

Hyljintäläkitys – kuinka vähän riittää ?

Fredrik Åberg, dosentti
Transplantationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Graft loss
 Chronic rejection, Allt graft tyvääminen
 Acute rejection
 Cancer
 CVD
 Kidney failure
 Immunologic stability
 Side effects
 Co-morbidity
 Kidney function
 Liver enzymes, histology
 Compliance
 Infections
 Indication
 Time after transplantation
 Immunosuppression drugs (nr, type, dose)
 Age

Differences in Long-Term Survival Among Liver Transplant Recipients and the General Population: A Population-Based Nordic Study

Fredrik Åberg,^{1,2} Mika Gissler,^{3,4} Tom H. Karlisen,⁵ Bo-Göran Ericzon,⁶ Aksel Foss,⁷ Allan Rasmussen,⁸ William Bennet,⁹ Michael Olausson,⁹ Pål-Dag Line,⁷ Arno Nordin,¹ Annika Bergquist,¹⁰ Kirsten Muri Bøberg,^{5,11} Maria Castedal,⁷ Christian Ross Pedersen,⁸ and Helena Isoniemi¹

Hepatology 2015

Nordic Liver Transplant Registry
LTx 1985-2009
3299 patients alive at 1 yr

Väestö
Maksansiirtopotilaat

Cause	Percentage
Malignancy	41%
Infection	16%
Cardiovascular	14%
Transplant-specific	11%
Liver	9%
Kidney	7%
External	1%

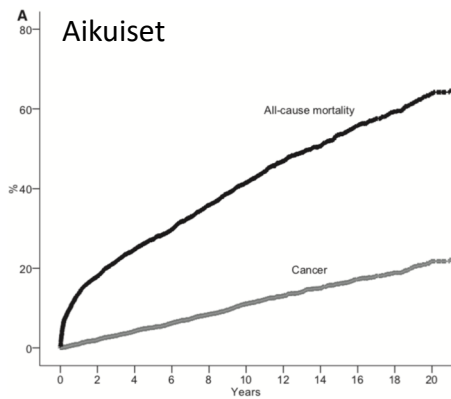
— General population 1985-1999
 — General population 2000-2010
 — LT patients 1985-1999
 — LT patients 2000-2010

Survival, %

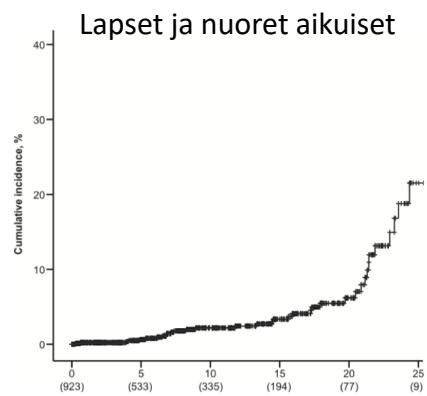
Years from transplantation



Syöpäinsidenssi



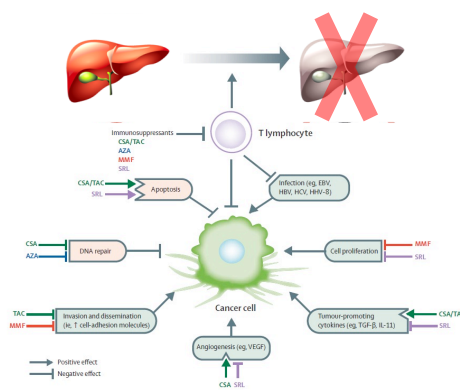
Nordin et al. Am J Trans 2018



Åberg et al. Liver Transpl 2018



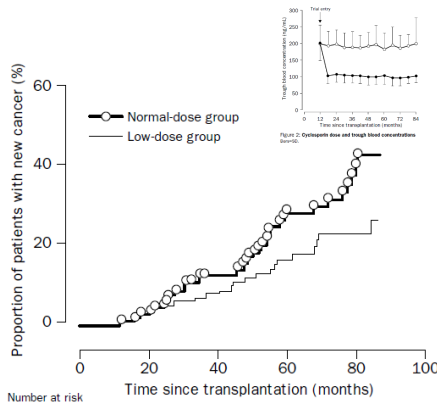
Suomen maksansiirtopotilaiden syöpäriski 2,25-kertainen muuhun väestöön nähden (95% LV 1,82-2,71)



Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens

Jacques Dantal, Maryvonne Hourmant, Diego Cantarovich, Magali Girat, Gilles Bianco, Brigitte Dreno, Jean-Paul Souillou

