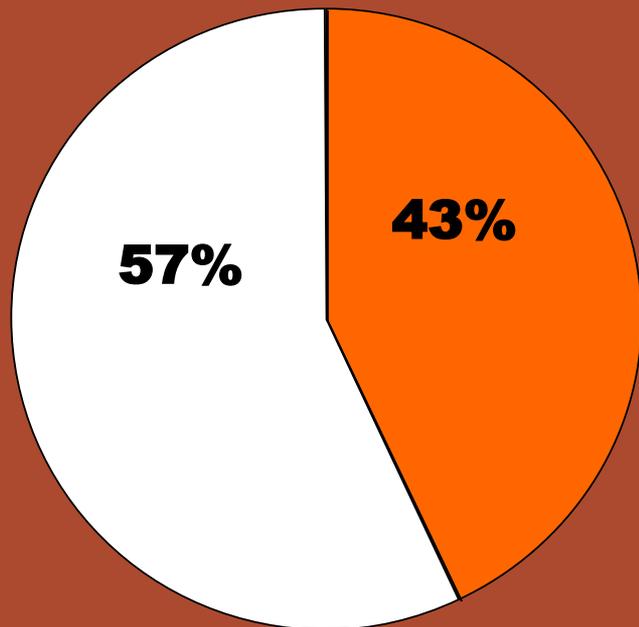
Histological features of cyclosporine nephrotoxicity

Percentage affected



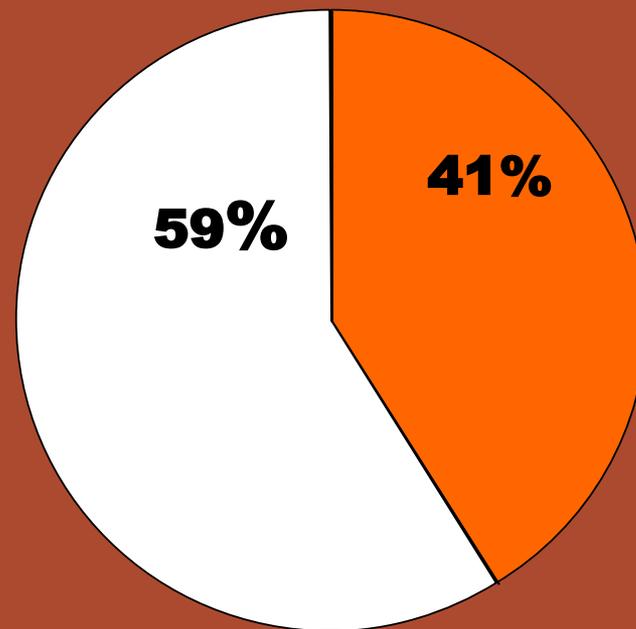
Причины отдаленных потерь трансплантированной почки

ANZDATA REGISTRY 2011 REPORT



ФНЦТИО, 2009 г

операции 1995-1997 гг.



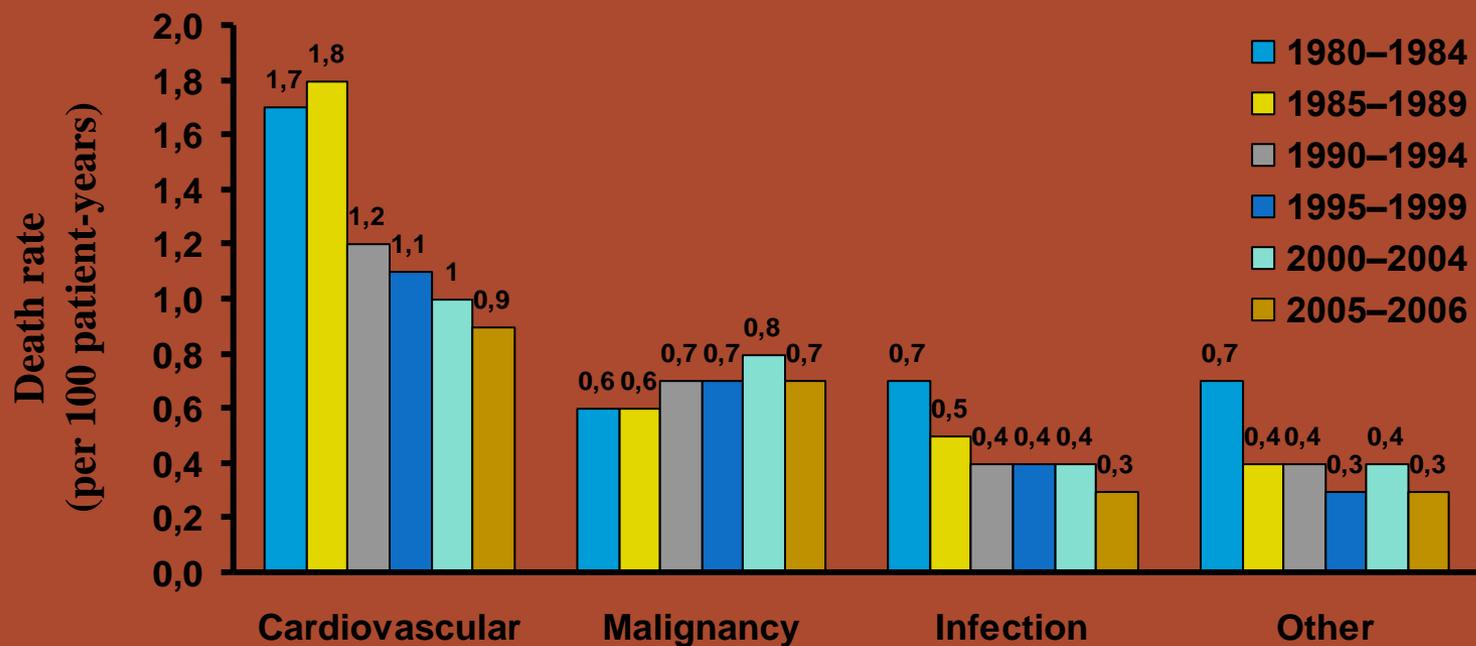
Смерть с функционирующим РАТ



Прекращение функции РАТ

Причины смерти реципиентов с функционирующим трансплантатом

Retrospective analysis of ANZDATA between 1980 and 2007

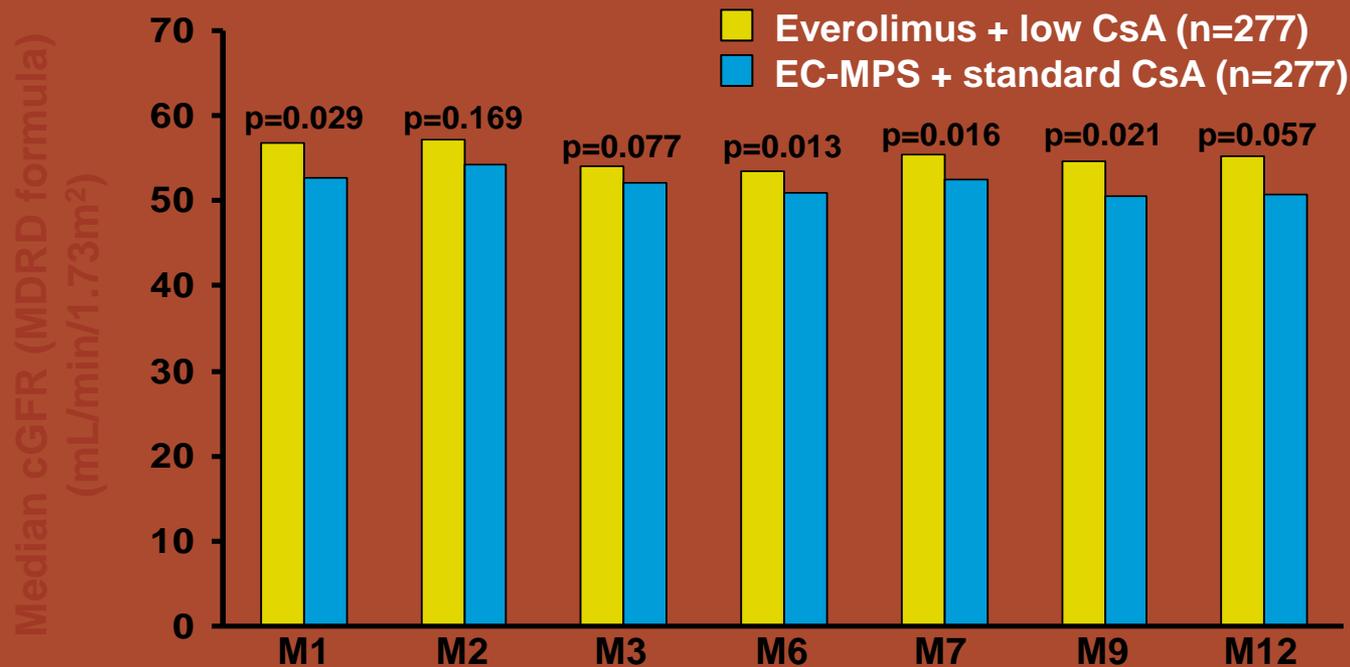


Ингибиторы пролиферативного сигнала (ИПС): подходы к улучшению отдаленных результатов ТП

- **Улучшение функции трансплантата**
- **Уменьшение CNI нефротоксичности**
- **Снижение частоты CMV / ВКV инфекций**
- **Противоопухолевые эффекты**
- **Потенциальная польза в отношении ССЗ**
- **Подавление сосудистого ремоделирования**
- **Антипролиферативное действие**

