



İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK ETKİLERİ



Prof. Dr. Belde KASAP DEMİR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

İzmir Şehir Hastanesi

Çocuk Nefrolojisi ve Çocuk Romatolojisi



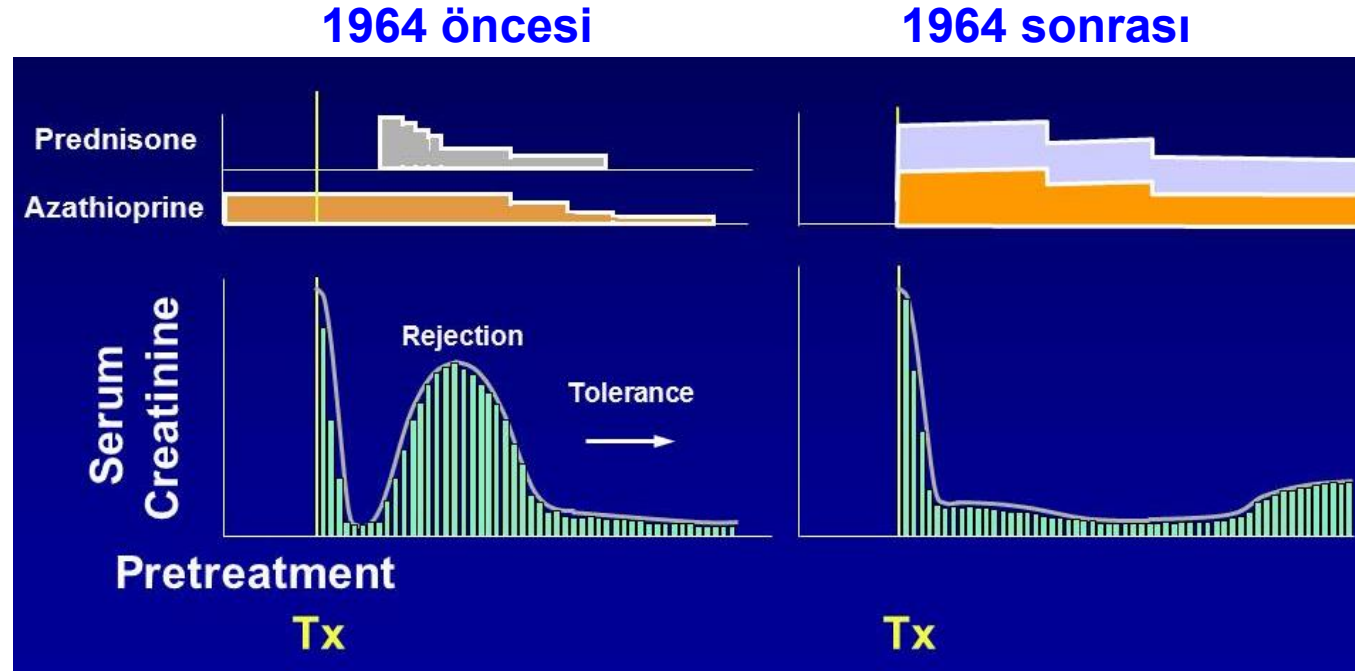
SUNUM PLANI:

- TARİHÇE
- İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE AMAÇ
- KDIGO ÖNERİLERİ
- İMMUNOLOJİK RİSK TANIMI
- İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İMMUNSUPRESİFLER
- İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE YENİLİKLER



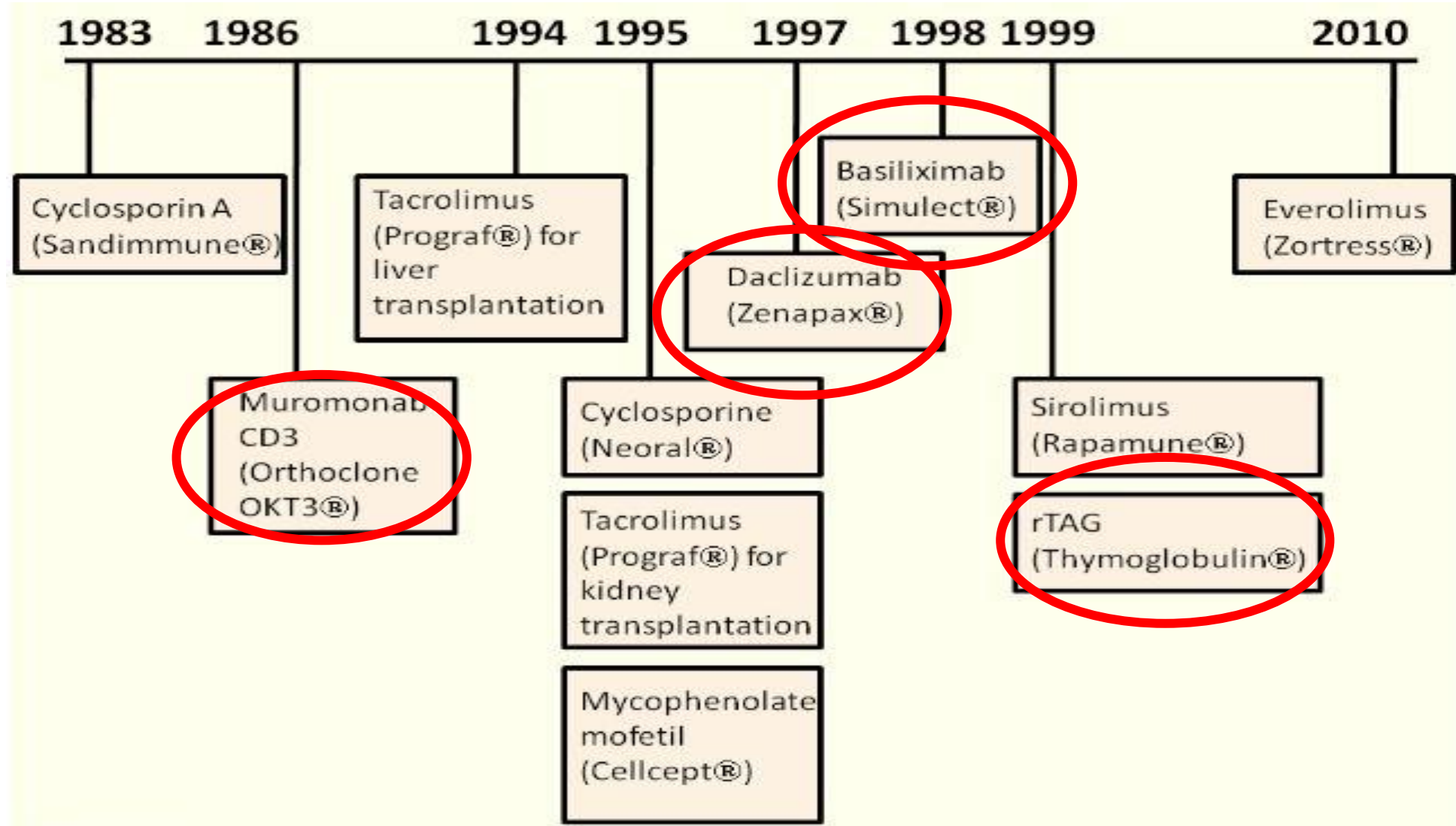
TARİHÇE

- ❖ Anti-metabolitlerin rutin olarak organ naklinde kullanıma girmesi ile ilk kez 1961'de AZA renal tx için kullanıldı.