Lancet 1998



Tacrolimus and the Risk of Solid Cancers After Liver Transplant: A Dose Effect Relationship

Carenco Am J Trans 2015

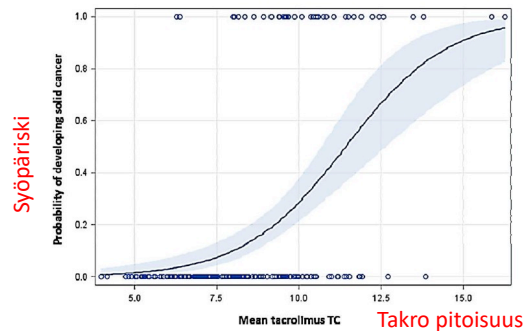


Figure 4: Relationship between the mean TC during the first year and occurrence of solid cancers, univariate analysis with 95% CI. Patients who developed HCC recurrence, PTLT or skin cancer after LT were excluded from this analysis.

IS protokolla HUS

1998

2018

Maksansiirtopotilaiden lääkitysohjeet
01.01.1998 lähtien

Kolmoislääkitys CyA + MP + Aza _tai_ Tacro + MP + Aza :

	CYA FPIA-pitoisuus	MP annos mg/kg	Aza annos mg/kg	Tacro pitoisuus
0-1 kk	175-250	ks lista	2.0	10-20
1-2	150-200	0.25	1.5	10-15
2-3	150-200	0.20	1.0	10-15
3-6	125-175	0.20	0.75	7-12
6-9	100-150	0.15	0.75	5-10
9-12	100-150	0.15	0.75	5-10
1-2 v	100-150	0.10-0.15	0.75	4-8
2v -	75-125	0.05-0.10	0.75	3-6

Lääkkeiden pitoisuus on määritetty 12 t annoksen jälkeen.
Jos potilas on vain kahdella lääkkeellä - perustana CyA tai Tacro, mutta ilman MP tai AZA -
voitaa annoksia jöv nostaa.
K. Hieskerä

7. SUOMEN TRANSPLANTOITOPÄIVÄT

LIITE 2: MAKSANSIIRTOPOTILAAN HYLKIMISEN ESTOLÄÄKITYS

IV kir klt, HYKS

Annos-/pitoisuussuositukset potilaan ollessa kolmoishoidolla

	ikk	Annoksen muustaitankohita					
		3kk	6kk	9kk	1v	2v	
MP	mg/kg	0.2	0.15	0.1	0.05	0.05	0.05
Aza	mg/kg	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
CyA-FPIA (pp)		200-250	100-200	150-200	125-175	125-175	125-175
CyA-Sps (pp)		150-190	110-150	110-150	95-130	95-130	75-110

Mikäli sivuvaikutusten vuoksi joudutaan luopumaan jake steroidista tai
atastipriinistä, syklosporiniinipitoisuus suositusta nostetaan 20%:lla.



Potilasohje
25.9.2018
/FA, KA, HI
Eiinsiirto- ja maksakirurgia

MAKSANSIIRTOPOTILAAN IMMUNOSUPPRESSIO – SIKLOSPORIINI

HUSLAB on lopettanut siklosporiniin ja takrolimuusin pitoisuuden määrittämisen immunometrisellä menetelmällä 5/2017. Nykyisen massaspektrometrisen menetelmän siklosporini- ja takrolimuusilääkitysten tavoitepitoisuudet ovat aiempaa 20-25% pienemmät.

SIKLOSPORIINI

Ennen leikkausta yksi annos 5 mg/kg
1. pop 4 mg/kg x 2, jatkossa pitoisuuksi

Leikkauksesta päiviä	Tavoitepitoisi
1-14. pop	160-200
15-30. pop	140-180
1-3 kk	120-160
3-12 kk	100-140
1-2 v	80-120
>2 v	40-80

HUOM! Pitoisuusohjeet ovat viitteellisiä,
haittavaikutukset sekä hyljintäreaktiot.

METYYLIPREDNISOLONI

Leikkauspäivänä:
Induktiossa 125 mg
Anhepaattisen vaiheen lopussa 250 mg
Postoperatiivinen annostelu kerran päiv.
1-2. pop 2 mg/kg
3-4. pop 1.5 mg/kg
5. pop 1.0 mg/kg
6. pop 0.5 mg/kg
7-9. pop 24 mg/vrk



Potilasohje
24.9.2018 /
FA, KA, HI
Eiinsiirto- ja maksakirurgia

MAKSANSIIRTOPOTILAAN IMMUNOSUPPRESSIO – TAKROLIMUUSI

HUSLAB on lopettanut siklosporiniin ja takrolimuusin pitoisuuden määrittämisen immunometrisellä menetelmällä 5/2017. Nykyisen massaspektrometrisen menetelmän siklosporini- ja takrolimuusilääkitysten tavoitepitoisuudet ovat aiempaa 20-25% pienemmät.

