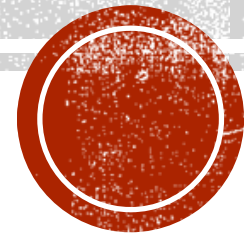
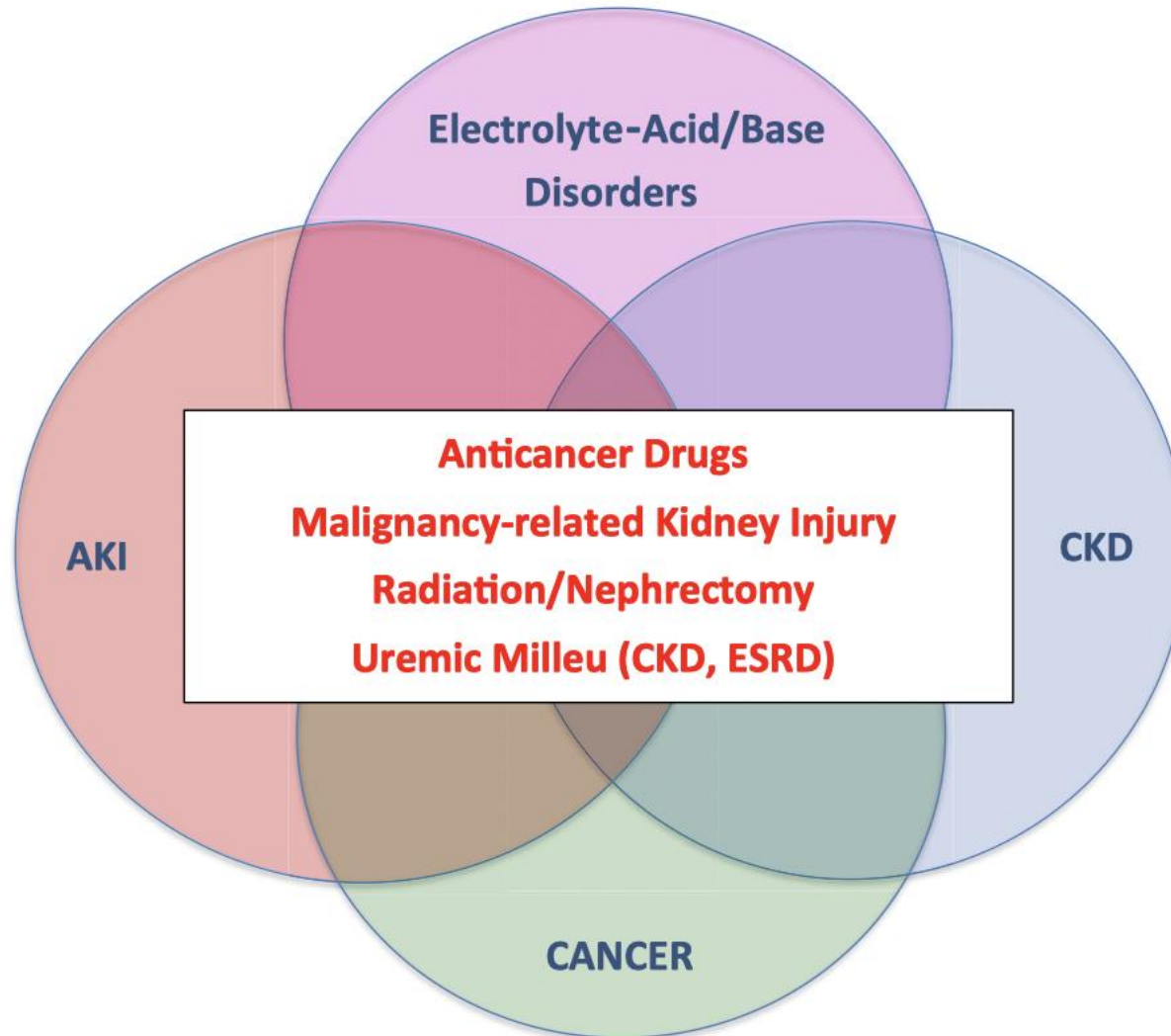