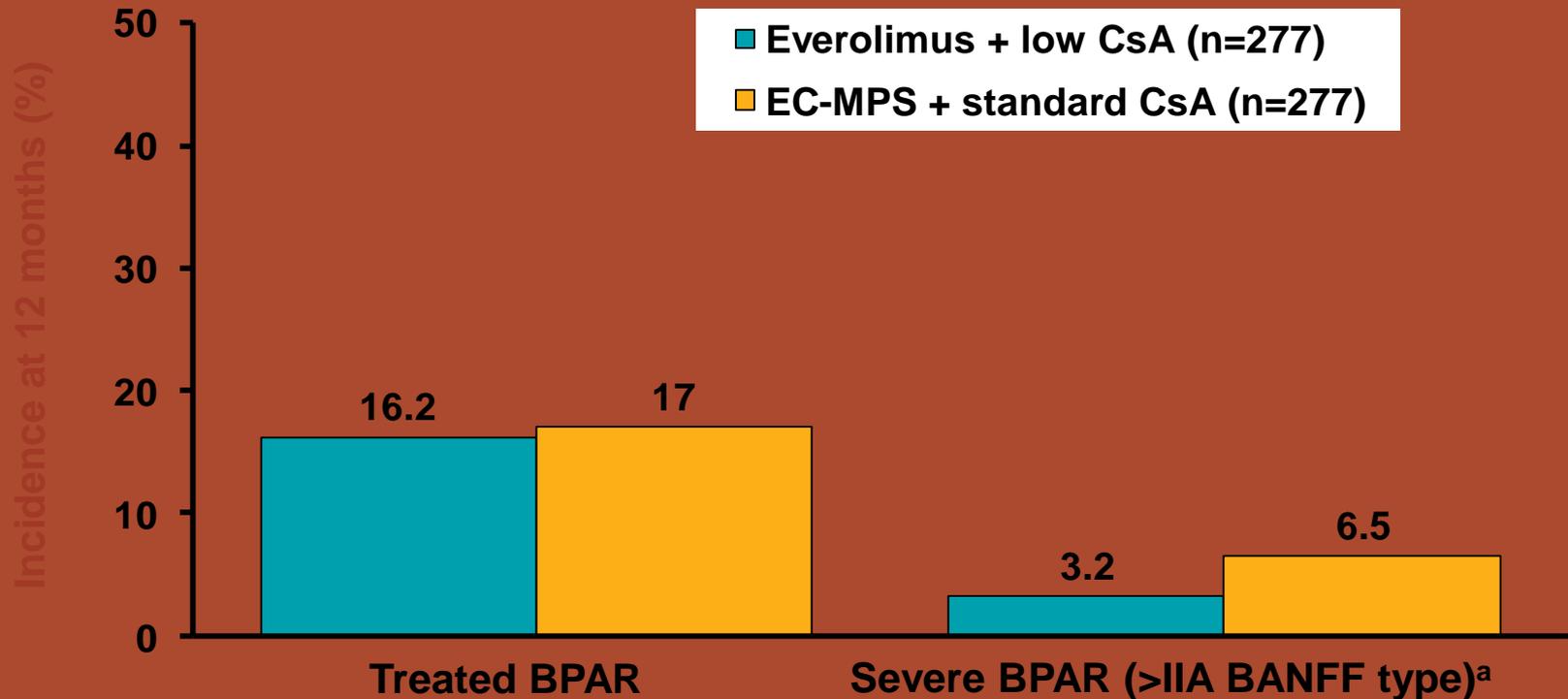
Everolimus and CNI minimisation: early improvement in renal function

A2309: median cGFR (MDRD) up to 12 months



Differences in median cGFR: from 2.5 to 4.5 mL/min/1.73m² vs standard CsA

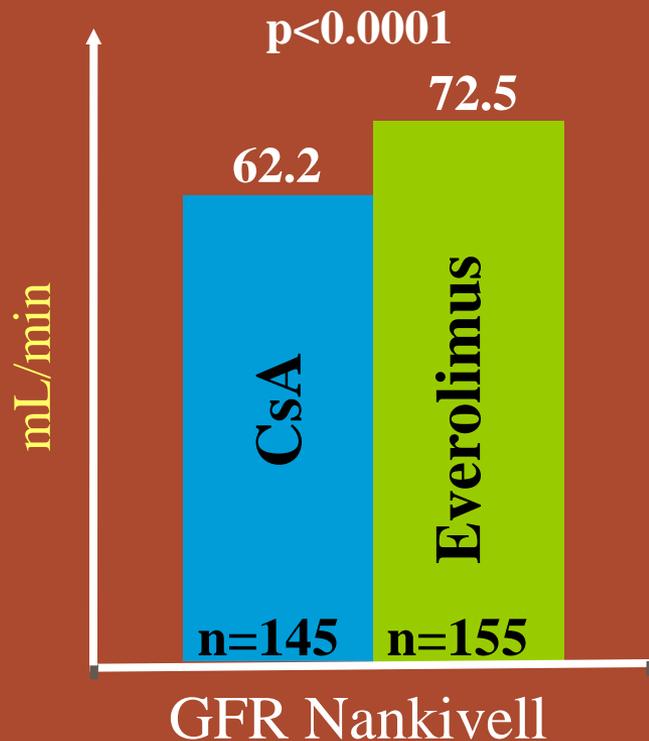
Low incidence of severe BPAR with everolimus + low CsA



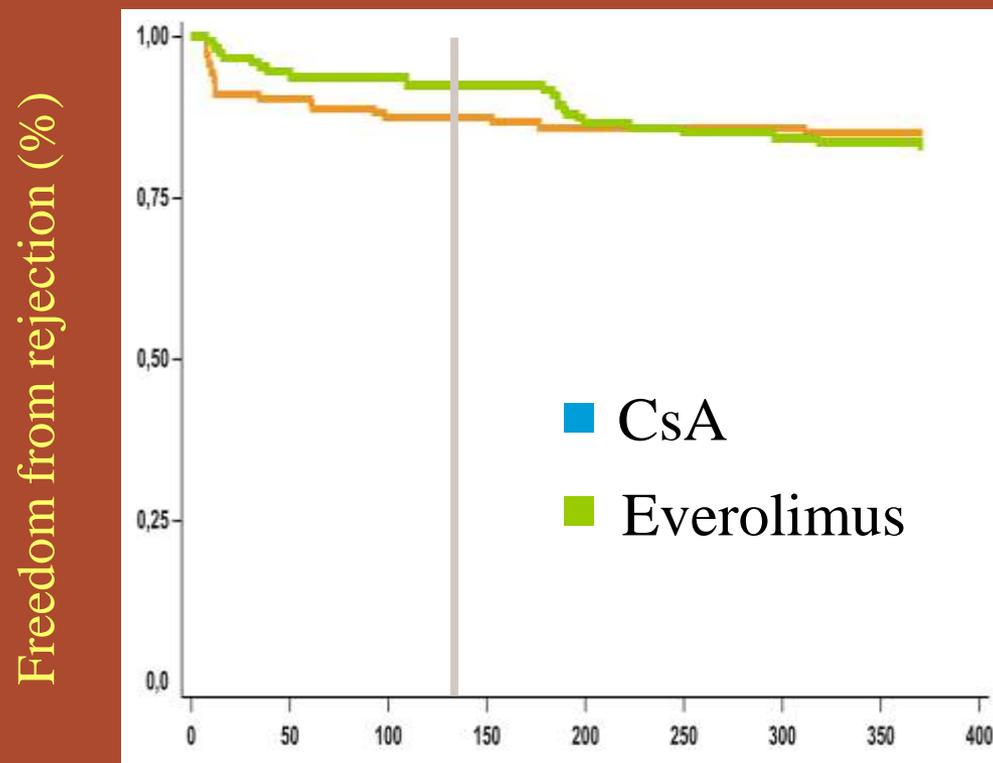
^aBiopsy graded IIA, IIB or III
BPAR, biopsy-proven acute rejection; CNI, calcineurin inhibitor;
CsA, cyclosporin; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium

Исследование ZEUS

Primary end point
GFR Nankivell

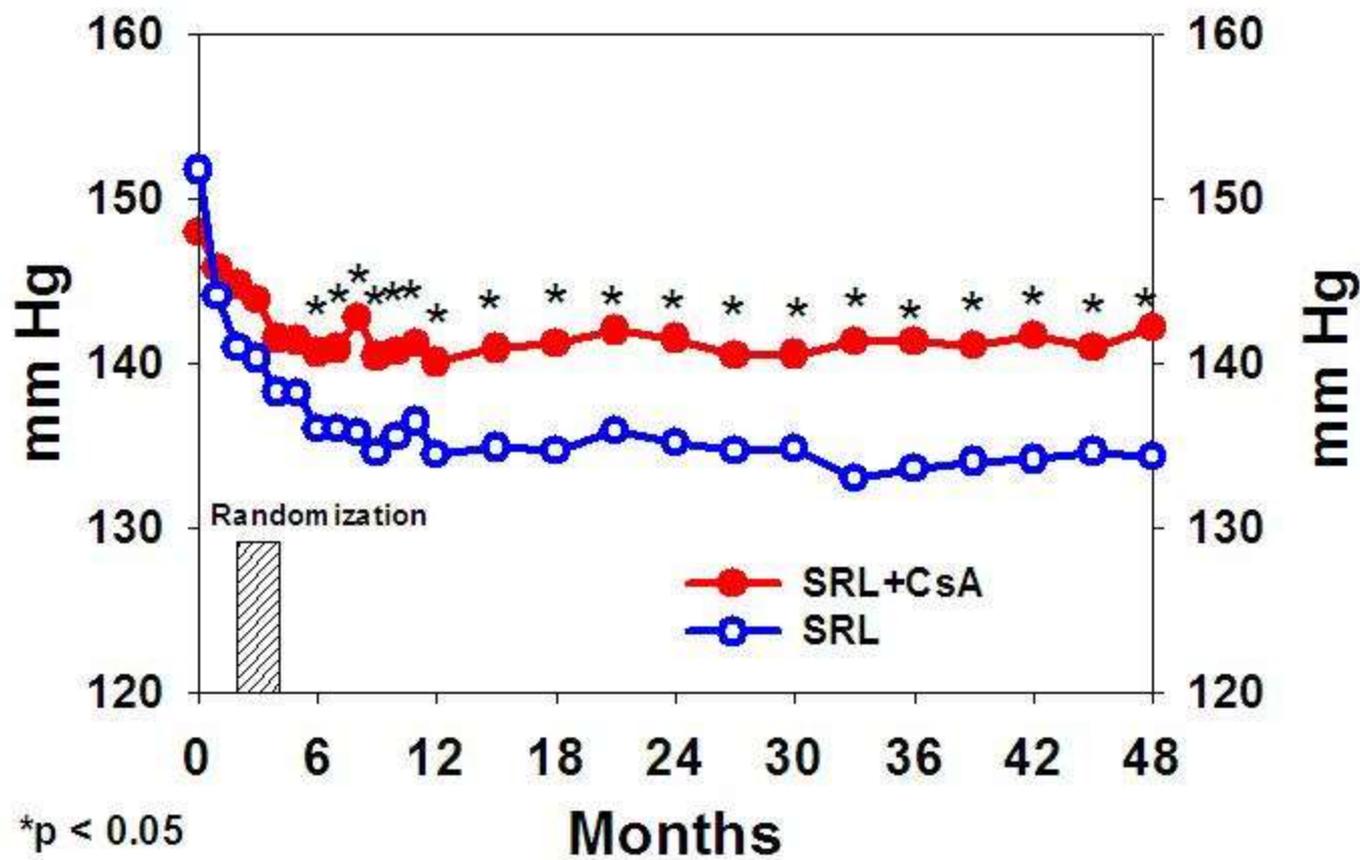


Secondary end point
Acute rejection



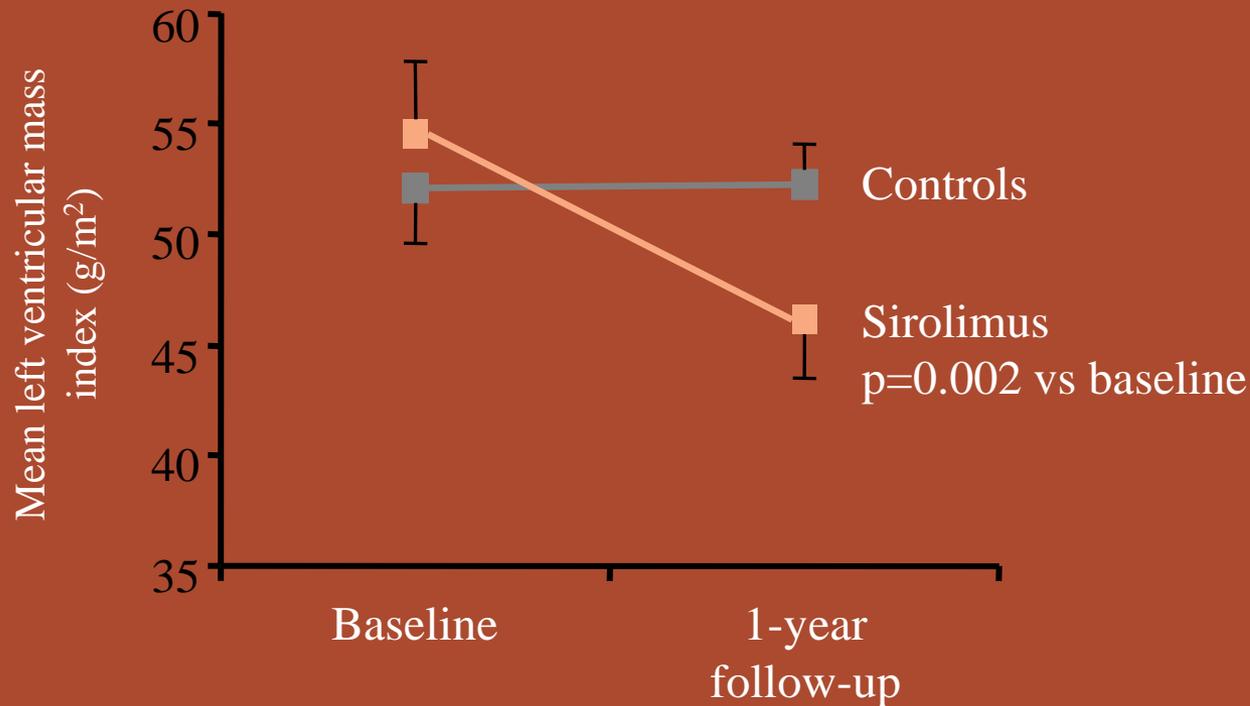
CsA Elimination Results in Improved Systolic Blood Pressure

Mean Systolic Blood Pressure, LOCF



Конверсия с СНИ на ИПС вызывает регрессию ГМЛЖ

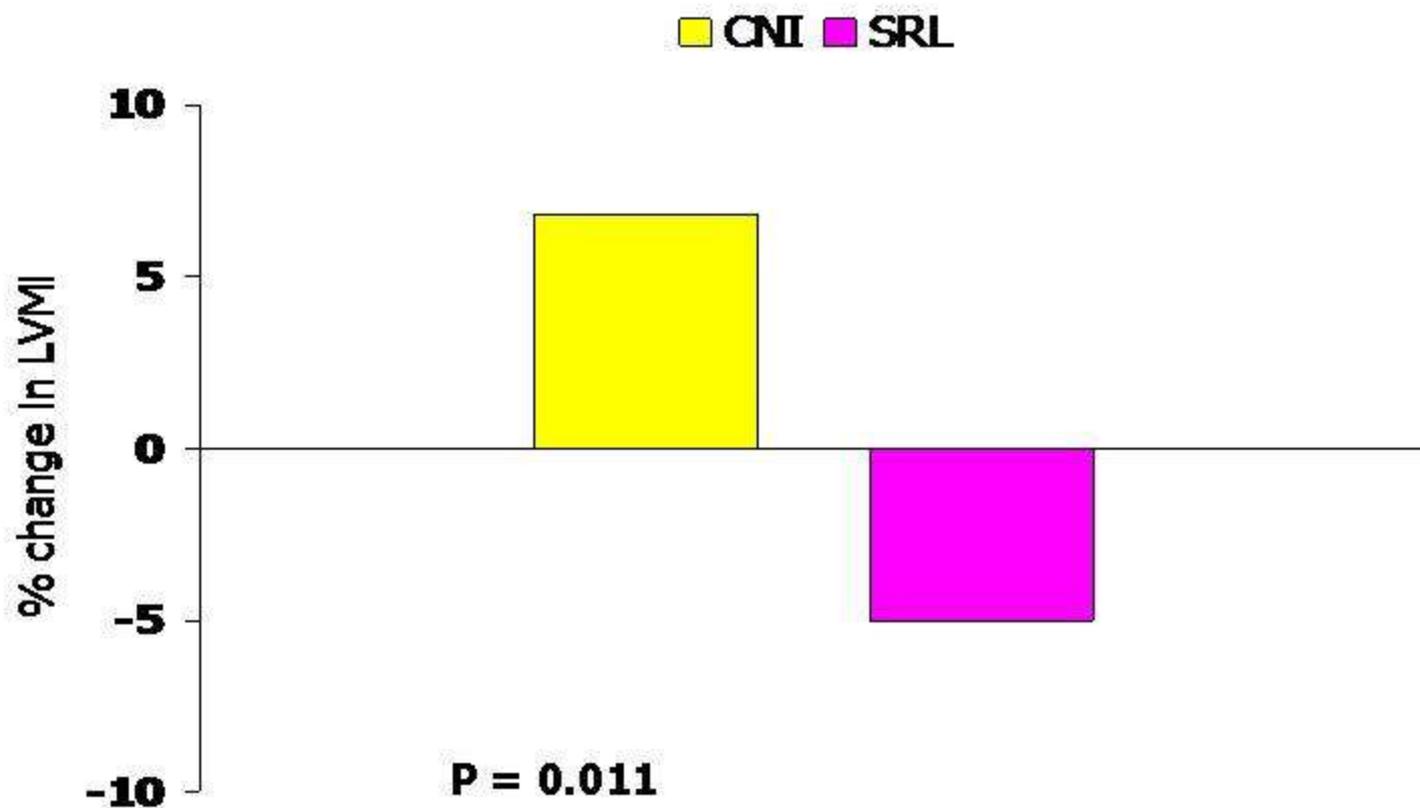
Non-randomised, single-centre trial in
13 kidney transplant patients and 26 matched controls



CNI, calcineurin inhibitor; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitor;