Indikaatiot:

- nuori potilas
- hyväkuntoinen PSC potilas
- uusintasiirto rejektion vuoksi

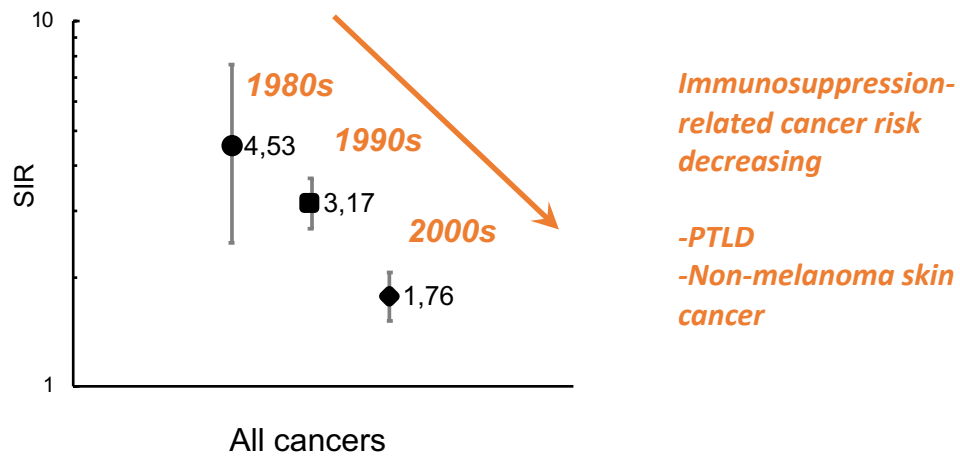
TAKROLIMUUSI

Ennen leikkausta yksi annos Prograf 1,0 mg/kg
1. pop 0,07 mg/kg x2, jatkossa pitoituksien mukaan. Takrolimuusia ei saa antaa i.v. sen neurologisten haittavaikutusten vuoksi.

Leikkauksesta päiviä	Tavoitepitoisuus (B-takro-MS)	ilman MMF
0-1 kk	6-8	7-10
1-3 kk	5-9	6-8
3 kk ->	4-8	5-7

HUOM! Pitoisuusohjeet ovat viitteellisiä, huomioidaan muu immunosuppressiivinen lääkitys,
haittavaikutukset sekä hyljintäreaktiot
Prografin vaihto Aftagrafin vasta stabiilissa vaiheessa.

Cancer risk decreasing over time in Nordic countries



Nordin et al. Am J Trans 2018

Kuinka vähän riittää

Pärjäkö ilman ?

Prospective Multicenter Clinical Trial of Immunosuppressive Drug Withdrawal in Stable Adult Liver Transplant Recipients

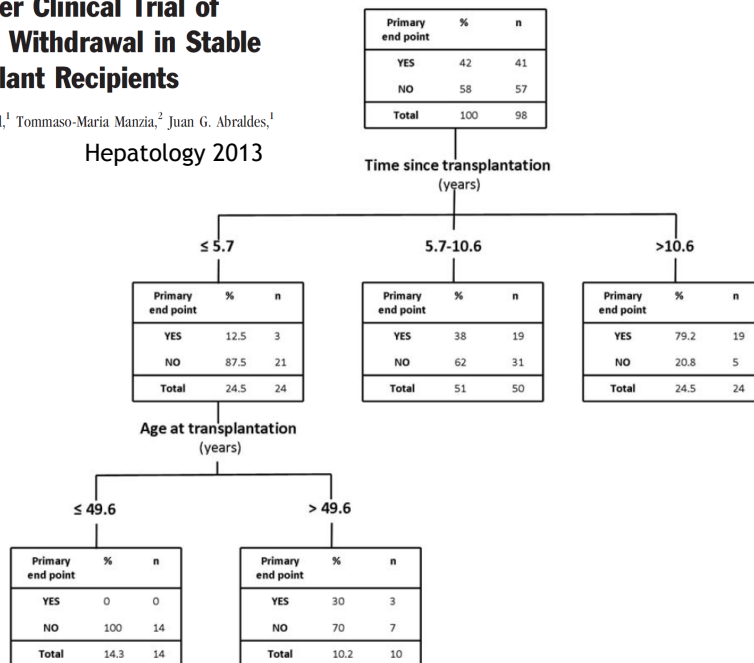
Carlos Benitez,^{1*} María-Carlota Londoño,^{1*} Rosa Miquel,¹ Tommaso-Maria Manzia,² Juan G. Abralades,¹