- ❖ 1988 yılında ilacı bulan Gertrude Elion ve George Hitchings'e Nobel Tıp ödülünü kazandırdı.

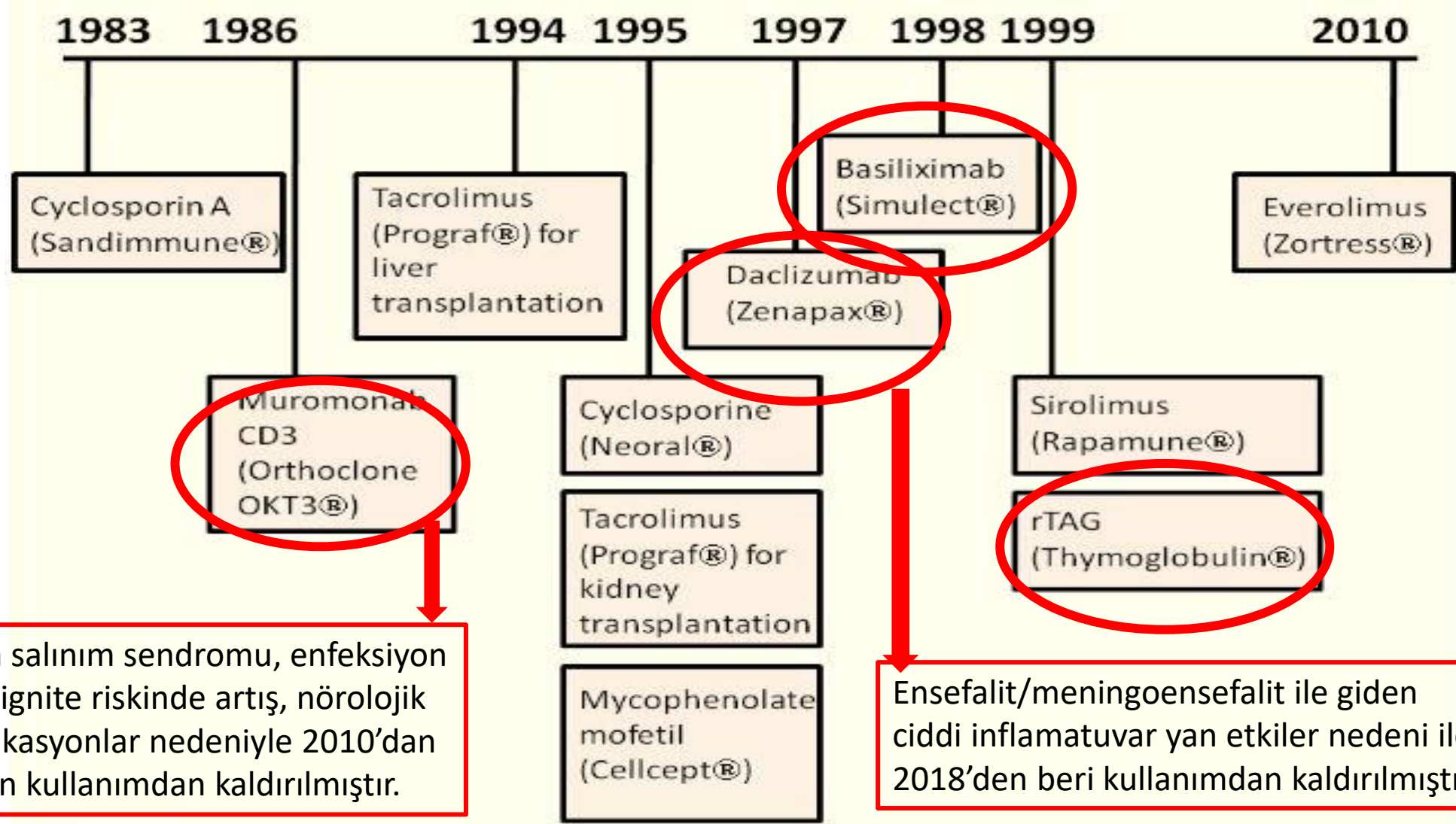
TARİHÇE



İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE AMAÇ:

- ❖ İmmün yanıtı hızlı ve güçlü biçimde baskılamak
- ❖ Akut rejeksiyonu önlemek
- ❖ İdamede kullanılan immunosupresifleri en aza indirmek
- ❖ Uzun dönem greft sağkalımını artırmak

TARİHÇE



KİME İNDÜKSİYON TEDAVİSİ YAPALIM?



- **1.1:** Böbrek transplantasyonu öncesinde veya sırasında immunsupresif tedavilerin kombinasyon şeklinde başlanması önerilmektedir (1A).
- **1.2:** Başlangıç immunsupresif tedavi rejiminin bir parçası olarak biyolojik ajanlar ile indüksiyon tedavisinin yapılması önerilmektedir (1A).
 - **1.2.1:** IL-2RA ilk seçenek indüksiyon tedavisi olarak önerilmektedir (1B).
 - **1.2.2:** Yüksek immunolojik riski olan böbrek transplantasyon alıcılarında IL2-RA yerine lenfosit baskılayıcı ajanların kullanılması tavsiye edilmektedir (2B).

