

9. Ulusal

Transplantasyon İmmünolojisi ve Genetiği Kongresi

18-21 Nisan 2024

Papillon Zeugma Hotel Kongre Merkezi
Antalya



EC-MPS, BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA, İLK 3 AY İÇİNDE DAHA AZ HEPATOTOKSİSİTE VE GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLERE SAHİP OLABİLİR; TEK MERKEZ DENEYİMİ

RAMAZAN KOZAN¹, HAKAN SÖZEN¹, KİBRİYA FİDAN², GALİP GÜZ³, AHMET CAN KOYUNCUOĞLU¹,
OĞUZ SÖYLEMEZOĞLU² VE AYDIN DALGIÇ¹

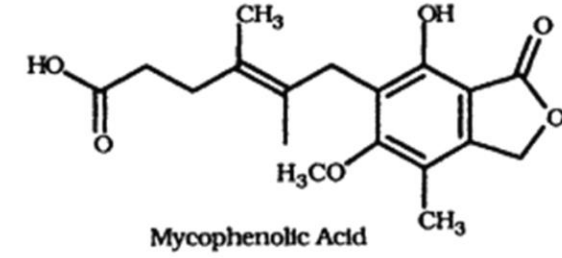
¹Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı



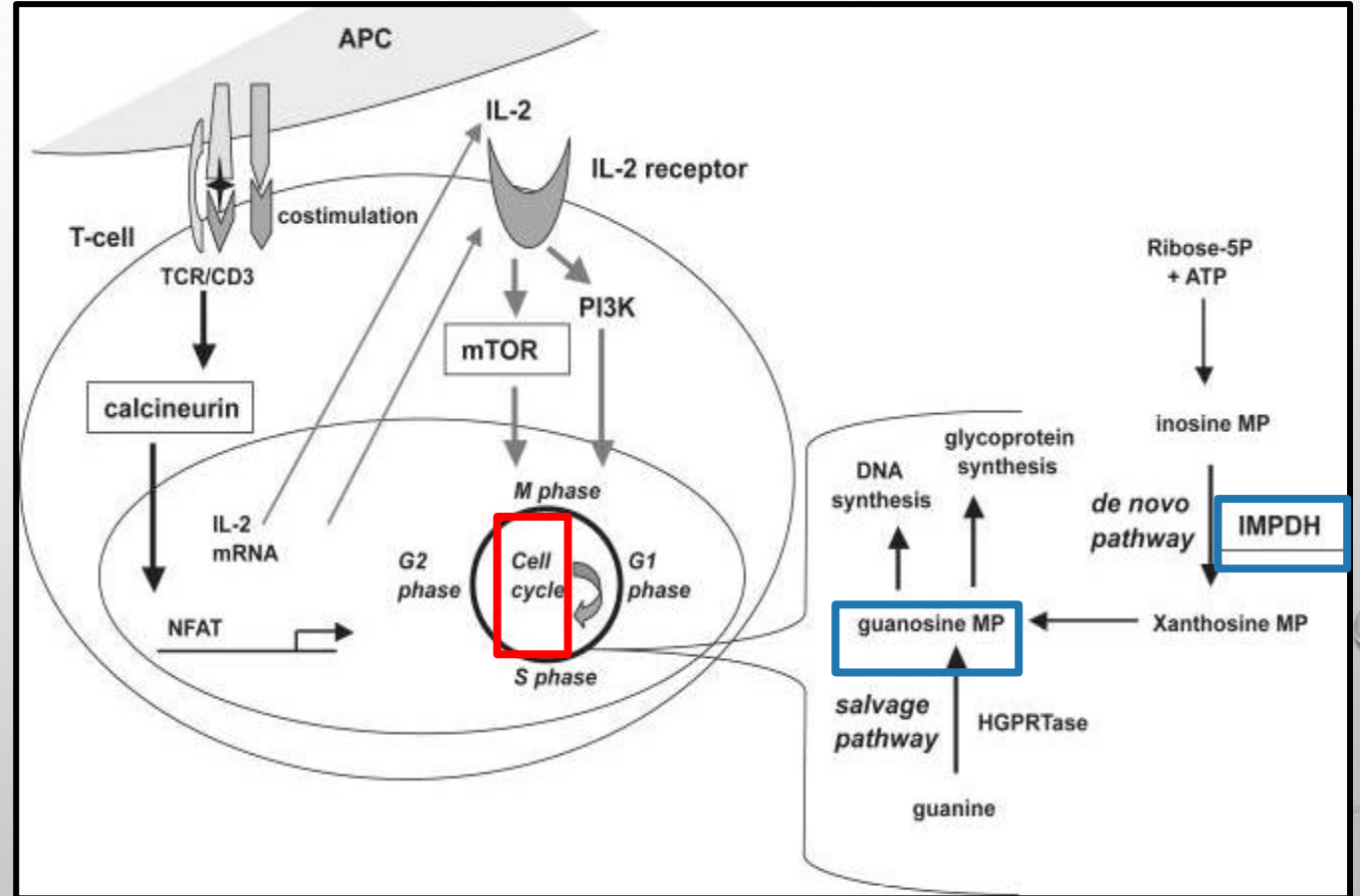
GİRİŞ



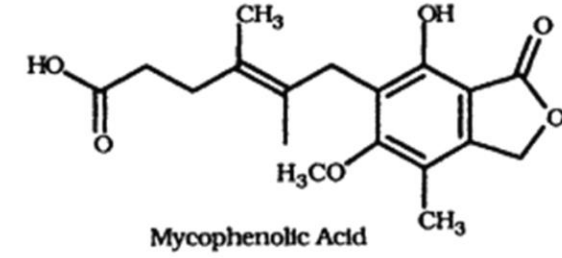
- PÜRİN SENTEZİNDEKİ T VE B LENFOSİTLERİN KLONAL PROLİFERASYONUNDAKİ ROLÜNÜN 40 YILDAN FAZLA BİR SÜRE ÖNCE TANIMLANMASI BELİRLİ ENZİMATİK YOLLARI HEDEFLEYEN SEÇİCİ İMMÜNSÜPRESYON YÖNTEMLERİNİN GELİŞMESİNE YOL AÇTI.
- MYCOPHENOLIC ACID (MPA), *PENICILLIUM* FUNGUS'DAN ÜRETİLEN ANTI-NEOPLASTIC, ANTI-VIRAL, ANTI-FUNGAL VE IMMUNOSÜPPRESİV ETKİYE SAHİP OLAN BİR İLAÇTIR.

GİRİŞ

MPA, DNA SENTEZİ İÇİN
GEREKLİ OLAN
GUANOSINE MP
SENTEZİNİ INOSINE
MONOPHOSPHATE
DEHYDROGENASE
ENZİMİNİ (IMPDH) BLOKE