Hepatology 2013

341 patients >3yrs post-LT (mean 103 mths)

102 patients enrolled

41 were tolerant >1 yr
40% of enrolled
12% of all



ORIGINAL ARTICLE

AJT

Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation

Abraham Shaked¹ | Michele R. DesMarais² | Heather Kopetskie³ | Sandy Feng⁴ | Jeffrey D. Punch⁵ | Josh Levitsky⁶ | Jorge Reyes⁷ | Goran B. Klintmalm⁸ | Anthony J. Demetris⁹ | Bryna E. Burrell¹⁰ | Allison Priore¹¹ | Nancy D. Bridges¹¹ | Peter H. Sayre^{2,4}

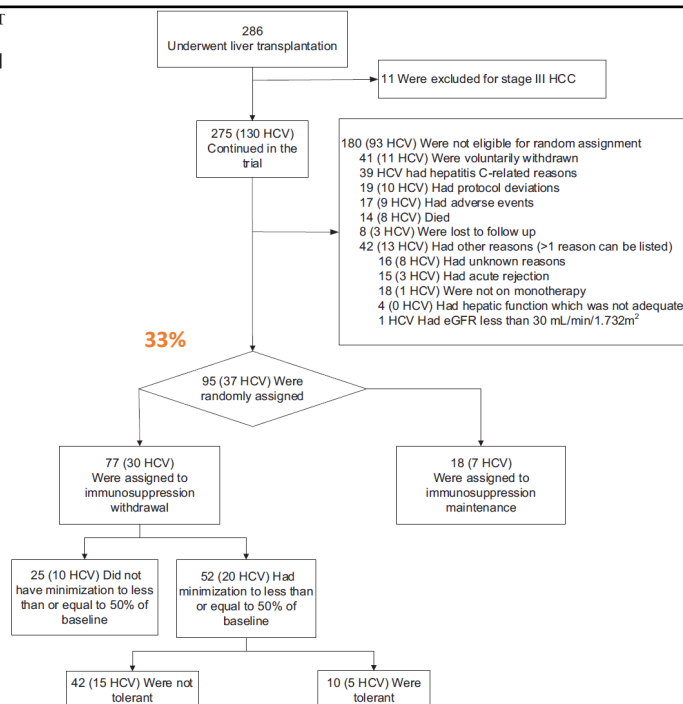
AJT 2019

The Immune Tolerance Network A-WISH trial

7 Tx centers, USA 2005-2011

IS withdrawal in ~1yr, doses ↓ every 8 wk

Tolerant at mean 2.8 yrs post-LT
Of patients randomized, 10 / 77 = **12.9 %**
Of patients enrolled, 10 / 268 (286-18) = **3.7 %**



Immunosuppression lopetus

- PSC, AIH, PBC poissulkukriteeri
- Operational tolerance -määritelmä
 - Benitez 2013: ei rejektiota biopsiassa >1v
 - Shaked 2019: "no clinical evidence of rejection"

ORIGINAL ARTICLE

AJT

Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation

Abraham Shaked¹ | Michele R. DesMarais² | Heather Kopetskie³ | Sandy Feng⁴ |
 Jeffrey D. Punch⁵ | Josh Levitsky⁶ | Jorge Reyes⁷ | Goran B. Klintmalm⁸ |
 Anthony J. Demetris⁹ | Bryna E. Burrell¹⁰ | Allison Priore¹¹ | Nancy D. Bridges¹¹ |
 Peter H. Sayre^{2,4}

AJT 2019

TABLE 3 Laboratory and biopsy findings on tolerant subjects with central readings

Subject	Stratum	Completion of IS to last labs (d)	Lab findings eligibility/last available		
			ALT (U/L)	GGT (U/L)	Alk Phos (U/L)
106	HCV	790	58/71	47/32	84/55
141	HCV	772	53/52	60/23	96/65
186	HCV	736	43/33	91/38	90/78
220	HCV	740	85/101	97/47	108/97
273	HCV	283	93/68	329/-	125/168
084	NINV	735	51/46	26/22	80/87
098	NINV	781	17/34	-/-	116/118
159	NINV	747	11/19	23/23	160/52
206	NINV	646	11/12	9/41	62/63
212	NINV	728	13/29	37/266	120/137