«Yüksek immünolojik riskli hasta»

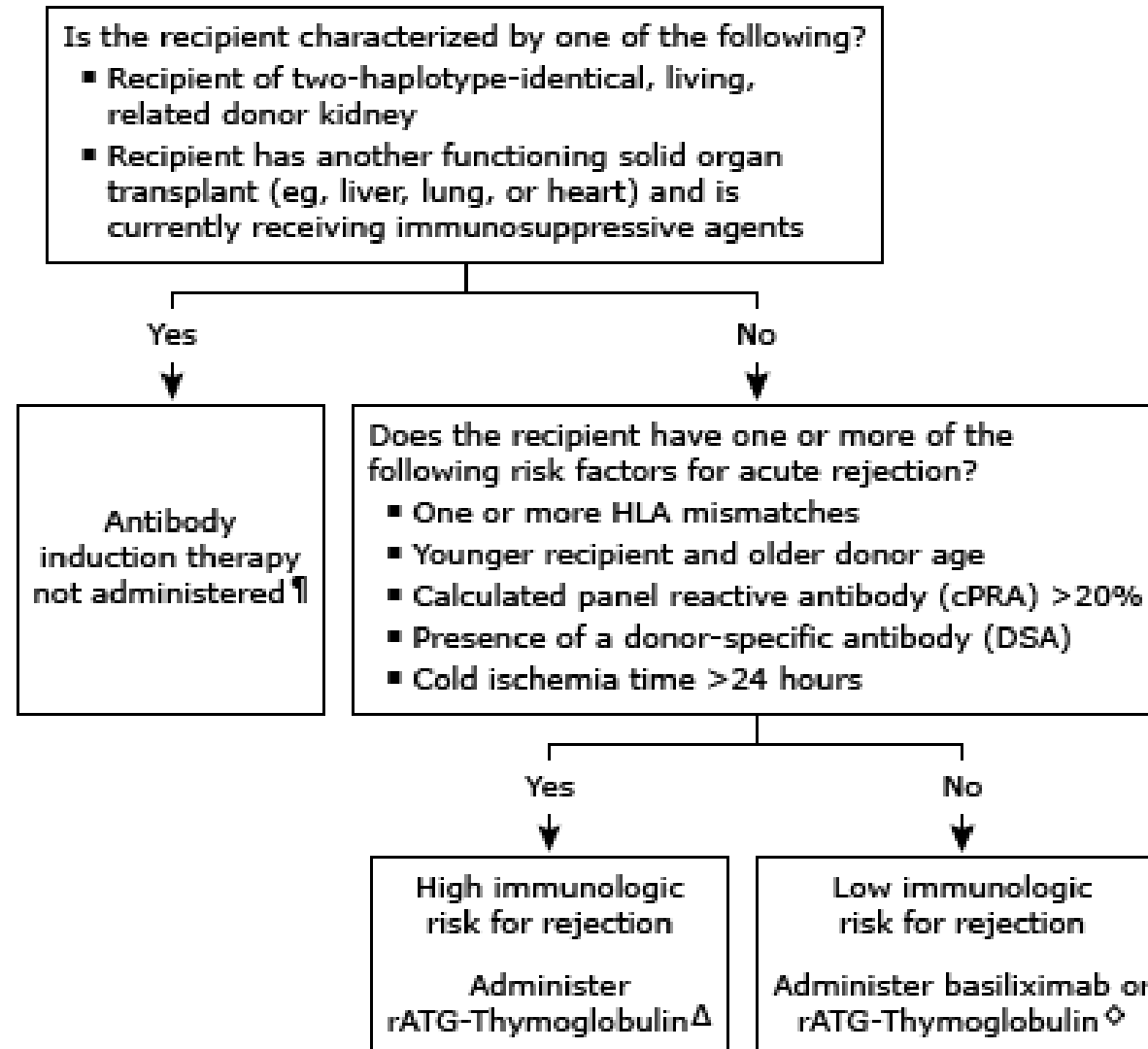
- ❖ HLA-MM sayısı >0
- ❖ Kan grubu uyumsuzluğu
- ❖ Genç alıcı
- ❖ Yaşlı donör
- ❖ Etnik köken-Afrika kökenli Amerikalılar
- ❖ PRA>0%
- ❖ DSA>0%
- ❖ DGF
- ❖ Soğuk iskemi süresinin>24 saat
- ❖ Rejeksiyon öyküsü
- ❖ Tekrarlayan nakil
- ❖ İlaç uyumsuzluğu



«Düşük immünolojik riskli hasta»