EDEREK ETKİ GÖSTERİR.



GİRİŞ

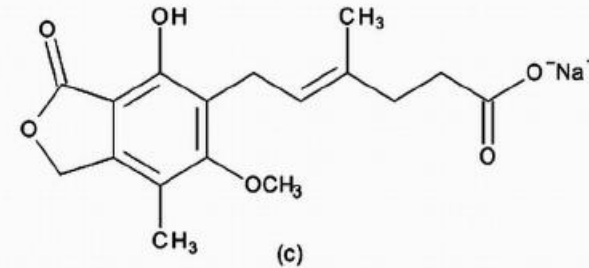
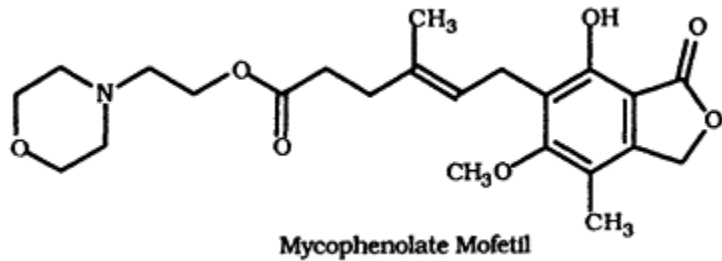


- İN VİTRO VE İN VİVO ÇALIŞMALAR, MPA'NIN SİTOTOKSİK T HÜCRELERİNİN OLUŞUMUNU VE B HÜCRELERİNİN ANTİKOR ÜRETİMİNİ ÖNLEDİĞİ
- ANCAK SİTOKİN ÜRETİMİ ÜZERİNDE DOĞRUDAN BİR ETKİSİNİN OLMADIĞINI GÖSTERMİŞTİR.
- LENFOSİTLERİN ENFLAMASYON BÖLGELERİNE VE ALLOGRAFT ENDOTELYUMU İLE ETKİLEŞİMİNİ ENGELLEME YOLUYLA DA ETKİ GÖSTERİLER.
- LÖKOSİT YÜZEY YAPIŞMA MOLEKÜLLERİNİN (SELEKTİNLER VE INTEGRİNLER GIBI) SENTEZİ, GUANOZİN NÜKLEOTİDLERINE BAĞIMLIDIR.

GİRİŞ

İKİ MPA FORMÜLASYONU BULUNMAKTADIR:

1. **MİKOFENOLAT MOFETİL** (MMF; **CELLCEPT**, ROCHE LABORATORIES, INC., NUTLEY, NJ)
2. **ENTERİK KAPLI MİKOFENOLAT SODYUM** (EC-MPS; **MYFORTIC**; NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP., EAST HANOVER, NJ)



GİRİŞ

- **MİKOFENOLAT MOFETİL** (MMF; CELLCEPT, ROCHE LABORATORIES, INC., NUTLEY, NJ),
- MYCOPHENOLIC ACID (MPA)'İN BİR MORFOLINO ESTER PROİLACIDIR
- **1995** YILINDA BÖBREK TRANSPLANT HASTALARINDA AKUT ALLOGRAFT REJEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ İÇİN ONAYLANMIŞTIR.