Immunosuppression lopetus

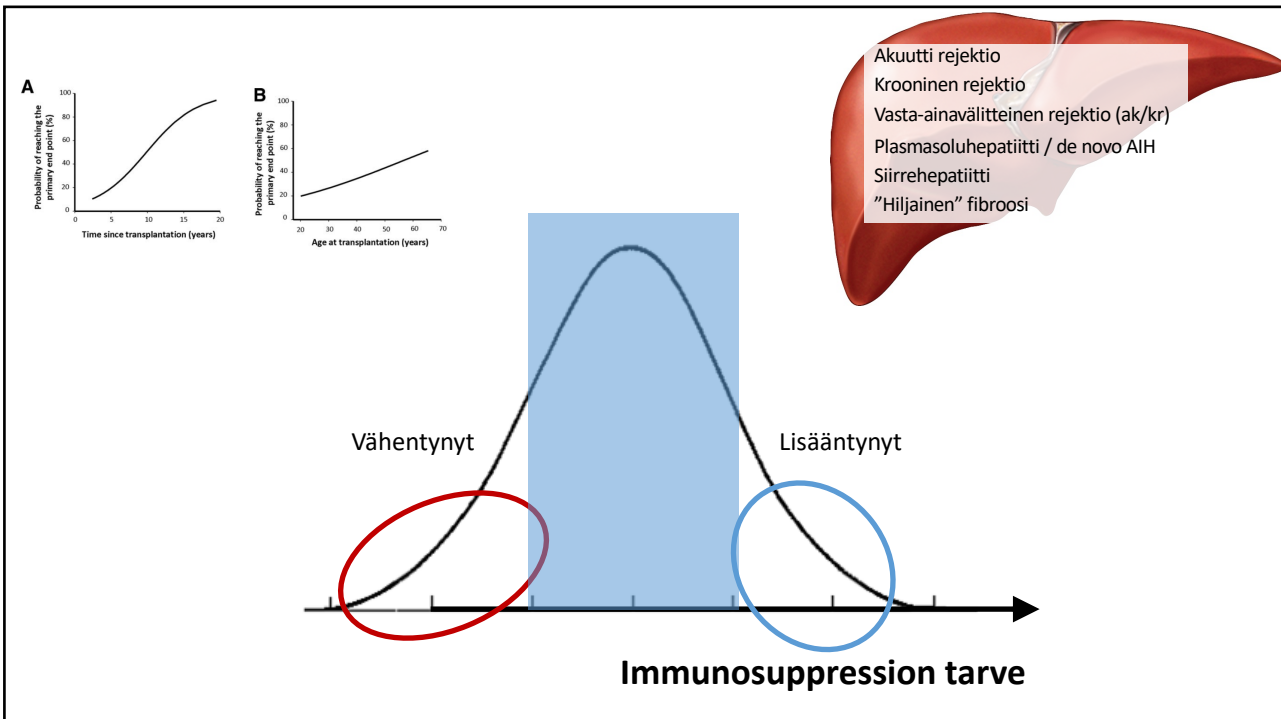
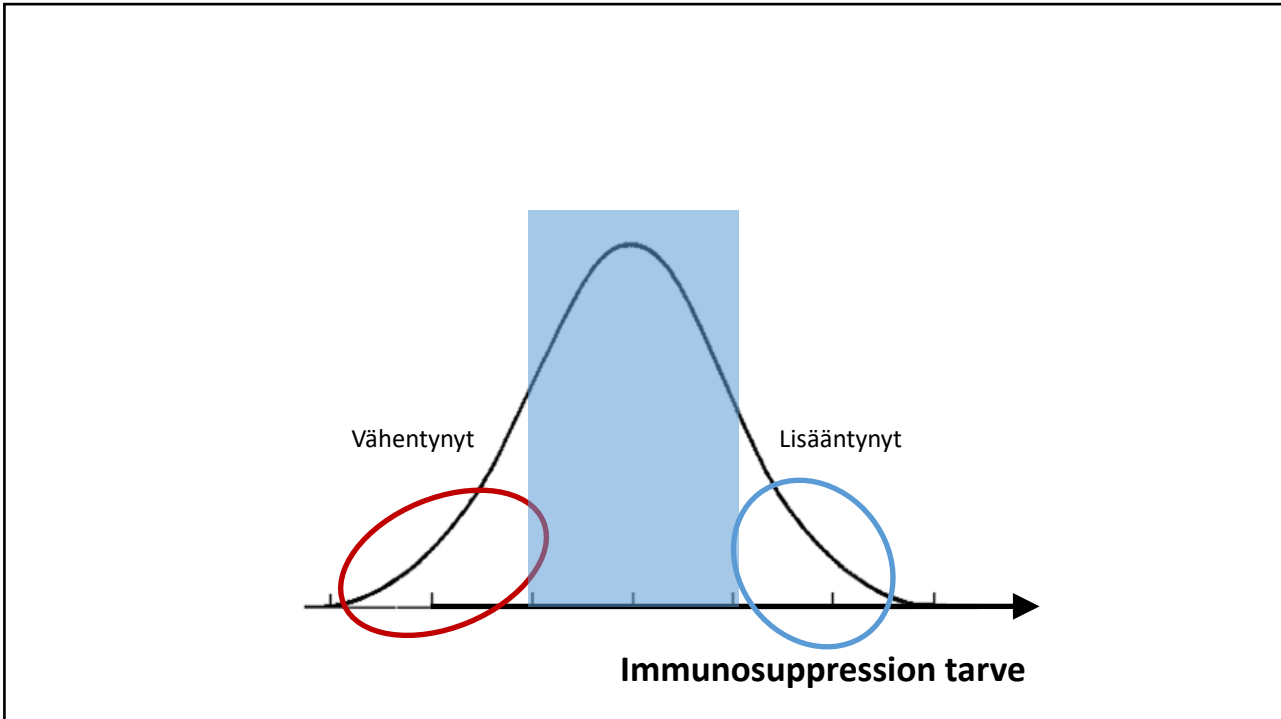
- PSC, AIH, PBC poissulkukriteeri
- Operational tolerance -määritelmä
 - Benitez 2013: ei rejektiota biopsiassa >1v
 - Shaked 2019: "no clinical evidence of rejection"
- IS lopetus:
 - Ei merkittävää parannusta
 - Munuaisfunktio
 - Diabetes
 - Hypertensio
 - Dyslipidemia
 - Saanut IS jo keskim 10 vuoden ajan
 - Syöpäriski?
 - Tutkimukset liian pieniä
- Tolerantit potilaat ei osata tunnistaa
- IS lopetus epäonnistuu 80-90%:lla
- Morbiditeetin vähentämiseksi IS pitäisi lopettaa varhain, mutta käytännössä onnistuu yleensä vasta myöhemmin siirron jälkeen