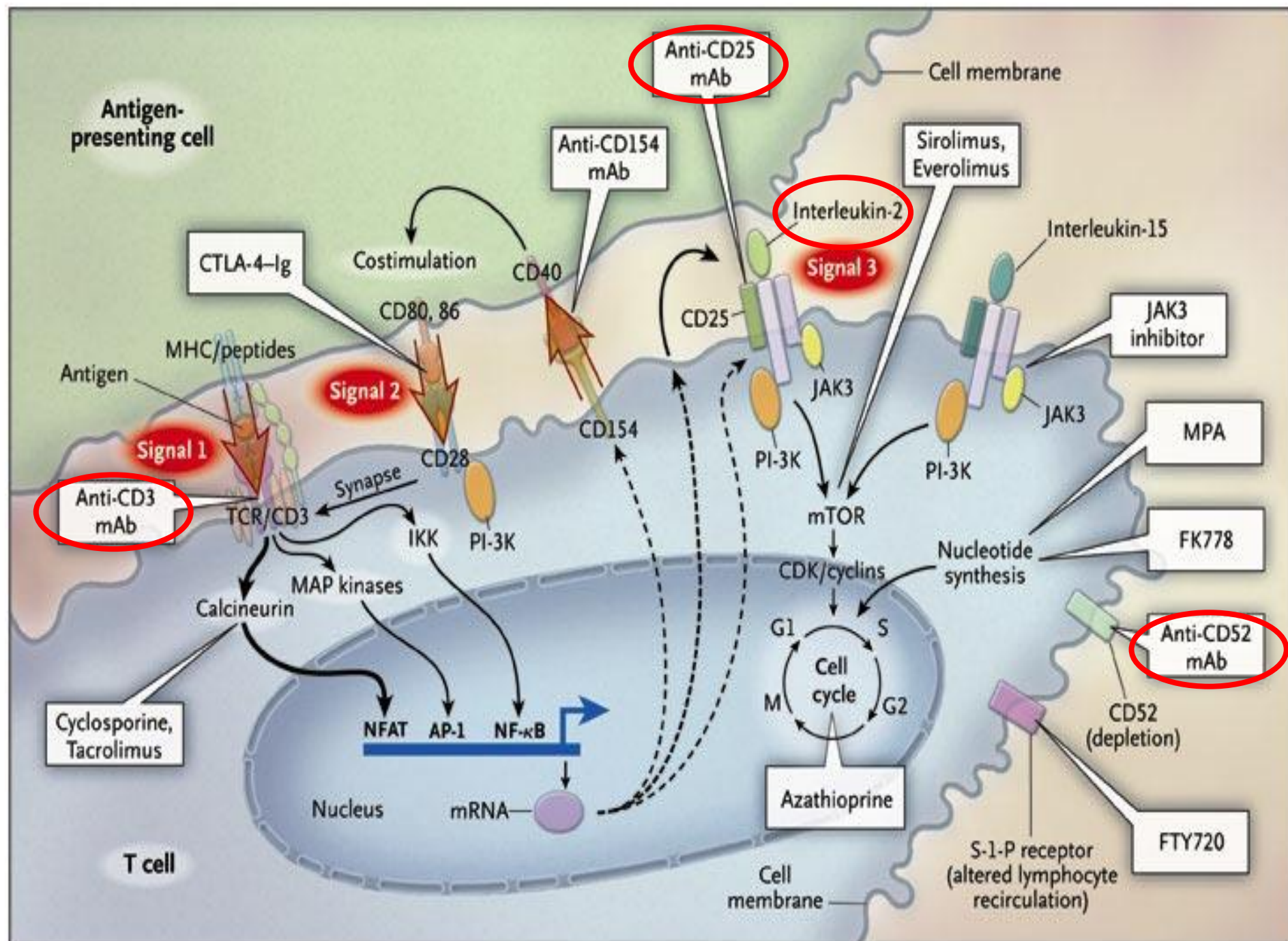
Bunlar yoksa

HLA ve ABO uyumlu hastalarda İndüksiyon Tedavisi Tercihi

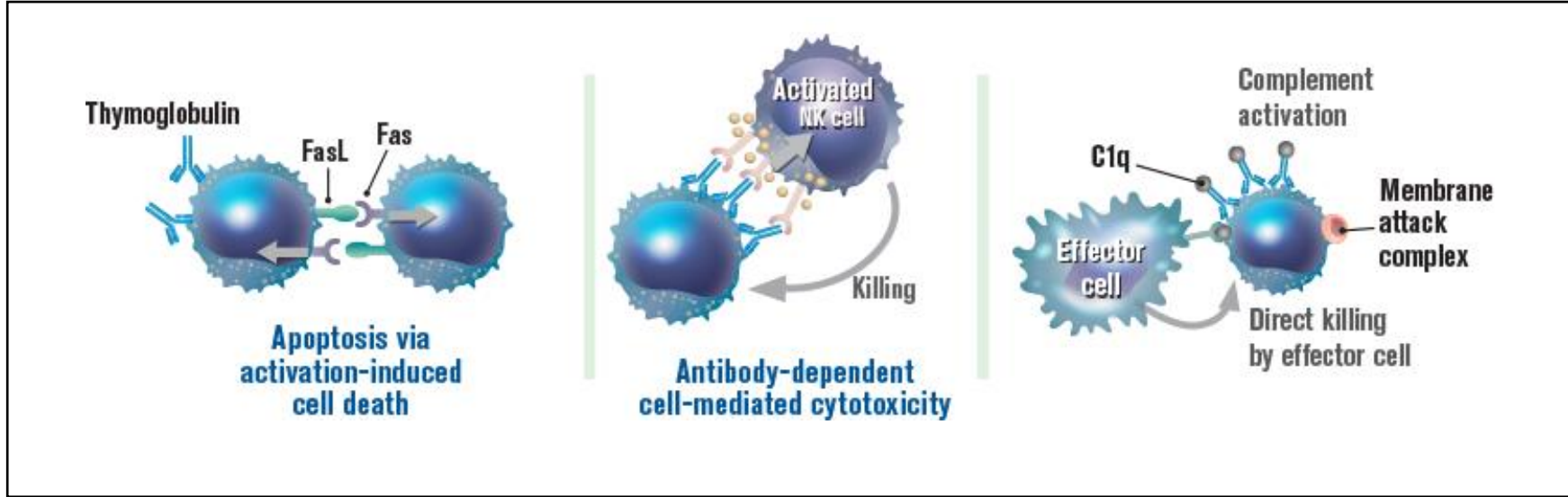


İNDÜKSİYON AJANLARI

- **Poliklonal anti-lenfosit antikorları (ATG)**
- **Monoklonal anti-lenfosit antikorları**
 - **OKT-3 (anti-CD3)**
 - **Daklizumab (anti-CD25)**
 - **Basiliksimab (anti-CD25)**
 - **Alemtuzumab (anti-CD52)**
 - **Rituksimab (anti-CD20)**



Poliklonal anti-lenfosit antikorları - Anti-timosit globülin (ATG)



ATG T-hücrelerini 3 mekanizma ile azaltır:

1. Aktivasyon ile indüklenen hücre ölümü yolu ile apoptoz
2. AK bağımlı hücre aracılı sitotoksisite
3. Kompleman aracılı sitotoksisite

ATG:

- ❖ **rATG-Thymoglobulin** → insan timositlerine karşı tavşan* kaynaklı antikor
 - ❖ **rATG-Fresenius** → T lenfoblastik lösemi (Jurkat) hücre hattına karşı tavşan* kaynaklı antikor
 - ❖ **ATGAM** → insan timositlerine karşı at kaynaklı pürifiye gamaglobulin
-
- 1-10 gün boyunca 1-6 mg/kg/doz veya 3-5 gün boyunca 1,5mg/kg/doz şeklinde kullanılabilir.
 - İlk doz öncesi lökosit sayısı 2000/ μ L ve trombosit sayısı 75000/ μ L üzerinde olmalıdır.
 - Çalışmalar 6 mg/kg/doz ile 10 mg/kg/doz arasında etkinlik farkı olmadığını ortaya koymuştur.
 - <3 mg/kg kümülatif dozlar akut rejeksiyon riskinden korunmada etkin olmamaktadırlar.
 - ATG'nin etkileri 9-12 ay kadar sürebilir.

Baziliksımab:

- IL-2 reseptörü alfa zinciri (CD25) antagonistidir.
- Lenfosit sayısını azaltmadan etki eder.
- İlk doz böbrek naklinden 2 saat önce ve 2. doz nakilin 4. günü olacak şekilde 2 doz olarak uygulanır.
- Vücut ağırlığı 35 kg'ın altındaki çocuklara 10 mg/doz ve 35 kg'ın üzerindeki çocuklara 20 mg/doz şeklinde verilir.
- Ortalama etki süresi 42 ± 16 gün
- MMF, baziliksımabın yarılanma süresini uzatmaktadır.
- Kabızlık, karın ağrısı ve mide bulantısı görülebilecek etkilerdir. Nadiren hipersensitivite reaksiyonları da ortaya çıkabilir

Alemtuzumab (CAMPATH-1H)

- Humanize anti-CD52 panlenfositik (doğal katil hücreler, monositler, hem T hem B hücreleri) IgG1 monoklonal antikordur.
- Bir veya iki dozda kullanımı önerilmektedir.
- 1 yıla kadar uzayabilen lenfopeniye yol açar.