# ანტიმსივნური პრეპარატების გამოყენება თქვდ-ს დროს

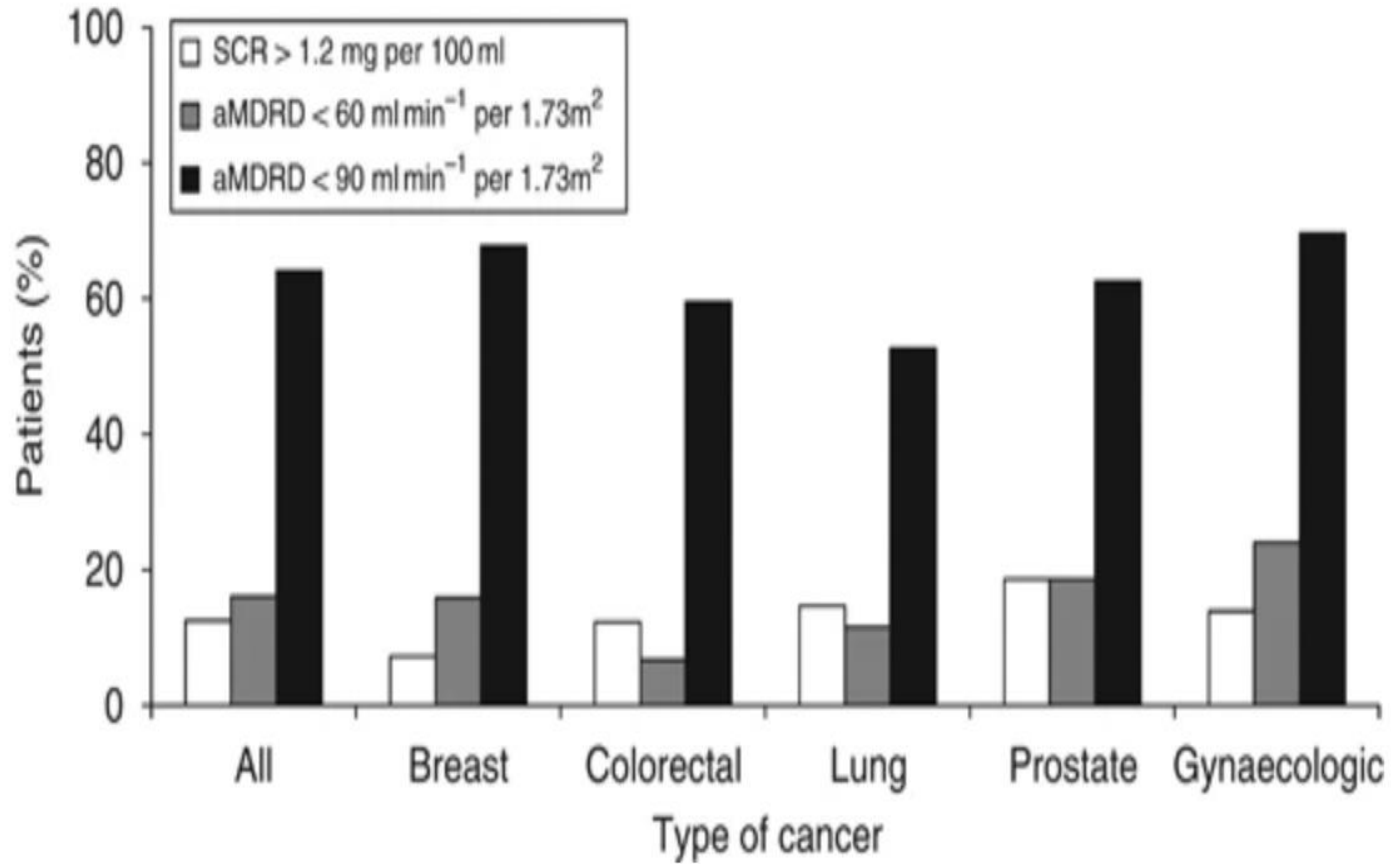
გვანცა მეცხვარიშვილი



## Onco-Nephrology



# თქვე სიმსივნის მქონე პაციენტებში



## **BIRMA Study**

**Renal insufficiency for the whole BIRMA population and for the five main types of cancer.**

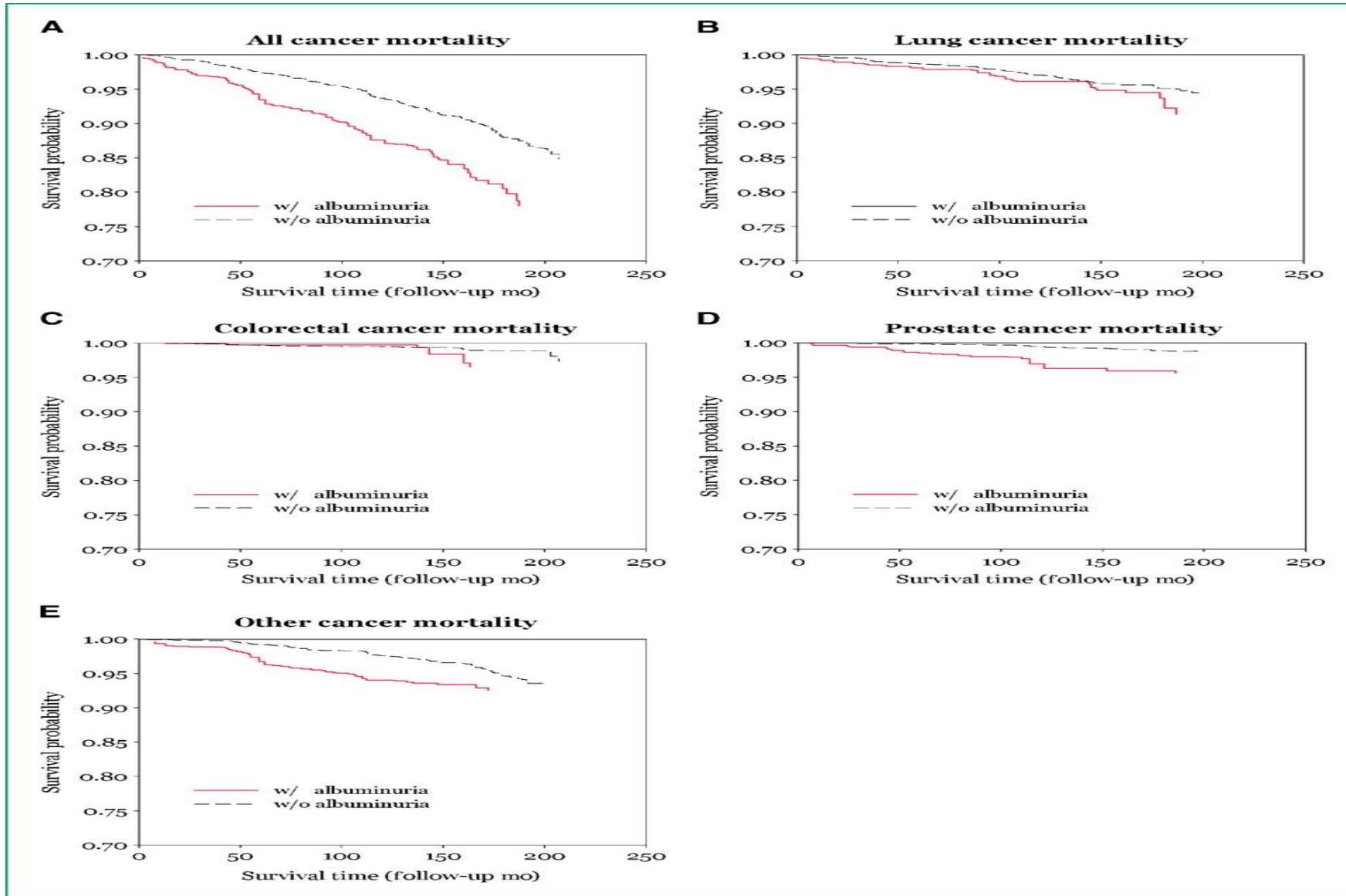


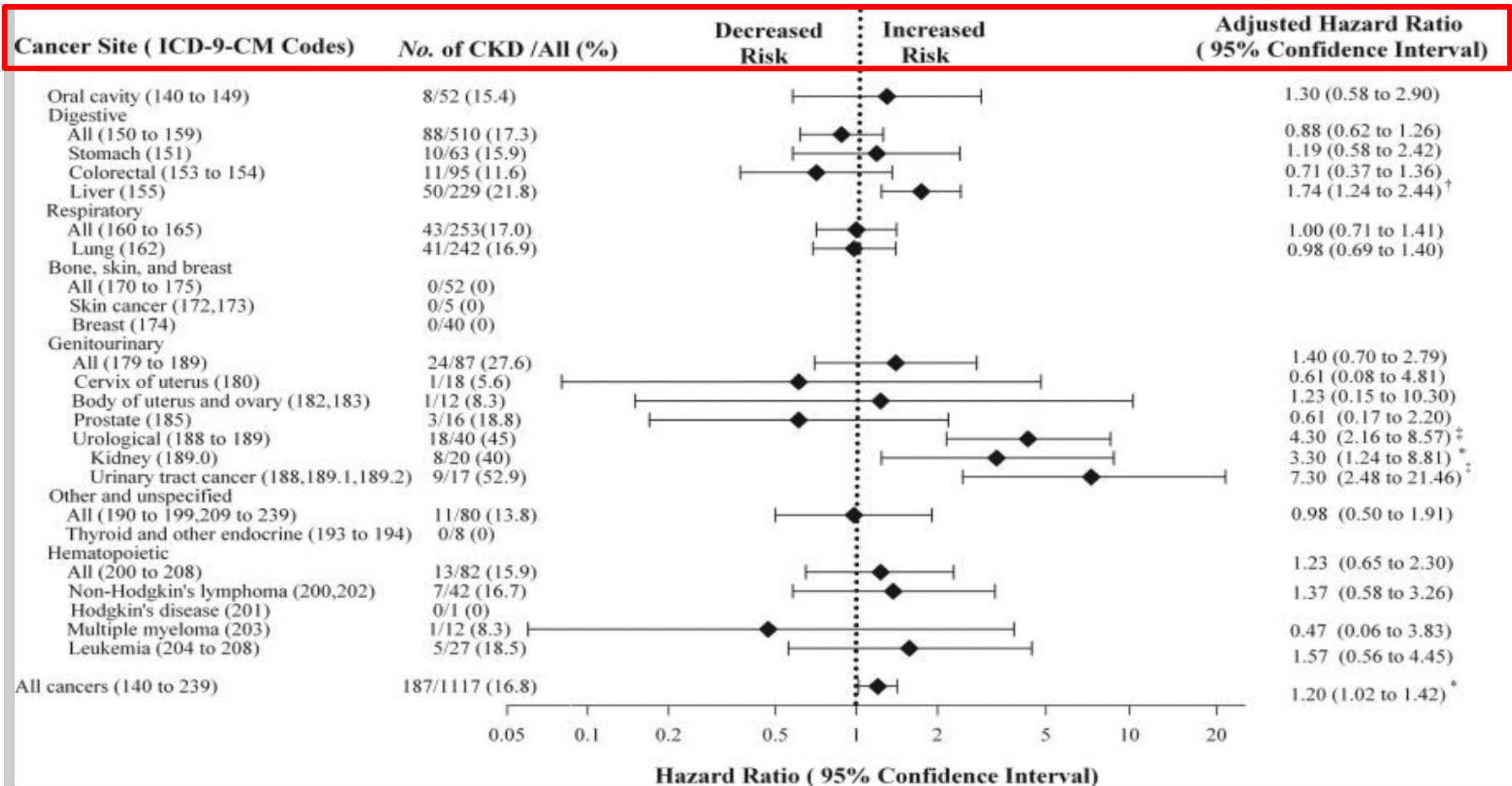
The Cumulative Incidence Death Rates in the Subgroups Classified by Cancer Type

Cancer	Total Subjects	eGFR $\geq$ 60 mL/min	eGFR < 60 mL/min	<i>P</i>