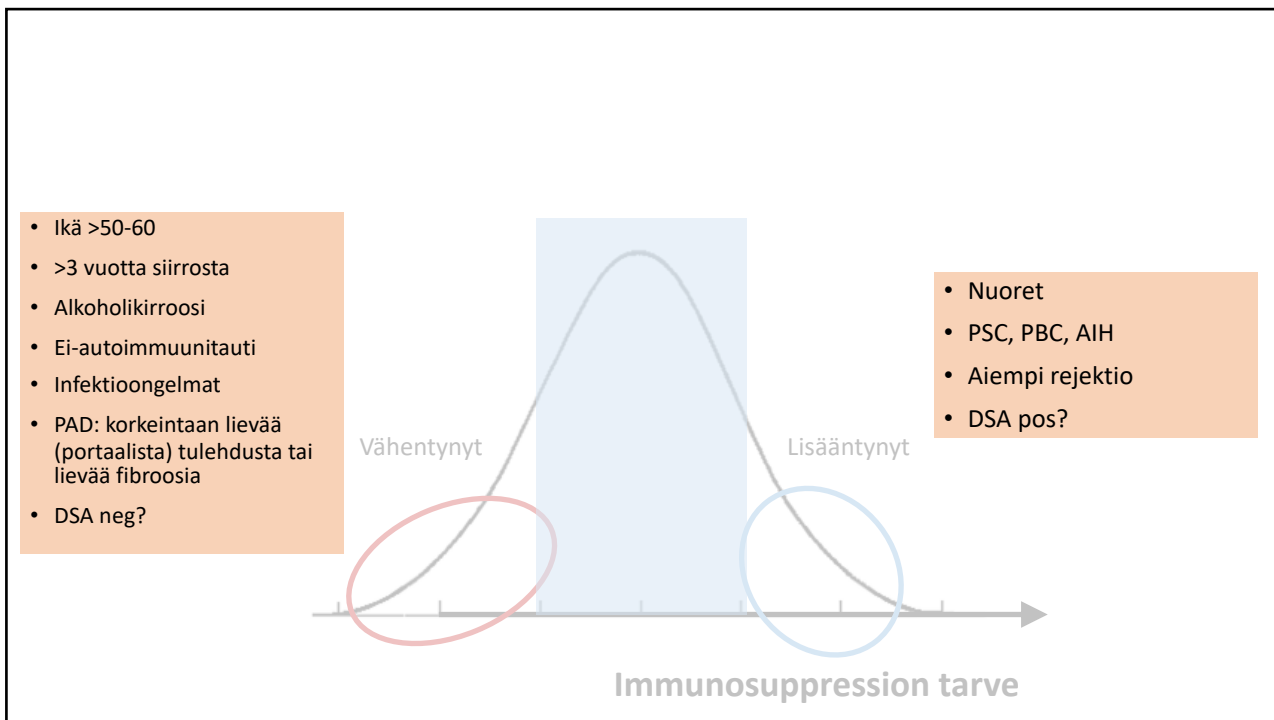
Pitkäaikaisvaikutukset ??