Rituksimab (Anti-CD20)

- CD20-positif B hücrelerini azaltır.
- Böbrek nakillerinde kullanımı:
 - Desensitizasyon protokolleri
 - Antikor aracılı rejeksiyon tedavisi
 - PTLD

ÖYLE BİR İNDÜKSİYON TEDAVİSİ OLSUN Kİ:

- Erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (KLASİK TEDAVİLER)
- Yüksek riskli hastada bile erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (IMLIFIDASE)
- Düşük riskli hastada indüksiyon bile olmasın (İNDÜKSİYONSUZ PROTOKOLLER)
- Uzun vadede tedavi olmasın (BÖBREK NAKLİ + KİT)



Contents lists available at ScienceDirect

Transplantation Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trre

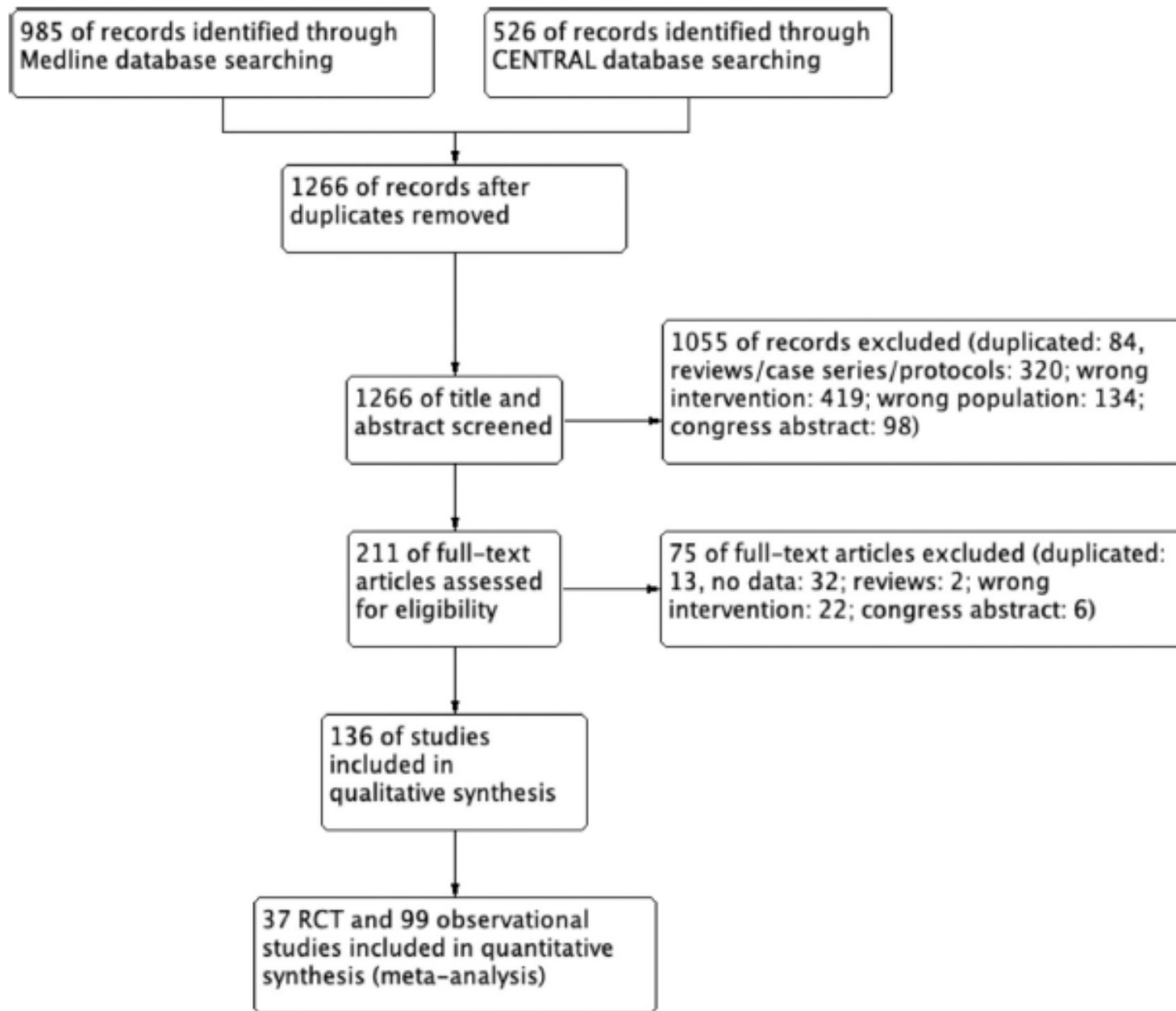


Review article

The use of lymphocyte-depleting antibodies in specific populations of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis

Nuria Montero^{a,b}, Emilio Rodrigo^c, Marta Crespo^d, Josep M. Cruzado^{a,b},
Alex Gutierrez-Dalmau^e, Auxiliadora Mazuecos^f, Asunción Sancho^g, Lara Belmar^c,
Emma Calatayud^g, Paula Mora^e, Laia Oliveras^{a,b}, Eulalia Solà^h, Florentino Villanego^f,
Julio Pascual^{i,*}





		Standard	Yüksek rej. Riski (+) *	Yüksek DGF riski (+)	Canlı dönör	Yaşlı Alıcı
ATG vs. indüksiyon Ø	BKAR Ölüm DGF CMV	↓ ↓ ↔ ↑	Çalışma yok	↔ ↔ ↑	Fark yok	Çalışma yok
ATG vs. IL2RA	BKAR Ölüm DGF CMV	↓ (ilk 2 yıl) 37 ↔ (ilk yıl IL2RA'da ↑) ↔ ↑	↓ 13 ↔ ↓ ↔	↔ 8 ↔ ↔ ↔ (bakteriel enf ↑)	↓ 8 ↔ ↔ Tüm enfeksiyonlarda ↑	↔ ↔ ↔ ↑ (+bakteriel enf ↑)
ATG vs ALTZM	BKAR Ölüm DGF CMV	↓ ↔	Fark yok	Fark yok	Fark yok	-
Farklı ATG preparatları	BKAR Ölüm DGF CMV	ATGAM'da ↑ ATGAM'da ↑	rATG 'ler arası fark yok	Tavşan vs at çalışması yok Thymoglobuline ↓	-	-
Düşük vs yüksek doz ATG	BKAR Ölüm DGF CMV	Fark yok	↔ ↔ ↔	Fark yok	-	-