Paoletti E *et al. Am J Kidney Dis* 2008;52:324–30

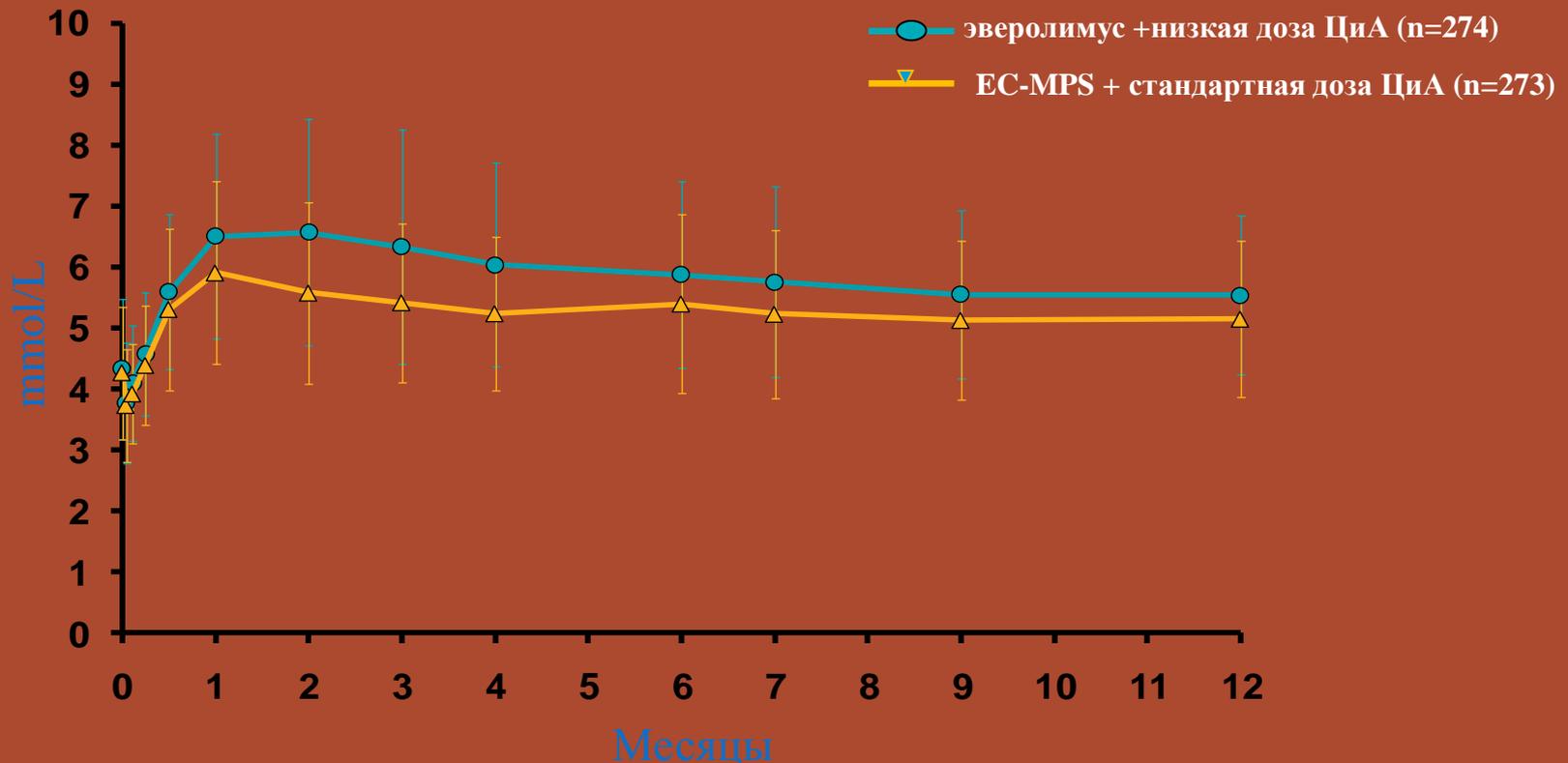
Change in LVMI in 70 cardiac transplant recipients converted from CNI to SRL



Raichlin E, Transplantation 2008

Влияние эверолимуса на липидный профиль

A2309: анализ общего хоестерина

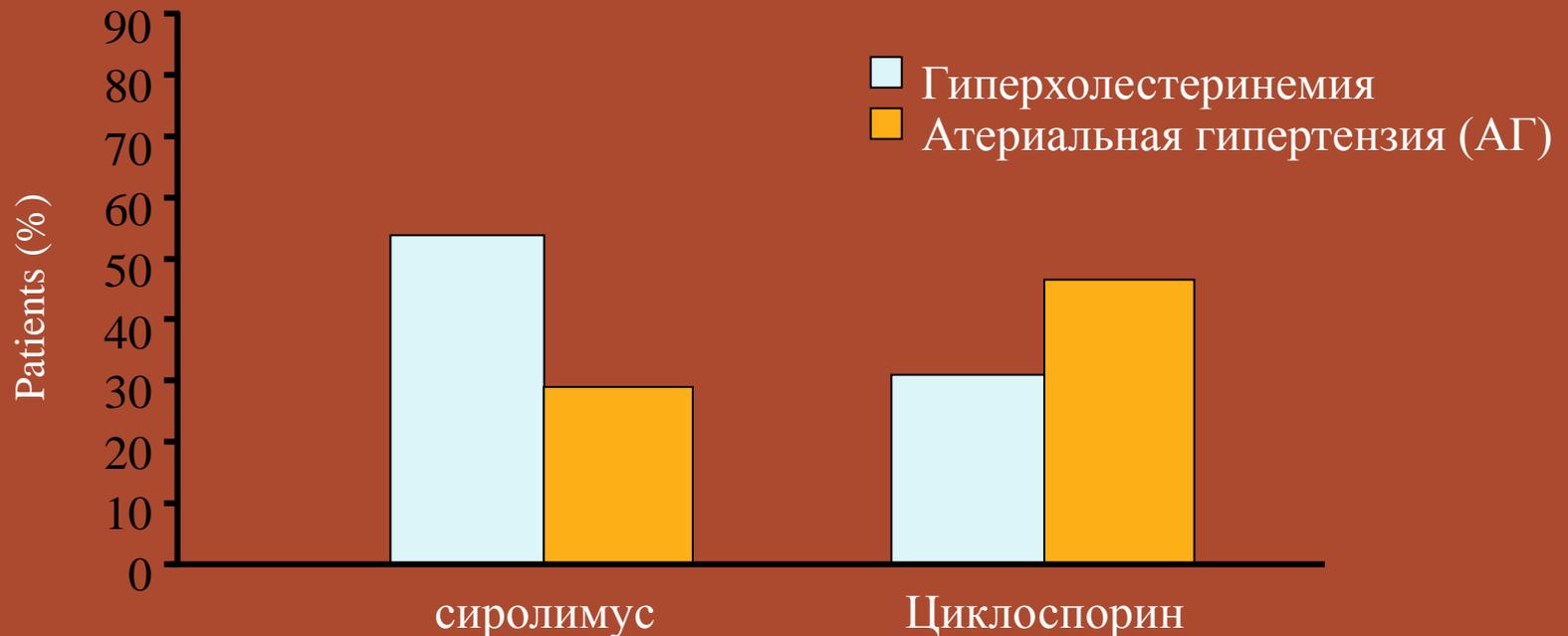


52.0% of MPA arm received statins vs 62.8% of everolimus arm
CsA, cyclosporin; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium

Novartis data on file, A2309

Применение mTORi ассоциировано со снижением АГ и усилением гиперлипидемии

Анализ 2 фазы II исследований (n=161) по сравнению результатов терапии на базе ЦиА и сиролимуса