IS minimointi vs lopetus ?

Pärjäkö ilman ?

- IS lopetus vain kontrolloiduissa tutkimuksissa
- Joskus vaikeassa syövässä (PTLD) tai kriittisessä infektiassa





Göteborg

Ennen 2010: Takro (tavoite pit 0-2kk 10-15 →sen jälkeen 5-10) + steroidi, tarv MMF

2010→

Ei PSC/AIH

	Steroider	Simulect®	Takrolimus	MMF
Dag 0 (före påsläpp)	Solu-Medrol 1000 mg iv	20 mg iv		
Dag 0 (postop)				1g x 2 po
Dag 1	UL TX Lever	UL TX Lever	UL TX Lever	"
Dag 2				"
Dag 3			1-3 mg x 2 po*	"
Dag 4		20 mg iv	(TAC konc: 5-8)	"
Dag 5			"	"
Dag 7			"	"
Dag 10-14/ före utskr.			Advagraf 1 ggr/d	(vb MPA-AUC)**
4 veckor			"	"
6 veckor			"	"
8 veckor			"	"
> 3 mån**			(TAC konc: 5)	"

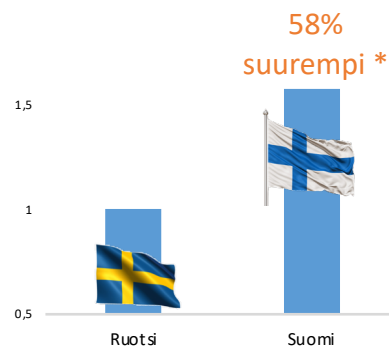
PSC/AIH

	Steroider	Simulect®	Takrolimus	MMF
Dag 0 (före påsläpp)	Solu-Medrol 1000 mg iv	20 mg iv		
Dag 0 (postop)				1g x 2 po
Dag 1	20 mg po	UL TX Lever	UL TX Lever	"
Dag 2	20 mg po			"
Dag 3	20 mg po		1-2 mg x 2 po*	"
Dag 4	20 mg po	20 mg iv	(TAC konc: 5-8)	"
Dag 5	20 mg po		"	"
Dag 7	20 mg po		"	"
Dag 10-14/inför utskr.	20 mg po		Advagraf 1 ggr/d	(vb MPA-AUC)**
2-4 veckor	10-15 mg po		"	"
6 veckor	5-10 mg po		"	"
8 veckor	5-10mg po		"	"
> 3 mån	5 mg po		(TAC konc: 3-5)	"

Göteborg

- IS vähennys hiljalleen (>3-5 vuotta siirrosta)
 - Tarkka seuranta
 - Tyypillisesti takro pit 3-4 ug/L
 - Pienellä osalla jopa takro pit 1,5 – 2 ug/l monoterapiana
 - Myöhäinen rejektio harvinainen, ja jos tulee, yleensä hoituu hyvin
- Rejektion hoito kotisairaalassa, jopa polikliinisesti
 - Aina yhteys tx.hepatologiin/kirurgiin
 - Biopsiat Tx patologille
 - Solu-Medrol 500mg x 1 x 3vrk
 - CAVE! Arteriastriktuura, muut vaskulaariset ongelmat

Syöpäriski maksansiirron jälkeen



* *adjustoitu ikä, sukupuoli, siirtovuosikymmen, LT indikaatio, HCC, CNI tyyppi, antimetaboliitti, steroidi*