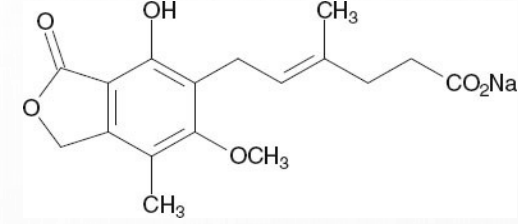
Lipsky J. et al. Mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1996;**348**:1357–1359.

Bullingham RE. et al. *J Clin Pharmacol*. 1996;**36**:315–324

Ekberg H, et al. ELITE-Symphony Study Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;**357**(25):2562–2575.

Pascual M, et al. Chronic renal allograft dysfunction: a role for mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2000;**69**:1749–1750.

GİRİŞ



- MMF'NIN KULLANIMI YÜKSEK ORANDA Gİ YAN ETKİNLİKLERLE İLİŞKİLENDİRİLDİĞİ İÇİN YENİ BİR MPA FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLDİ.
- MPA'NIN DİĞER İLACI OLARAK **2004 ENTERİK KAPLI MYOFENOLAT SODYUM** (EC-MPS; MYFORTIC; NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP., EAST HANOVER, NJ)
- EC-MPS, MOFETİL ESTERİ İÇERMEZ VE SADECE İNCE BAĞIRSAĞIN ALKALİ ORTAMINA ULAŞILDIĞINDA MPA'YI SALAR.

Sanford M, Enteric-coated mycophenolate sodium: A review of its use in the prevention of renal transplant rejection. *Drugs*. 2008;68:2505-33

Arns W, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2005;19:199.

European Mycophenolate Mofetil Study Group Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995;345:1321

GİRİŞ

- EC-MPS İLE MMF KARŞILAŞTIRAN ÇALIŞMALARDA BENZER GÜVENLİK VE ETKİNLİK SONUÇLARI GÖZLEMLENMİŞTİR;
- DOZA BAĞLI GASTROİNTESTİNAL (Gİ) YAN ETKİLERİ, MPA TABANLI TEDAVİLERDE YAYGIN

AMAÇ

DE-NOVO BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA, NAKİLDEN SONRAKİ İLK ÜÇ AYDA MMF VE EC-MPS YAN ETKİLERİNİ KARŞILAŞTIRMAK İÇİN BU ÇALIŞMA PLANLANDI.

GEREÇ VE YÖNTEM

- GAZİ ÜNİVERSİTESİ TRANSPLANTASYON MERKEZ'İNDE 103 DE-NOVO BÖBREK TRANSPLANTASYONU RETROSPEKTİF İNCELENDİ.
- 24 PEDIATRİK , 76 ERİŞKİN
- 103 HASTADAN 100 TANESİ ÇALIŞMAYA ALINDI
- HASTALAR **MMF (GRUP A, N=68)** VE **EC-MPS (GRUP B, N=32)**
- NAKİLDEN SONRAKİ İLK 3 AY İÇİNDE GASTROİNTESTİNAL VE KEMİK İLİĞİ YAN ETKİLERİ İLE HEPATOTOKSİSİTE DEĞERLENDİRİLDİ.

GEREÇ VE YÖNTEM

İMMÜNOSÜPRESYON

- **TRİPLE (KASİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ+STEROİD+MİKOFENOLAT)** İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ
- **MMF** 1000 MG, **EC-MPS** 720 MG PO -1 DE BAŞLANIR..
- TRANSPLANTASYON SONRASI D0, TÜM ALICILAR MMF 1000 MG, EC-MPS 720 MG BİD
- KONVERSİYON MMF- MYF; MYF-MMF,
- TAMAMEN KESİLENLERDE AZA VEYA RAPA/CERTICAN KULLANDIK.

BULGULAR

GRUP A (MMF):