rATG vs. Basiliximab

rATG vs. Alemtuzumab

- ATG, standart KTR'de (RR 0,74, %95 CI 0,61-0,89) ve yüksek rej riski olan KTR'de (RR 0,55, %95 CI 0,43-0,72) IL2RA'ya kıyasla ilk iki yılda akut rej riskini azaltmış, ancak greft kaybı riskini azaltamamıştır.
- Herhangi bir KTR grubunda ATG ile alemtuzumab veya farklı ATG dozları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.
- IL2RA ile karşılaştırıldığında, ATG standart riskli, yüksek duyarlılığa sahip ve canlı donör greft alıcılarında rejeksiyon riskini azaltmış, ancak yüksek DGF riskli veya yaşlı alıcılarda bu etki görülmemiştir.

Basiliximab vs. Alemtuzumab

THE LANCET

[This journal](#) [Journals](#) [Publish](#) [Clinical](#) [Global health](#) [Multimedia](#) [Events](#) [About](#)

Search f

ARTICLES · Volume 384, Issue 9955, P1684-1690, November 08, 2014

Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial

[The 3C Study Collaborative Group](#)[†]



- n = 852 nakilli hasta (>18 yaş)
- İlk 6 ayda alemtuzumab grubunda % 7 (n=31) ve basiliximab grubunda %16 (n=68) rej (+).
- Alemtuzumab temelli protokol akut biyopsi kanıtlı rejeksiyonu anlamlı oranda azaltmaktadır.

$$\text{BASİLİKSİMAB} < \text{ALEMTUZUMAB} \leq \text{rATG}$$

Risk Grubu

Tipik Özellikler

İndüksiyon Tercihi

DÜŞÜK

İlk nakil, PRA <20%, DSA yok, canlı verici, ≤ 3 mismatch

Basiliksımab veya hiç indüksiyon

ORTA

PRA 20–50%, ≥ 4 mismatch, sınırda DSA, kadavra verici

Basiliksımab veya düşük doz **ATG**

YÜKSEK

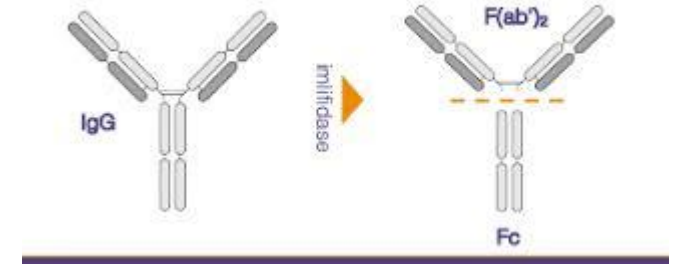
PRA >50%, DSA (+), tekrarlayan nakil ABO uyumsuz, siyah ırk, yüksek immun aktivite

ATG (yüksek doz) veya **Alemtuzumab**

ÖYLE BİR İNDÜKSİYON TEDAVİSİ OLSUN Kİ:

- Erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (KLASİK TEDAVİLER)
- **Yüksek riskli hastada bile erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (IMLIFIDASE)**
- Düşük riskli hastada indüksiyon bile olmasın (İNDÜKSİYONSUZ PROTOKOLLER)
- Uzun vadede tedavi olmasın (BÖBREK NAKLİ + KİT)

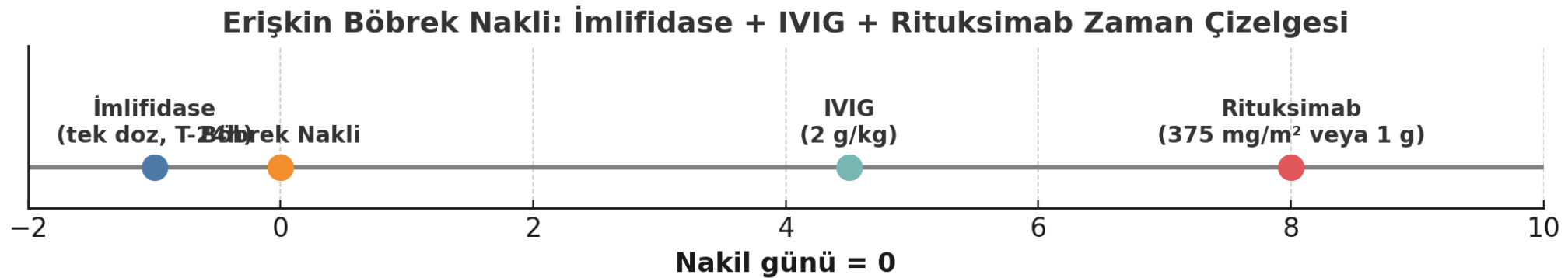
İmlifidase (Idefirix®)



- ***Streptococcus pyogenes*** kaynaklı bir IgG-proteazdır.
- Rekombinant yöntemle üretilir.
- Tüm IgG alt sınıflarını HR (hinge) bölgesinden keser → Fab ve Fc kısımlarına ayırır.
- Bu sayede var olan tüm DSA'lar hızlıca yok olur.
- Ancak etkinlik kalıcı değildir → çoğu hastada 3-14 gün içinde antikor “rebound” gözlenmiştir.
- 2020’de EMA onayı almıştır.

Hangi hastalarda kullanımı uygun?

- Yüksek duyarlı, çok sayıda HLA spesifik antikora sahip hastalar.
- Pozitif crossmatch → imlifidaz ile crossmatch pozitifliği geçici olarak negatif hale getirilebilir.
- Diğer klasik desensitizasyon yöntemlerinin (plazmaferez, IVIg, rituksimab, vs.) yeterli olmadığı ya da uygulanamadığı durumlarda



Pediatric clinic study: "DINKY" (Desensitisation with Imlifidase Prior to Kidney Transplant in Highly Sensitised Children)

- 1-17 yaş
- Faz II çalışma
- Amaç → (+) crossmatch testi olan çocuklarda, imlifidaz tedavisi ile bu testi (-) hale getirerek nakil yapılabilirliğini incelemek
- Çalışma planı → 6 aylık müdahale dönemi + 5 yıl takip → tx sonrası graft fonksiyonu, immunolojik yanıtlar, rejeksiyon epizotları ve güvenlik izlemi.
- Clinical Trials.gov ID: [NCT05753930](#)
- E-posta: CTI-UK.regulatory@ctifacts.com
clinicalstudyinfo@hansabiopharma.com



Effect of Rituximab Used as Induction in Patients with ABO Mismatch Kidney Transplant: A Systematic Review and Meta-analysis

Seun Deuk Hwang^a, Jin Ho Lee^b, Kipyoo Kim^a, Seoung Woo Lee^a, and Joon Ho Song^{a,*}

^aDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea; and

^bDivision of Nephrology, Department of Internal Medicine, Leesin Hemodialysis and Intervention Clinic, Busan, Korea

- 5 çalışma
- N = 390
- RTX 200 mg vs. 375 mg/m²
- GFR, greft kaybı, antikor aracılı rej, T-hc aracılı rej, fungal enfeksiyon ve hasta sürvileri benzer.
- Enfeksiyon oranları 200 mg dozda daha az bulundu.