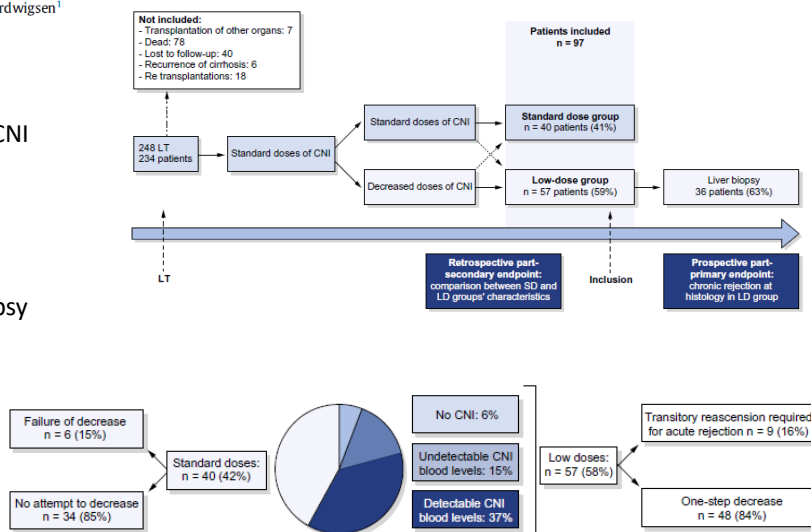
Nordin AJT 2018

Research Article

Assessment of chronic rejection in liver graft recipients receiving immunosuppression with low-dose calcineurin inhibitors

Louise Barbier^{1,*}, Stéphane Garcia², Jérôme Cros³, Patrick Borentain¹, Danielle Botta-Fridlund¹, Valérie Paradis³, Yves-Patrice Le Treut¹, Jean Hardwigen¹

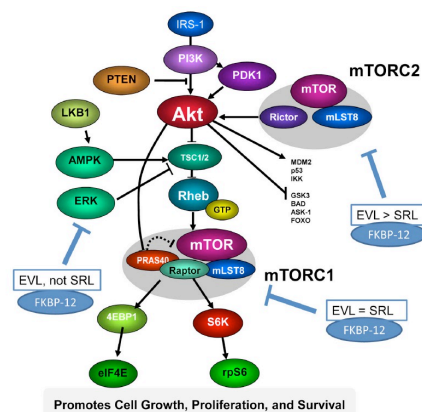
- France 1997-2004
- 36 patients treated with low-dose CNI with protocol biopsy
 - TAC <5 ng/mL
 - Cya <50 ng/mL
- Mean 2 yr LTx to CNI decrease
- Mean 41 mths CNI decrease to biopsy
- 56% CNI monotherapy
- Histology in low-dose group
 - No acute or chronic rejections
 - No - mild inflammation in 93%
 - Fibrosis 0-1 in 86% (F2-7%, F3-7%)



Everolimuusi vs sirolimuusi



- Ei randomisoituja vertailututkimuksia
- Salpaa aktivoituneiden T-solujen proliferaatiota ja siten klonaalista ekspansiota
- Time to steady state
 - sirolimus 6 d
 - everolimus 4 d
- T1/2
 - sirolimus 62h
 - everolimus 28h



mTOR inhibiittori

• Indikaatio

- Kaposi sarkooma
- CNI neurologiset haitat
- Etenevä munuaisten vajaatoiminta (<6-12kk ?)
- Ihosyöpä
- Muu syöpä
- HCC residivi(riski) ?
- MMF/AZA:n tilalle jos sivuvaikutuksia/riittämätön teho

• Edellytykset

- GFR >30-40 ml/min
- Proteinuria < 0,8-1 g/vrk
- Matala immunologinen riski (ei rejektioita <3kk, ei rejektio muutoksia biopsiassa)
- (ei DSA)
- Ei merkittävää keuhkosairautta, ei lymfaattisia defekteja (lymfedeema riski)

Vaihto everolimuusiin käytännössä

- Aloitus EVL 0,5 – 0,75mg x2 → pitoisuus 1 vko
- Vältettävä mTOR-i monoterapia varhain siirron jälkeen
- TAC ↓ kun EVL pitoisuus stabiilisti >3-5
- Cya ↓ heti (interaktio → Cya AUC x4)
- Lopeta CNI asteittain ~2kk aikana
- EVL tavoitepitoisuus 5-8 (ilman CNI)

Leikkaus

- CNI tilalle 2vko ennen ja 2-4vko:ksi leikkauksen jälkeen (haavan paraneminen)

Immunosuppression after transplantation – a continuous balance