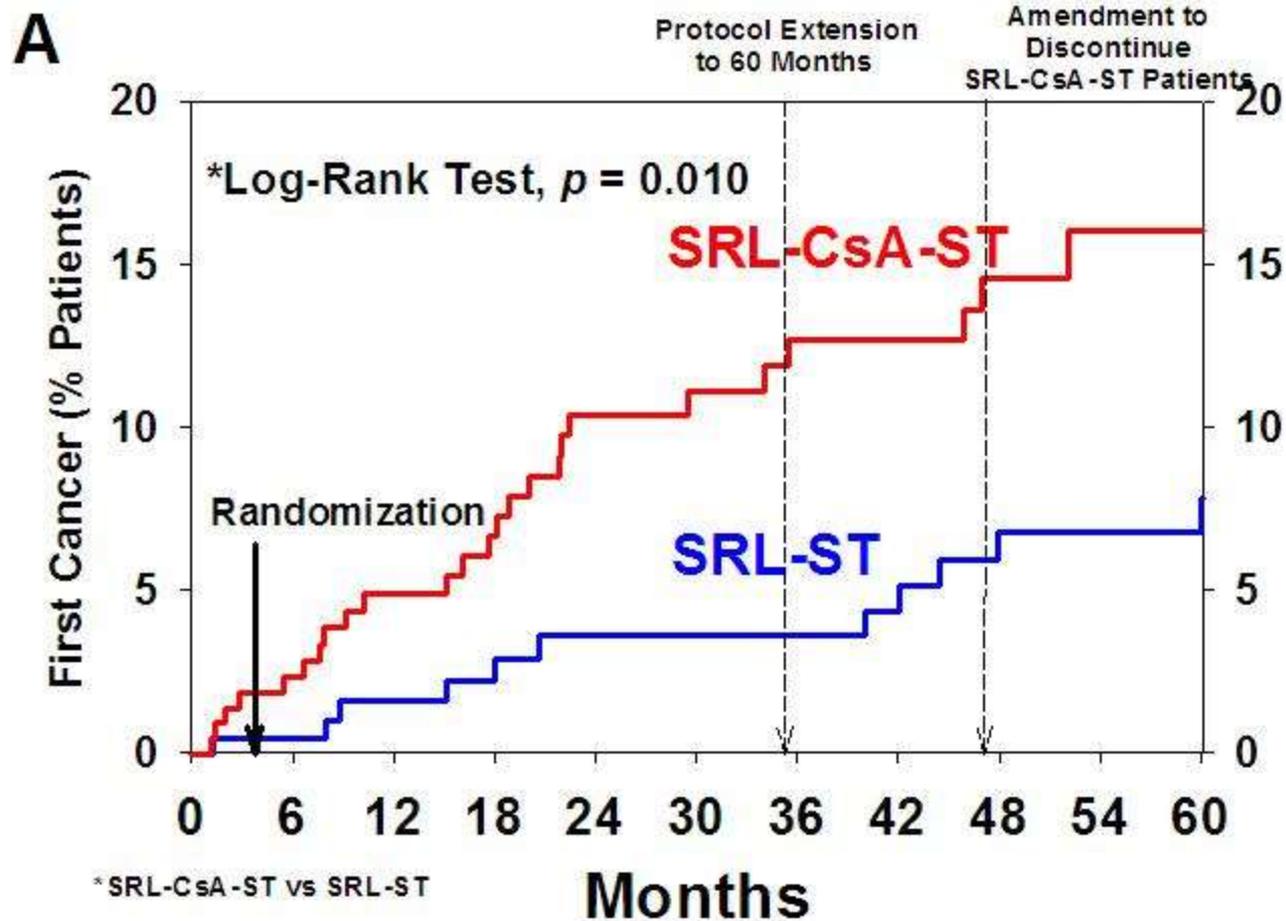
Более низкая частота ЦМВ инфекции при лечении everolimus в сравнении с MMF у реципиентов аллогенной почки



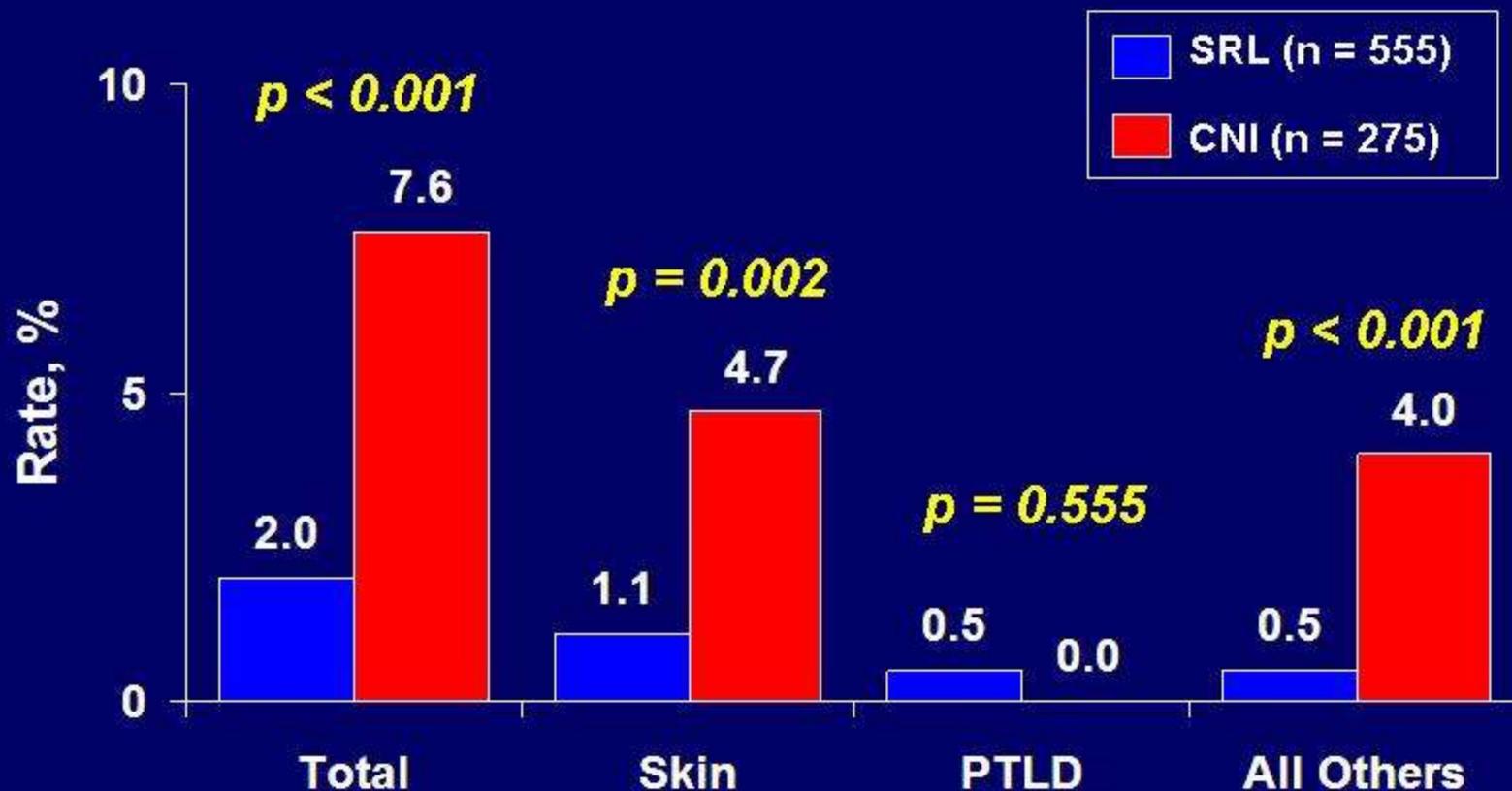
Vitko et al. Transplantation 2004;78:1532-1540
Pascual et al. AJT 2005;5(suppl11):A1010
Leone et al. AJT 2005;5(suppl11):A1011

Reduction in First Occurrence of Any Skin and Non-Skin Malignancies

On-Therapy Analysis



Снижение частоты опухолей на фоне терапии сиролimusом (18 мес. наблюдения)



CONVERT Study

Упреждающая иммуносупрессивная стратегия

Варианты профилактики CNI-нефротоксичности



Риск отторжения после отмены CNI зависит от срока после ТП



Риск о. отторжения

Vincenti 53%

Dutch +22%

CAESAR +13%

Abramowicz +8%

Dudley 0%

Suwelack 0%

CNI, calcineurin inhibitor;

Tx, transplantation;

XTH, хр. Трансплантационная нефротоксичность

Vincenti F *et al.* *Transplantation* 2001;71:1282–7;

Ekberg H *et al.* *Am J Transplant* 2007;7:560–70;

Smak Gregoor PJ. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1365–73;

Abramowicz D *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2334–40;

Dudley CR *et al.* *Transplantation* 2005;79:466–75;

Suwelack B *et al.* *Am J Transplant* 2004;4:655–62

Показания и противопоказания к назначению ингибиторов пролиферативного сигнала

Показания

CNI - нефротоксичность

Кардио-васкулярные заболевания

ЦМВ- позитивный донор

Онкология (в т.ч. в анамнезе)

Противопоказания

Высокий иммунологический риск

Выраженная гипердислипидемия

Протеинурия более 0,8 г/сут.

Клубочковая фильтрация < 40 мл/мин

1. ЦиА значительно влияет на фармакокинетику эверолимуса и микофеноловой кислоты:

- на 30-40% повышает уровень эверолимуса в крови и его экспозицию
- на 30–50% снижает экспозицию микофеноловой кислоты

2. Такролимус не влияет на фармакокинетику эверолимуса и микофеноловой кислоты

Arns WW *et al. Transplantation* 2006;82(Suppl 3):487–8, abs 1247;
Budde K *et al. Transplantation* 2006;82(Suppl 3):999, abs 2867

При конверсии с МФ с минимизацией ЦиА:

стартовая доза эверолимуса 1,5 мг, которая при полной отмене ЦиА повышается до 3 мг.

При конверсии с МФ с минимизацией Тас:

стартовая доза эверолимуса 3 мг

Arns WW et al. Transplantation 2006;82(Suppl 3):487–8, abs 1247;

Budde K et al. Transplantation 2006;82(Suppl 3):999, abs 2867

Побочные эффекты и осложнения, вызываемые ИПС

- Отсроченная функция ТП
- Длительное заживление п/о ран
- Лимфоцеле
- Гиперлипидемия
- Протеинурия
- Пневмониты
- Артралгии
- Кожные высыпания и зуд

Опыт применения ингибиторов пролиферативного сигнала у de novo реципиентов и после ранней конверсии с микофенолатов

Ким И.Г., Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Федорова Н.Д., Бухарина И.А.