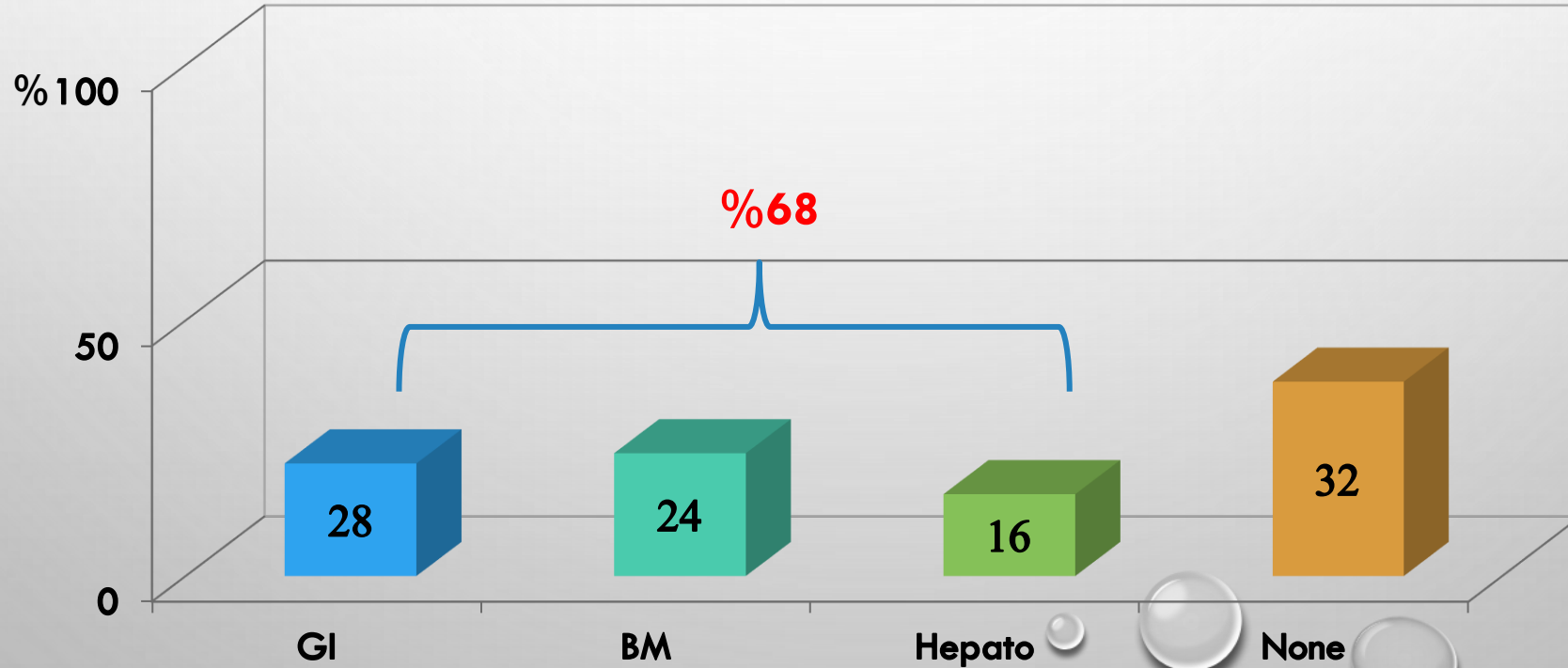
- 29 K, 39 E
- 14 PEDİATRİK, 54 ERİŞKİN
- 34 KADAVRA, 34 CANLI DONOR
- ORTALAMA YAŞ $32,4 \pm 14,6$

GRUP B (EC-MPS):

- 14 K, 18 E
- 10 PEDİATRİK, 22 ERİŞKİN
- 18 KADAVRA, 14 CANLI DONOR
- ORTALAMA YAŞ $29,1 \pm 13,5$

BULGULAR

- GRUP A'DA (MMF), ALICILARIN %32'Sİ HİÇBİR YAN ETKİ YAŞANMAZKEN, %68'Sİ BAŞTA GASTROİNTESTİNAL (%28), KEMİK İLİĞİ (%24) VE HEPATOTOKSİSİTE (%16) GÖRÜLDÜ.



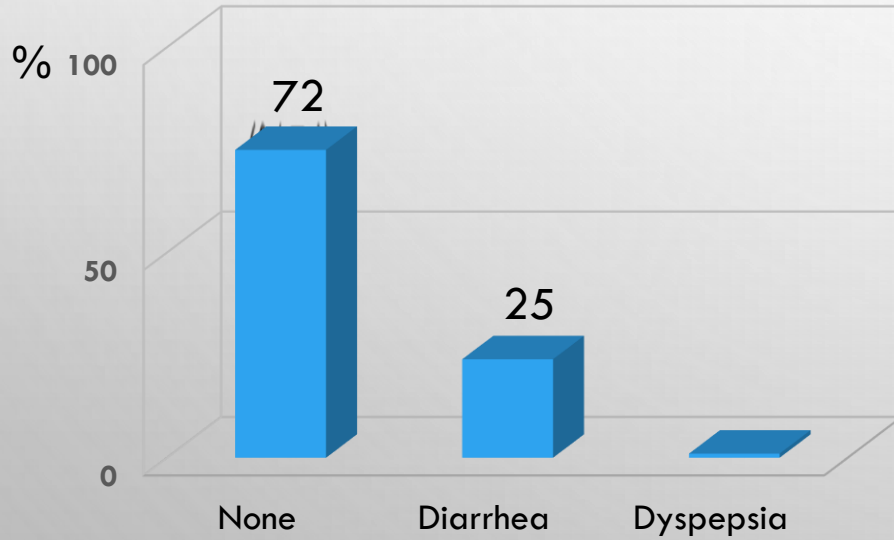
BULGULAR

Grup A

Gi

YE Yok: 49 (%72)