Effect of Induction Therapy Dose on Survival in Abo-Incompatible Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis Using Recent Data

Jin Ho Lee^a, Hee Ryong Lee^a, Seoung Woo Lee^b, Joon Ho Song^b, and Seun Deuk Hwang^{b*}

^aDivision of Nephrology, Department of Internal Medicine, Leesin Hemodialysis and Intervention Clinic, Busan, Korea; and ^bDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

- 25 çalışma
- N = 5378
- Plasebo / RTX 200 mg / RTX 200-500 mg/ RTX 500 mg
- ABO uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırınca sadece RTX 200 mg grubunda mortalite ↓
- RTX 200 mg grubunda plaseboya göre mortalitede %86 ↓
- Gruplar arasında KY, inme, hastane yatışı, periferel arter hastalığı, MI, anemi, lökopeni, herpes zoster ya da yan etkiler açısından fark bulunmadı.

ÖYLE BİR İNDÜKSİYON TEDAVİSİ OLSUN Kİ:

- Erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (KLASİK TEDAVİLER)
- Yüksek riskli hastada bile erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (IMLIFIDASE)
- **Düşük riskli hastada indüksiyon bile olmasın (İNDÜKSİYONSUZ PROTOKOLLER)**
- Uzun vadede tedavi olmasın (BÖBREK NAKLİ + KİT)

Do we need induction therapy in well-matched kidney transplant recipients?

OPTN
ORGAN PROCUREMENT AND
TRANSPLANTATION NETWORK



2976 kidney
recipients

Zero HLA A, B,
DR, DQB1 mismatch

No induction

15%

T cell
depleting
agent

IL2-
Receptor
Antagonist

28%

57%



Graft loss



Death censored
graft loss



Death with
functioning graft



IL2-RA/ No
induction

← - - - - Reference - - - - →

aHR (95% CI)



T cell depleting
agent

1.19

(0.98-1.45)

1.46

(1.09-1.94)

0.97

(0.13-1.27)

No difference in any outcome between patients
treated with an IL2-RA and no induction therapy



No difference in
acute rejection
at 1 year in any
group

Conclusions: Use of induction therapy with T cell depleting therapy or IL2-RAs in kidney transplant recipients well matched with their donors is not associated with improved post-transplant outcomes.

Rhys D.R. Evans, James H. Lan, Matthew Kadatz, et al. *Use and Outcomes of Induction Therapy in Well-Matched Kidney Transplant Recipients*. CJASN doi: 10.2215/CJN.09170721. Visual Abstract by Divya Bajpai, MD, PhD

Evans, R., et al (2022).



Contents lists available at ScienceDirect

Transplant Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trim



Research Article

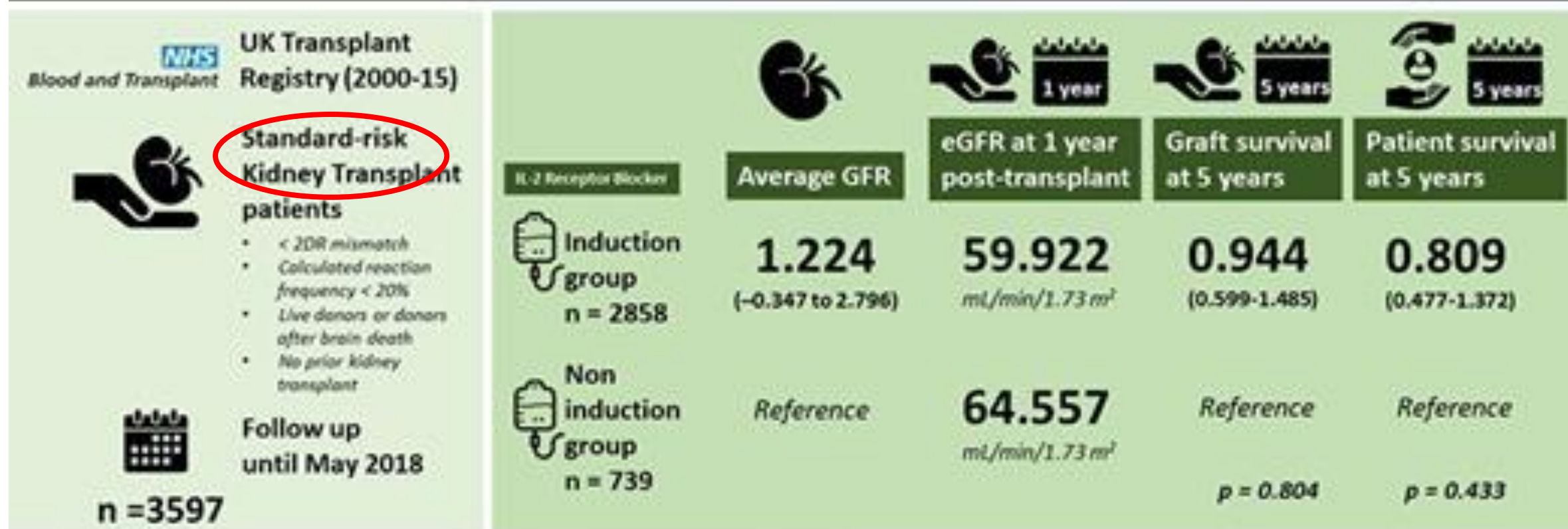
The impact of induction therapy in low-immunological risk kidney transplant recipients regardless of HLA matching

Maroun Abou-Jaoudé^{a,b,c,*}, Dany Akiki^a, Ali Moussawi^d, Walid Abou-Jaoudé^d



- ❖ Düşük immünolojik risk: PRA <%20 ve DSA (-)
- ❖ Çok merkezli çalışma, n=218
- ❖ İndüksiyon tedavisi, HLA uyumundan bağımsız olarak düşük immünolojik riskli alıcılarda artık KT'nin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmemektedir.
- ❖ IL2-RA veya ATG-F ile indüksiyon tedavisi, AR, hastanede kalış süresi, DGF, GF, GS ve HS düzeylerinde KT'yi 3 yıla kadar iyileştirmemiştir.
- ❖ İndüksiyon tedavisi, KTR'lerde hastane faturasını %11 ile %20 oranında artırmış ve özellikle CMV kaynaklı enfeksiyon oranını düşürmüştür.