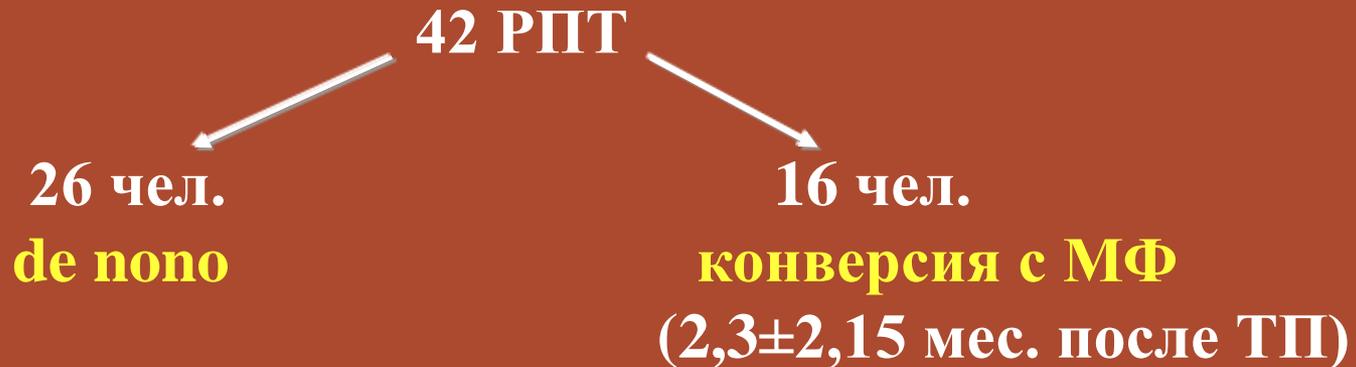
ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова МЗ России, Москва
Московский Государственный Медико-стоматологический
Университет им. А.И. Евдокимова, Москва
ГКБ 52, Москва

IX Конференция Российского Диализного общества
Санкт-Петербург, 15-16 сентября 2015

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность раннего применения эверолимуса в сочетании с минимизированной дозой ингибиторов кальцинейрина в отдельном центре

Материалы и методы



Возраст 53,73±11,47 лет (муж. 60%)

Поддерживающая терапия: эверолимус + преднизолон + минимизированная доза ИКН (Так- 19 чел., ЦиА- 23 чел.):

Длительность наблюдения: 20,54±32,05 мес.

Материалы и методы

Эффективность терапии оценивали по выживаемости методики и кумулятивной выживаемости ПТ, частоте кризов отторжения, динамике функции ПТ и протеинурии.

Под выживаемостью методики понимали бессобытийную выживаемость, конечной точкой которой были события, требовавшие отмены эверолимуса.

При анализе кумулятивной выживаемости ПТ за конечную точку принимали почечную смерть, отторжение, развитие/нарастание протеинурии либо дисфункции трансплантата.

Выживаемость рассчитывали методом Kaplan-Meier.

Материалы и методы

Адекватность иммуносупрессии оценивали по концентрации препаратов в крови.

Целевыми уровнями считали: для эверолимуса 3-8 нг/мл,
для ЦиА в первые 2 мес. после ТП 100-150 нг/мл,
со 2 по 6 мес. - 50-100 нг/мл,
после 6 мес. - 30-50 нг/мл либо С2 350-450 нг/мл,
для Так в первые 2 мес. - 4-7 нг/мл,
после 2 мес.- 3- 5 нг/мл.

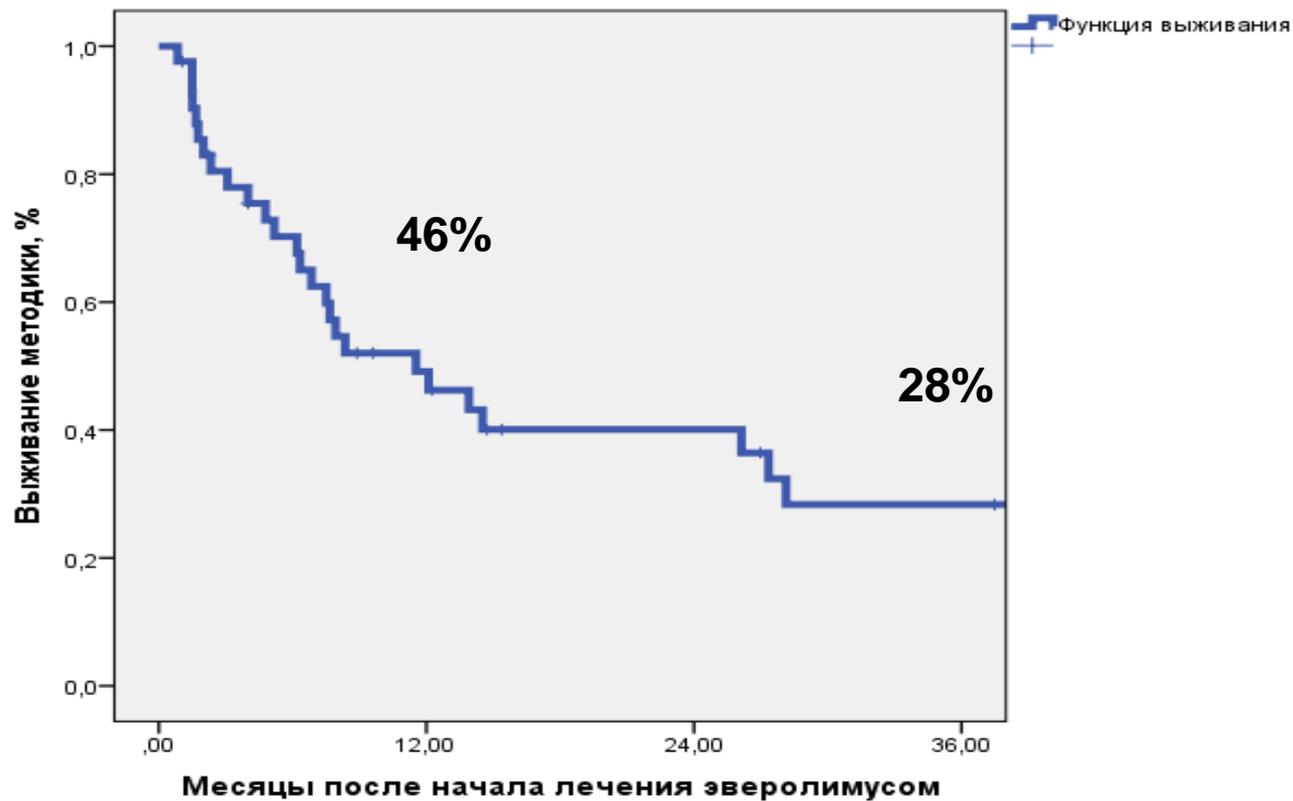
При несоблюдении указанных требований терапия рассматривалась как неадекватная.

Во всех случаях причину дисфункции ПТ верифицировали морфологически.

При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22)

Результаты (I)

Выживаемость методики



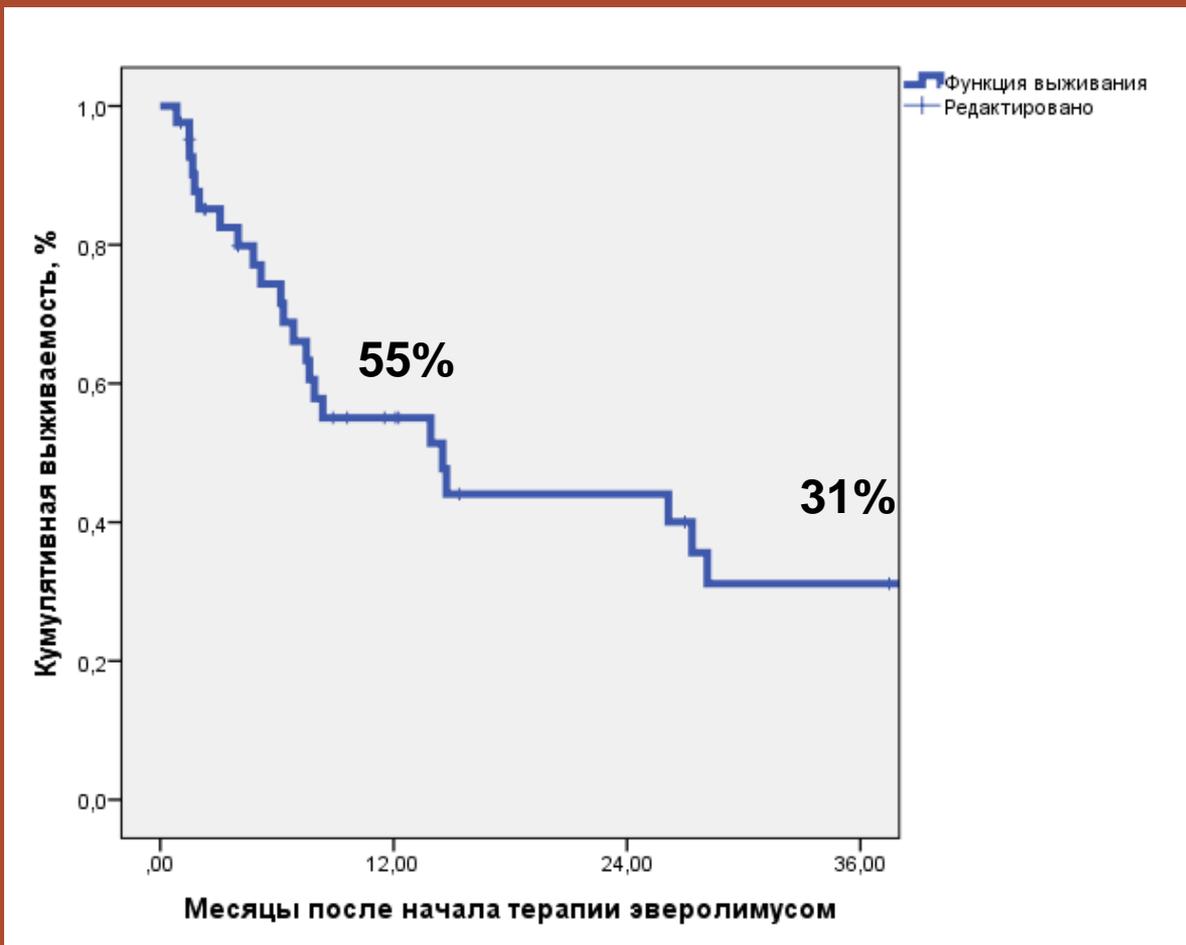
Результаты (II)