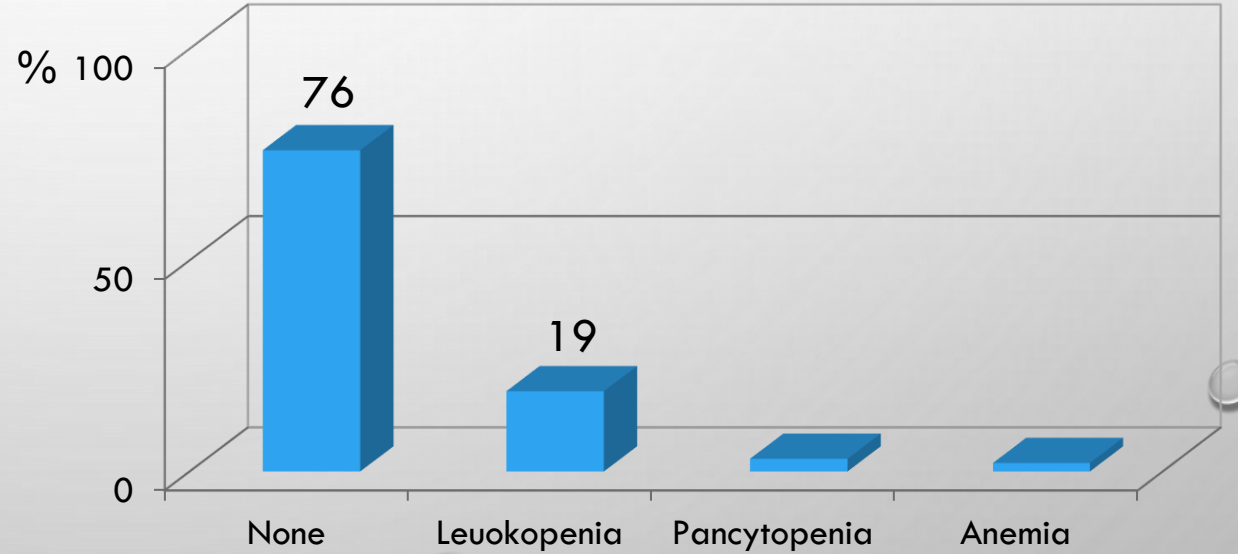
Diyare [n=17-(**PED:5**)], Dispepsi [n=2-(**PED:1**)].



BM

YE Yok: 52 (%76) **PED: 0**

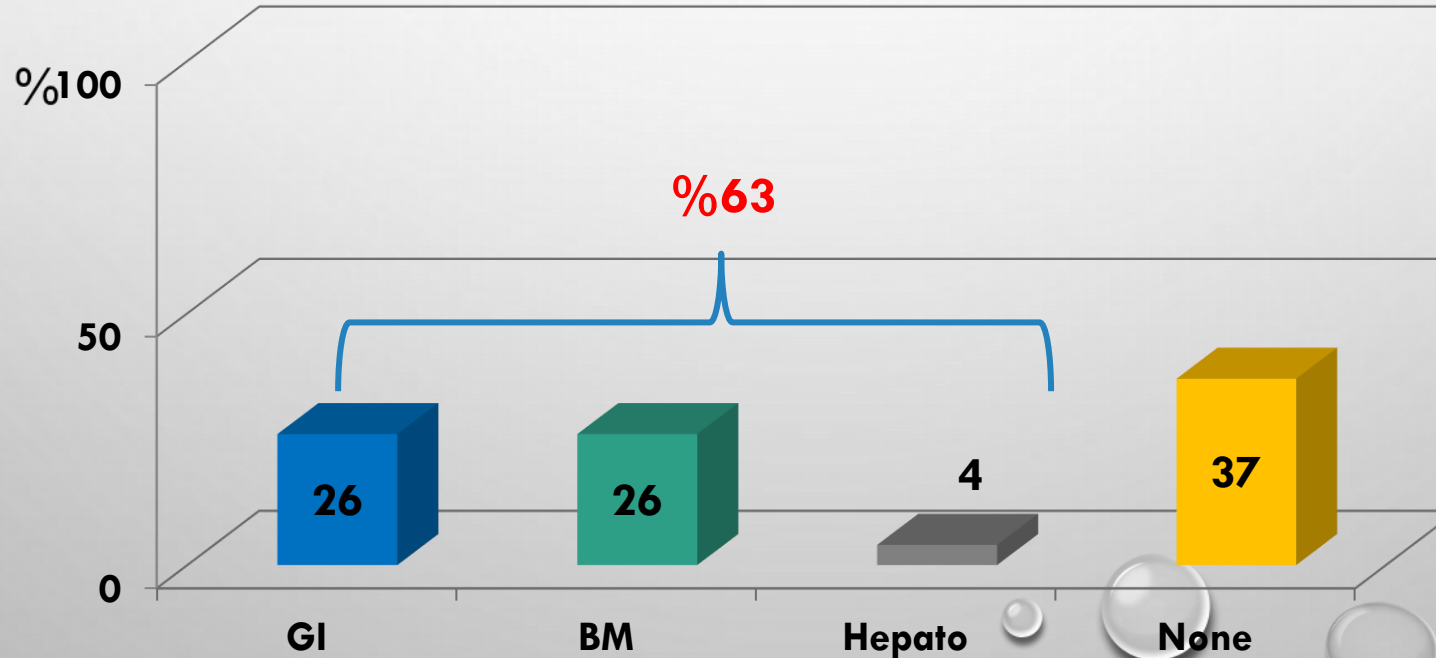
Lökopeni (n=13), Pansitopeni (n=2), Anemi (n=1)