Effect of the IL-2 Blocker Induction Therapy on Patient Survival of Kidney Transplant Recipients



Conclusion: In the standard risk renal transplant population, the IL2 receptor blocker induction regimen does not affect eGFR at 1 year or renal and graft outcomes at 5 years.

Ali H, Sharma A, Halawa A: Effect of Interleukin-2 Receptor Antibody Induction Therapy on Survival in Renal Transplant Patients Receiving Tacrolimus.
Am J Nephrol DOI: 10.1159/000506970

Ali, et al (2020)



Benefit of interleukin-2 receptor antagonist (IL2-RA) induction in standard-risk kidney transplant recipients

AJN
American Journal
of Nephrology

IL2-RA induction therapy in standard risk kidney transplants



Acute Rejection Rate
at 6 months post-transplant



Graft survival
at 1 year post-transplant



Group A (11 studies)

Studies that used same dose of tacrolimus in both arms of each study

n = 2885

1.12

(0.94-1.34)

0.78

(0.45-1.36)



Group B (2 studies)

Studies that compared patients who received induction therapy and low-dose tacrolimus vs. those who received no-induction therapy and high dose of tacrolimus

n = 669

0.62

(0.33-1.14)

1.00

(0.57-1.74)

Risk Ratio (95% CI)

Conclusion: IL2-RA induction therapy does not improve outcomes in patients maintained on tacrolimus-based immunotherapy in standard-risk population.

Ali H, Mohamed MM, Sharma A, Fulop T, Halawa A: Outcomes of Interleukin-2 Receptor Antagonist Induction Therapy in Standard-Risk Renal Transplant Recipients Maintained on Tacrolimus: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Am J Nephrol DOI: 10.1159/000514454

Ali, et al. (2021)

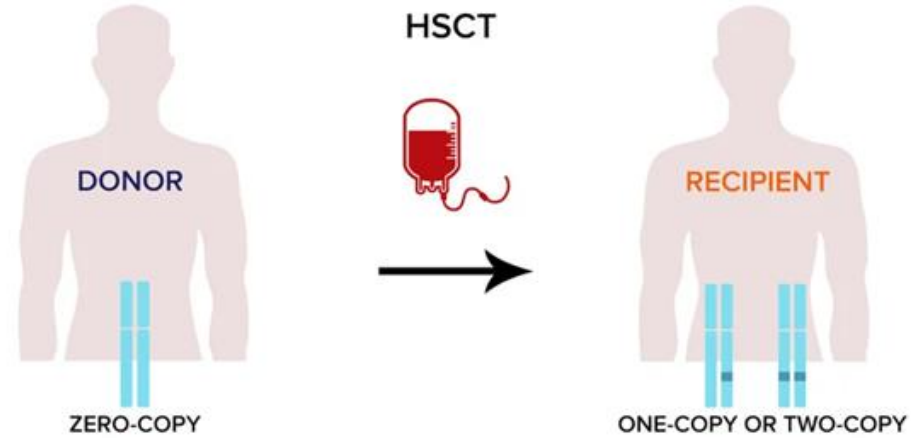
Visual Abstract by Edgar Larrea @edgarlarrea



ÖYLE BİR İNDÜKSİYON TEDAVİSİ OLSUN Kİ:

- Erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (KLASİK TEDAVİLER)
- Yüksek riskli hastada bile erken dönemde akut rejeksiyon olmasın (IMLIFIDASE)
- Düşük riskli hastada indüksiyon bile olmasın (İNDÜKSİYONSUZ PROTOKOLLER)
- **Uzun vadede tedavi olmasın (BÖBREK NAKLİ + KİT)**

- Aynı donörden hem böbrek hem de hematopoetik kök hücre alınır.
- Böylece hastanın bağışıklık sistemi ile böbrek arasında “immuntolerans = bağışıklık uyumu” sağlanmaya çalışılır.
- Donör kök hücreleri hastanın kemik iliğine yerleşerek “mikst kimerizm” oluşturur.



Merkez / Çalışma	Hasta Grubu	İndüksiyon Tedavisi	Sonuçlar
MGH (Massachusetts General Hospital, ABD) (Kawai & Cosimi protokolleri)	Canlı vericiden böbrek + kemik iliği, HLA uyumlu/uyumsuz	Cyclophosphamide, ATG, rituximab, kısa süreli tacrolimus + MMF	Bazı hastalarda 9–14 ayda IS tamamen kesildi, 10+ yıl graft sağkalımı. GVHD riski düşük ama mevcut.
Stanford (ABD) (Scandling ve ark.)	Canlı verici, HLA uyumlu ve uyumsuz	Total lenf nodu irradasyonu (TLI) + ATG	Hastaların yarısında uzun süreli kimerizm → bazılarında IS verilmeksizin sağkalım.
Northwestern (ABD) (Leventhal ve ark.)	HLA uyumsuz nakiller	Alemtuzumab (Campath-1H) + düşük yoğunluklu kemoterapi	Kimerizm oluşturuldu → bazı hastalarda IS kesildi. Ancak GVHD bildirilmiş.

İşe götürülecekler...



- ❖ İndüksiyon tedavisinde “tek tip” yaklaşım yok.
- ❖ Bireyselleştirilmiş, güvenli ve yenilikçi ajanlar tercih edilebilir.
- ❖ Genel olarak:
 - ❖ Düşük risk: Basiliximab veya indüksiyonsuz
 - ❖ Orta risk: Basiliximab / düşük-orta doz rATG kullanılabilir
 - ❖ Yüksek risk: rATG / alemtuzumab
- ❖ Cross-match pozitif hastalarda → DINKY akılda tutulabilir.
- ❖ ABO uyumsuz hastalarda desensitizasyonda RTX düşük doz tercih edilebilir.
- ❖ İmmunsupresyonsuz bir post-tx dönem, böbrek nakli + KİT ile mümkün olabilir.



Dikkatiniz için Teşekkürler...