Причины прекращения терапии эверолимусом (у 28 из 42 пациентов)

Отторжение	10 (35,7%)
Дисфункция ПТ	6 (21,4%)
Протеинурия	5 (17,9%)
НЯ	2 (7,1%)
Прочие (беременность, отсутствие препарата, перевод на генерические формы)	4 (14,4%)
Смерть	1 (3,6%)

Результаты (III)

Кумулятивная выживаемость ПТ



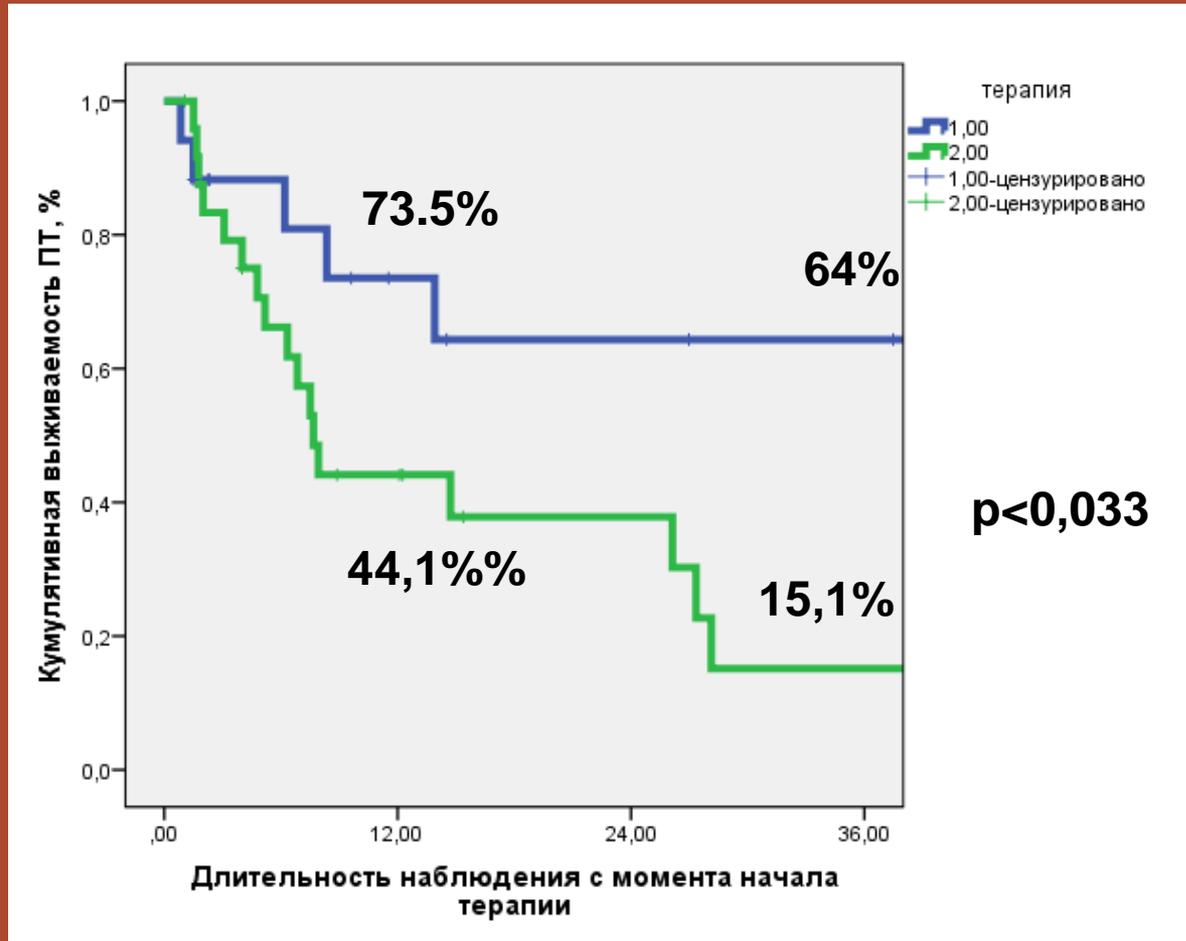
Результаты (IV)

Предикторы неблагоприятного исхода (модель Кокса)

Начальная функция ПТ	0,16
Ранние кризы отторжения	0,053
Неадекватность ИСТ	0,027
Исходный уровень креатинина	0,31
Исходный уровень протеинурии	0,21

Результаты (V)