BULGULAR

GRUP B (EC-MPS):

- ALICILARIN %37'Sİ HİÇBİR YAN ETKİ YAŞANMAZKEN,
- %63'Ü KEMİK İLİĞİ (%26), GASTROİNTESTİNAL (%26) VE HEPATOTOKSİSİTE (%4) GÖRÜLDÜ.



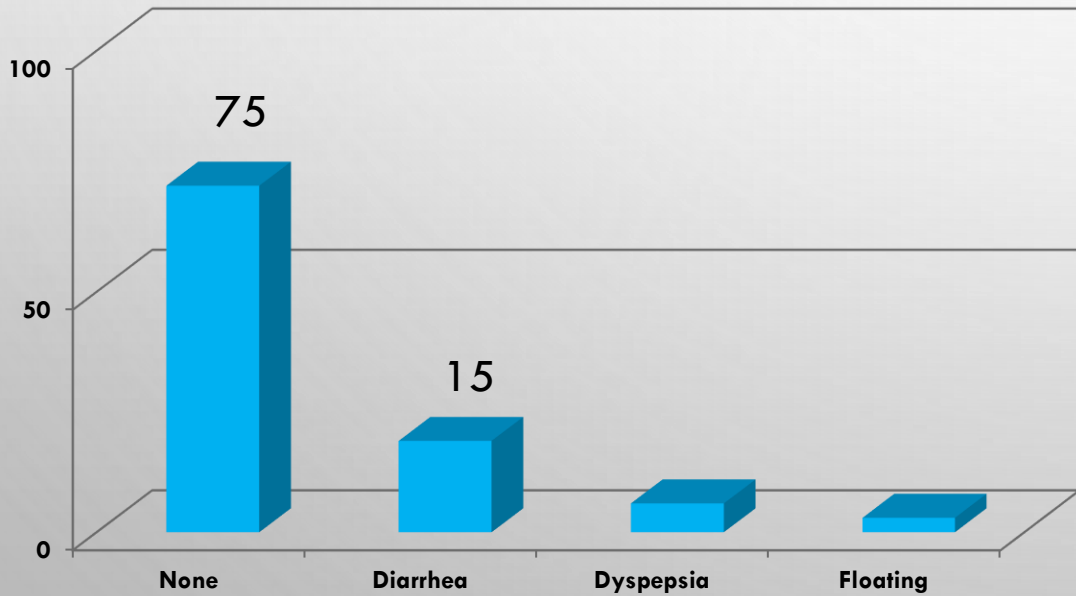
BULGULAR

Grup B

Gi

YE Yok: 24 (%75)

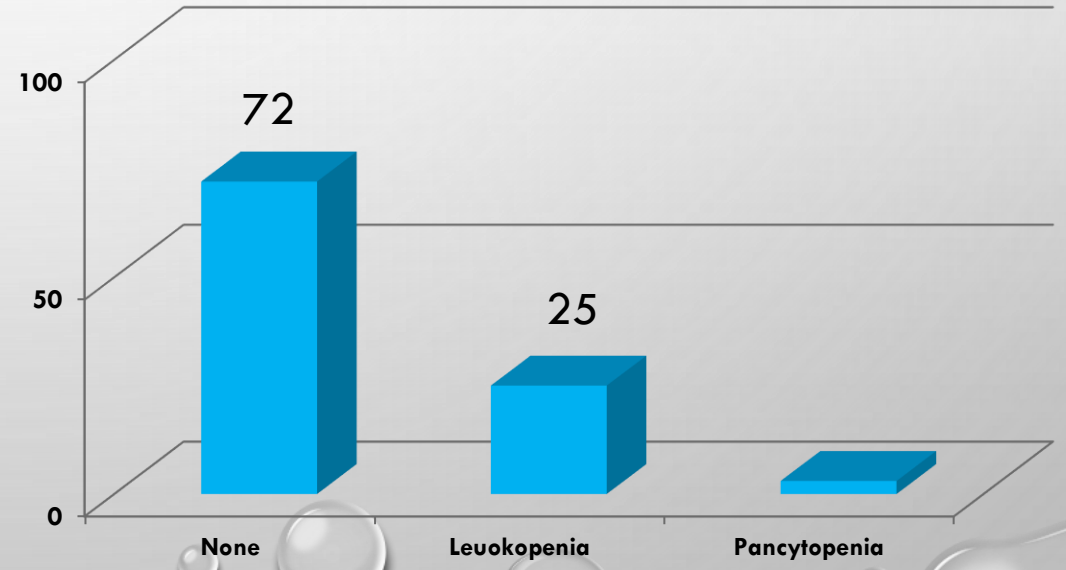
Diyare (n=5-**PED:3**), Dispepsi (n=2-**PED:1**), Şişkinlik (n=1)



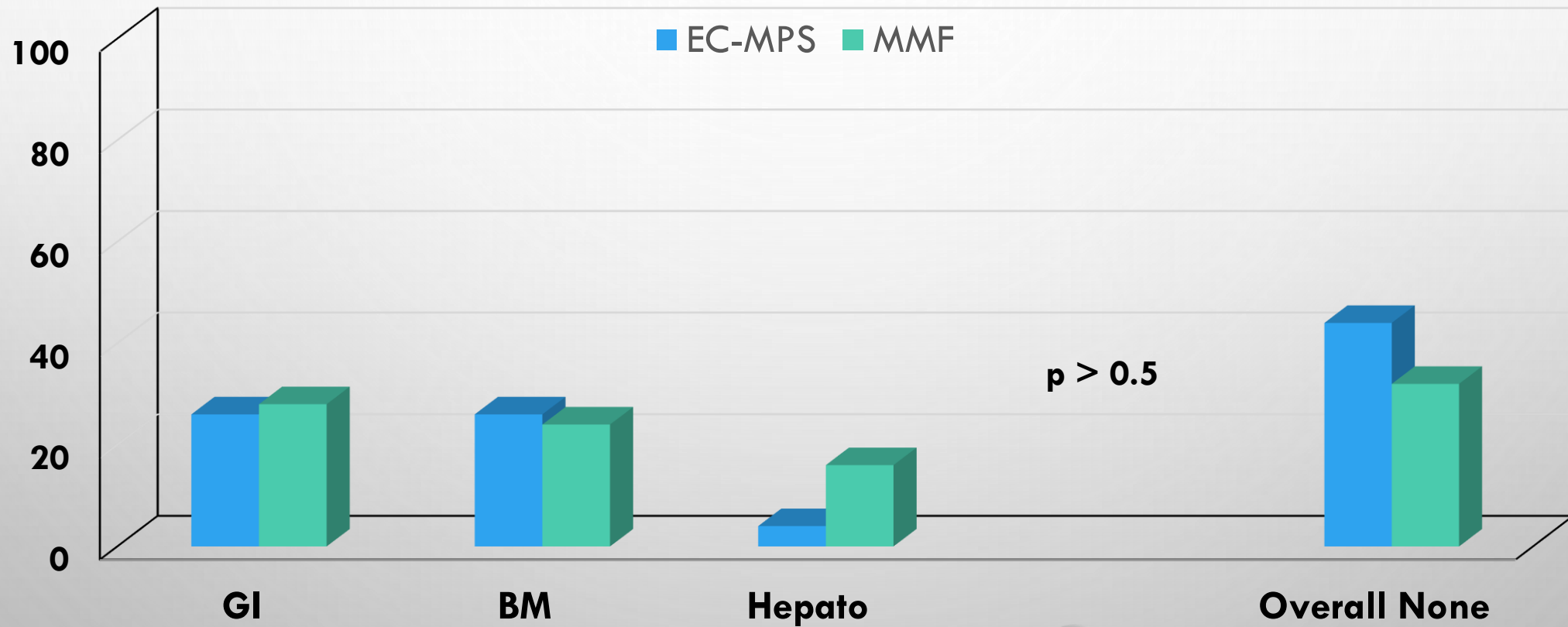
BM

YE Yok: 23 (%72)