Влияние адекватности ИСТ на выживаемость ПТ

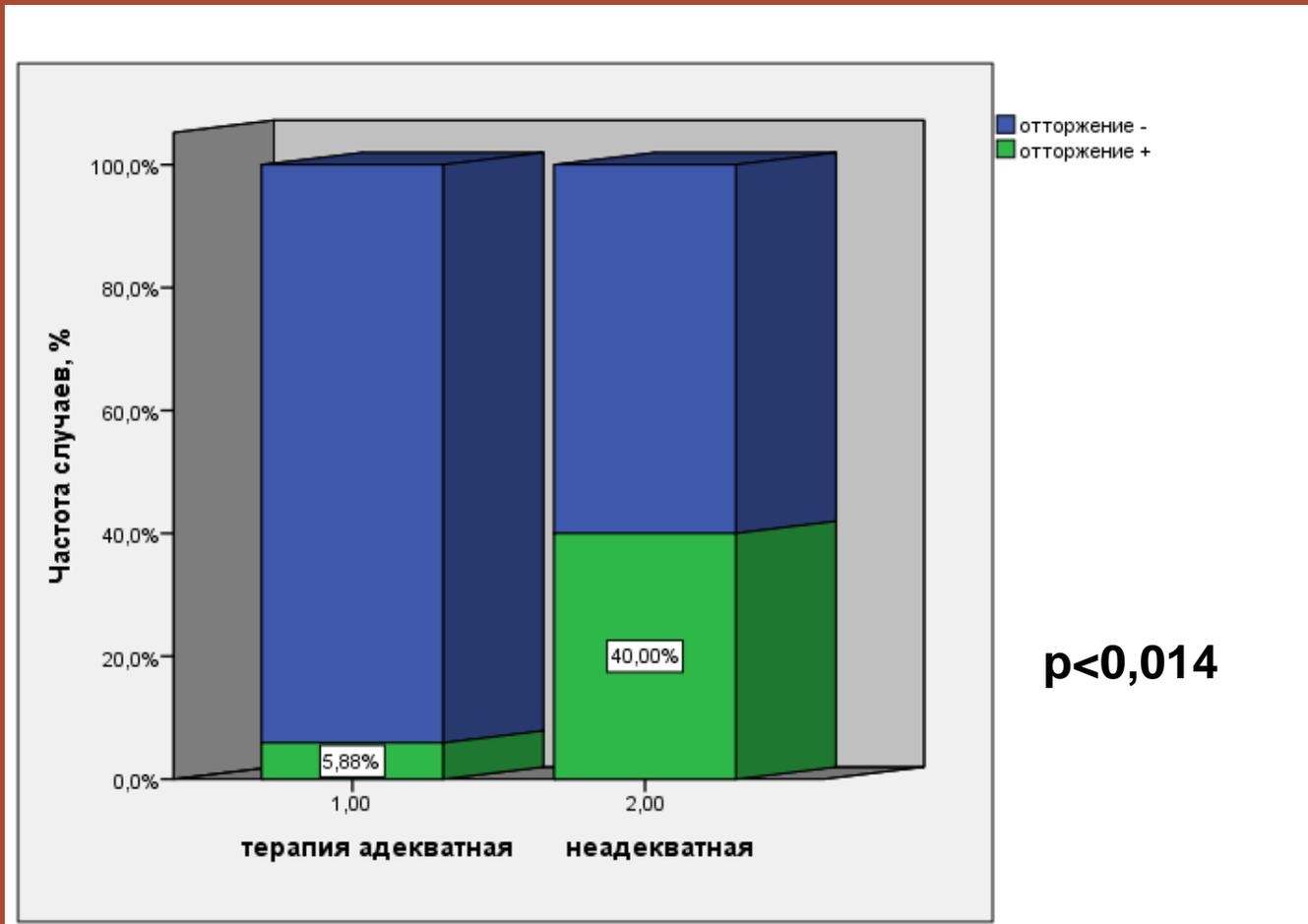


— адекватная иммуносупрессия

— неадекватная иммуносупрессия

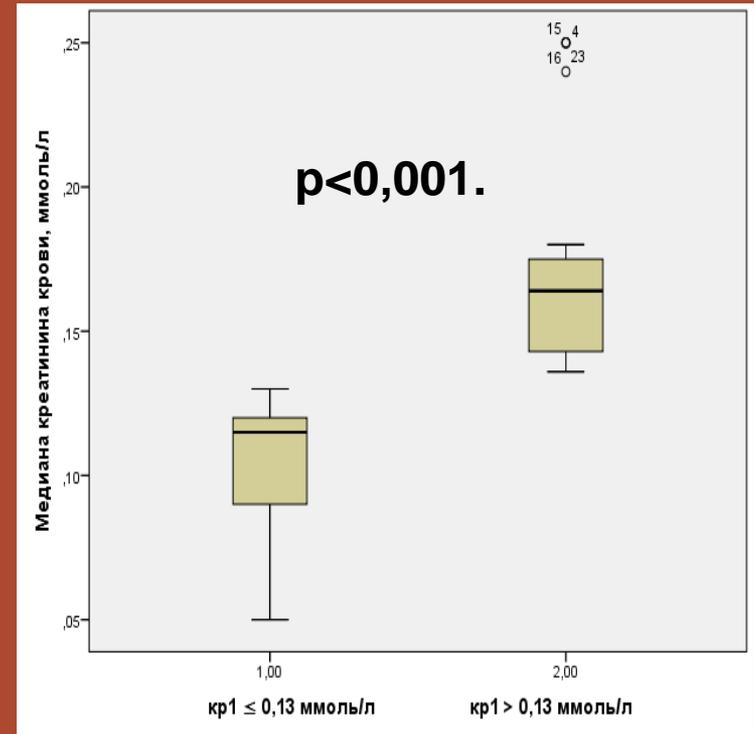
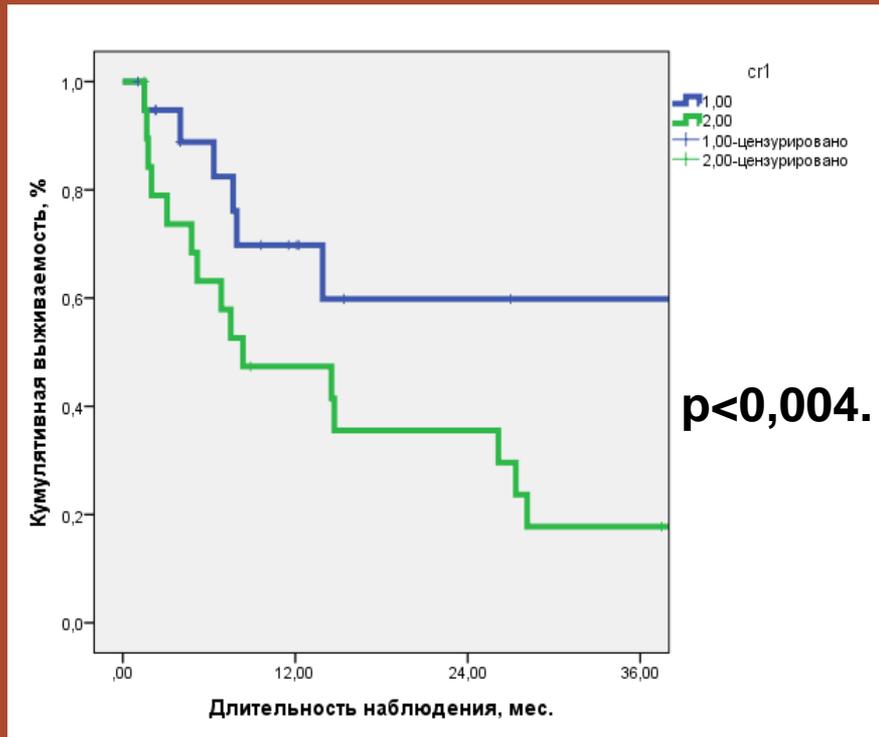
Результаты (VI)

Связь между адекватностью ИСТ и отторжением



Результаты (VII)

Влияние исходной функции ПТ на его выживаемость



■ cr1 \leq 0,13 ммоль/л;

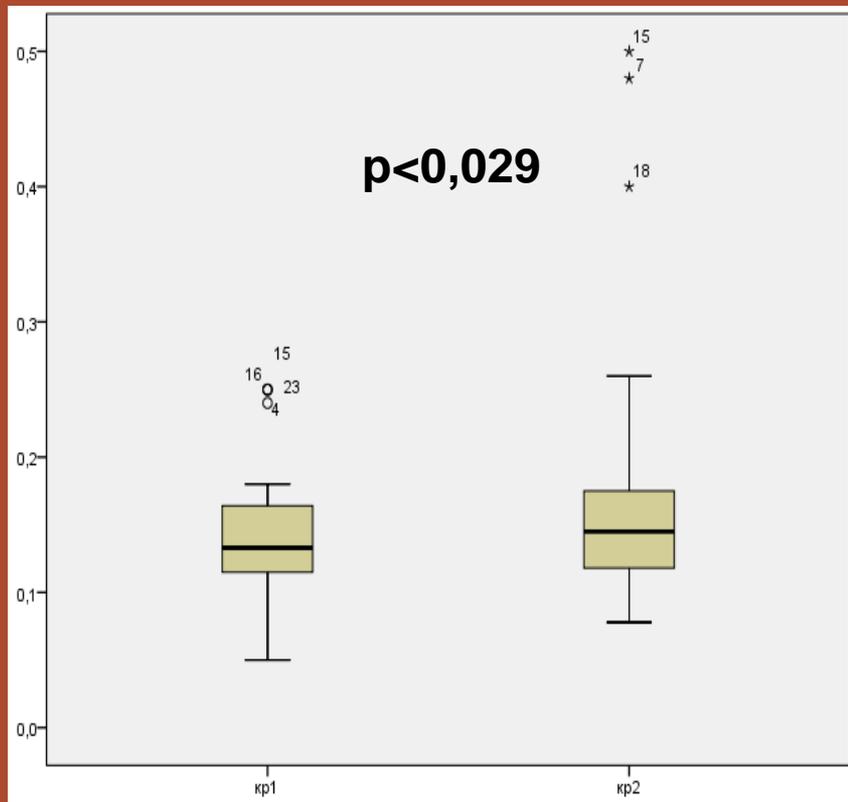
■ cr1 $>$ 0,13 ммоль/л

медиана 0,115 (0,09;0,12) ммоль/л)

медиана 0,16 (0,14;0,18) ммоль/л), $p < 0,001.$

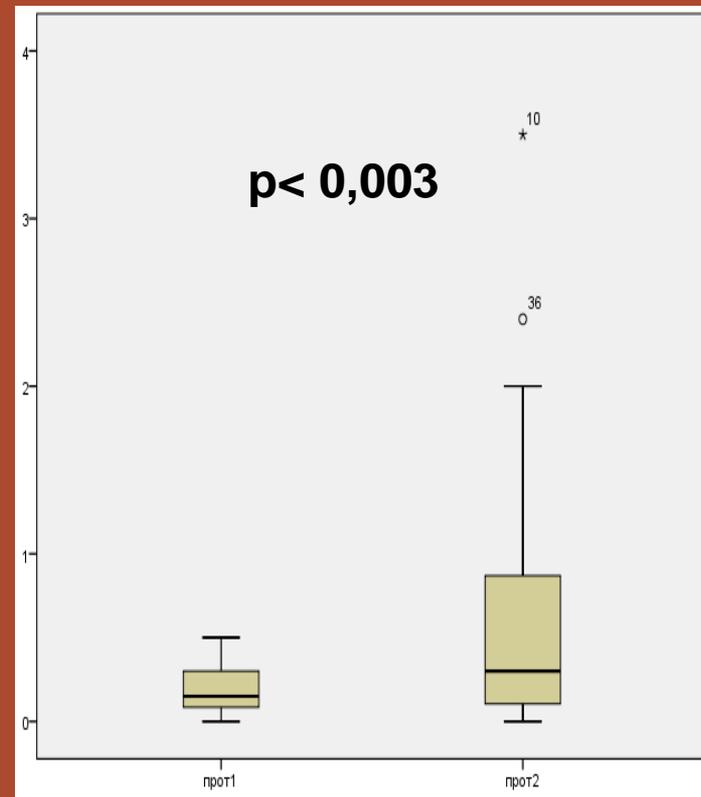
Результаты (VII)

Динамика функции ПТ и протеинурии на фоне терапии эверолимусом



Кр1- 0,136 (0,11; 0,168) ммоль/л,

Кр2- 0,15 (0,12; 0,19)ммоль/л



прот 1 - 0,15 (0,08;0,31) г/сут.,

прот 2- 0,31(0,12;0,98) г/сут.

Частота протеинурии возросла с 21,4% до 64,3%

Заключение

Таким образом, через 3 года после начала терапии только треть больных продолжала лечение эверолимусом.

У подавляющего большинства терапия была прервана в связи с отторжением, прогрессирующей дисфункцией ПТ или протеинурией.

Частота отторжения зависела от адекватности иммуносупрессии, которая также, как и сниженная функция трансплантата к началу терапии, оказалась прогностически неблагоприятным фактором.

Выводы

- Эффективность терапии ИПС в сочетании с минимизированной дозой ИКН зависит от обеспечения целевых концентраций обоих препаратов в крови.
- Применение ИПС у de novo больных и при ранней конверсии с МФ может быть рекомендовано только реципиентам с низким иммунологическим риском.
- Назначение ИПС у de novo больных должно быть ограничено:
 - а) при сахарном диабете в связи с рисками замедления репаративных процессов;
 - б) у женщин детородного возраста, планирующих беременность после ТП; в) при отсутствии возможности применения оригинальных форм ИКН.
- Ранняя конверсия с микофенолатов на ИПС не показана пациентам со сниженной функцией ПТ и исходной протеинурией.
- С учетом риска протеинурии применение ИПС требует тщательного мониторинга суточной экскреции белка.