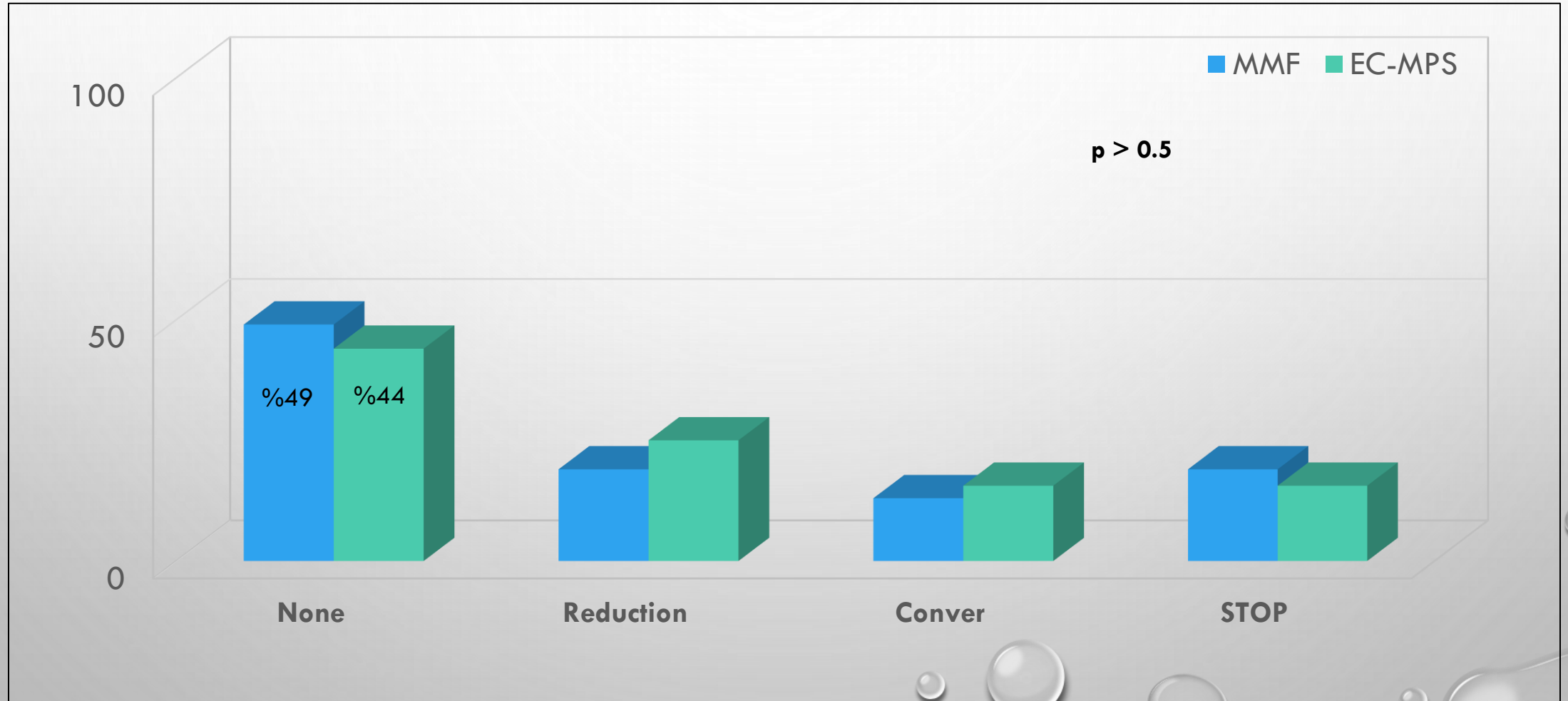
Lökopeni (n=8- **PED:1**), Pansitopeni (n=1)



BULGULAR



BULGULAR



TARTIŞMA

- HEM MMF HEM DE EC-MPS, BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA İLK 3 AY YAN ETKİLERİ AÇISINDAN BENZER ORANLAR SAPTANDI.
- HER İKİ GRUPTA DA GASTROİNTESTİNAL YE VAR!
- MMF HEPATOTOKSİTE ÖN PLANDA!
- MMF'DE DİYARE VE DİSPEPSİ ÖN PLANDAYDI !
- PED GRUPTA MMF Gİ YE ÖNCELİKLİ, BM YE YOK
- **ARX** MMF GRUBUNDA YOK; EC-MPS: 2 (CONVERSİYON): SAĞ KALIMA ETKİSİ YOK

TARTIşMA

- EC-MPS'NİN DAHA AZ HEPATOTOKSİSİTEYE VE BİR AZ DAHA İYİ GASTROİNTESTİNAL TOLERANSA SAHİP OLMASINA RAĞMEN
- DE NOVO BÖBREK NAKLİ HASTALARDA İKİ İLAÇ ARASINDA TERAPÖTİK DENGİ GÖZLEMLENDİ

SONUÇ

- TRANSPLANTASYON BAŞARISI, GÜÇLÜ VE SEÇİCİ İMMÜNSUPRESİF AJANLARIN MEVCUT OLMASINA BAĞLIDIR.
- BÖBREK TRANSPLANT ALICILARININ %80'DEN FAZLASI, MPA BAZLI BİLEŞENİ İÇEREN İMMÜNSÜPRESYON REJİMİYLE TABURCU EDİLMEKTEDİR.



TEŞEKKÜRLER

mhakansozen@gmail.com