<b>All patients</b>				
No. of patients	9465	9158	307	
No. of deaths	2705	2574	131	
Events (per 1000 PYs)	101.44	99.64	188.4	<0.001
<b>Digestive system</b>				
No. of patients	3031	2912	119	
No. of deaths	1307	1246	61	
Events (per 1000 PYs)	188.85	186.92	239.23	0.087
<b>Breast</b>				
No. of patients	758	749	9	
No. of deaths	49	47	2	
Events (per 1000 PYs)	16.76	16.26	59.04	0.059
<b>Head and Neck</b>				
No. of patients	2197	2158	39	
No. of deaths	329	319	10	
Events (per 1000 PYs)	43.35	42.70	84.66	0.029
<b>Lung</b>				
No. of patients	1379	1323	56	
No. of deaths	667	637	30	
Events (per 1000 PYs)	228.99	226.87	285.9	0.256
<b>Urinary tract</b>				
No. of patients	283	245	38	
No. of deaths	49	39	10	
Events (per 1000 PYs)	53.12	46.83	111.66	0.016
<b>Hematologic malignancy</b>				
No. of patients	476	456	20	
No. of deaths	100	90	10	
Events (per 1000 PYs)	66.91	61.64	290.35	<0.001
<b>Gynecological cancer</b>				
No. of patients	933	917	18	
No. of deaths	124	116	8	
Events (per 1000 PYs)	38.06	36.03	204.34	<0.001

PYs = patient-years.







# სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილობა თქვ-ს დროს

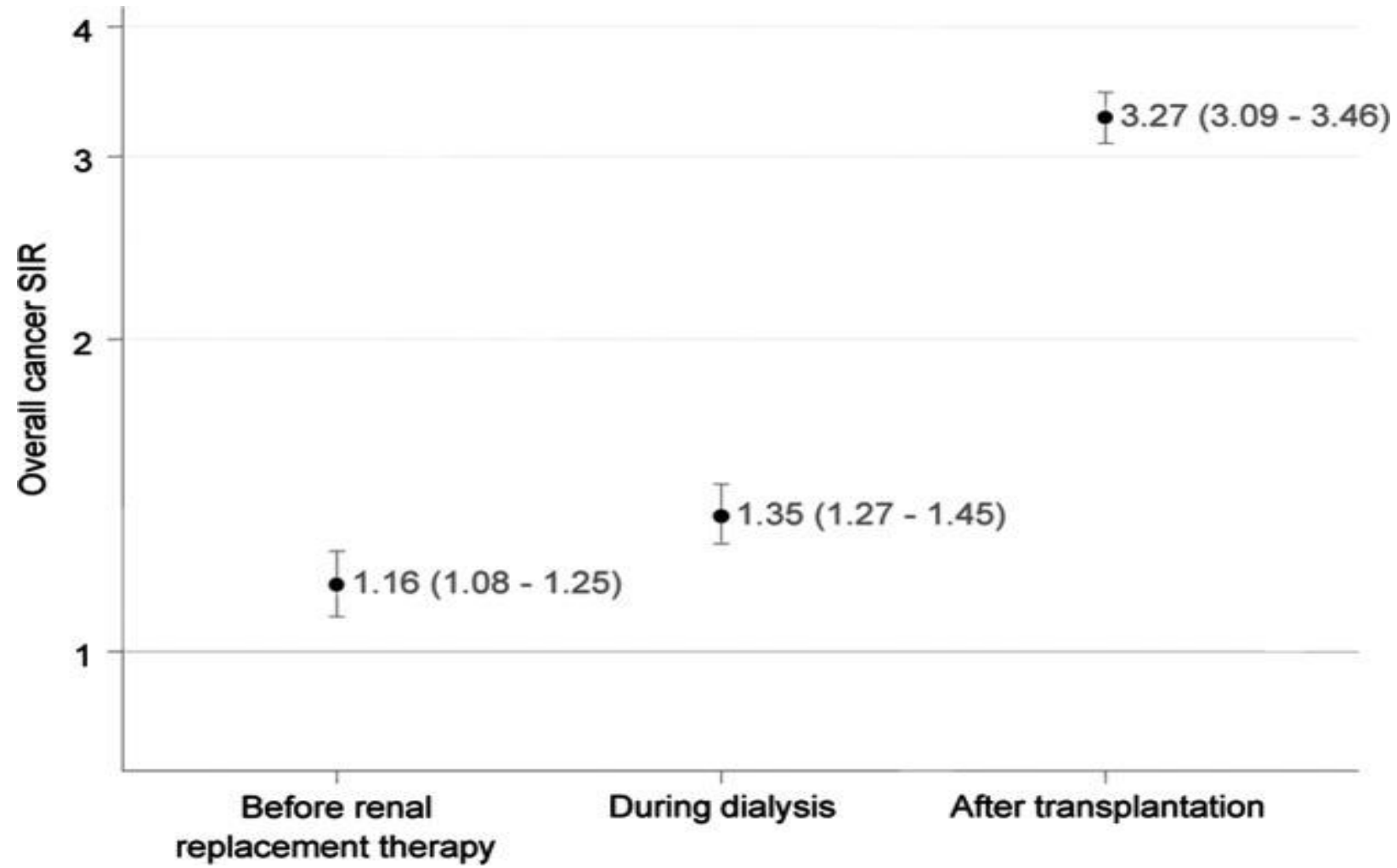
HRs for eGFR on cause-specific mortality

Causes of Death	eGFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )					P, trend	CKD Status	
	≥60	45 to 59	30 to 44	15 to 29	<15		Non-CKD	CKD
All-cause mortality <sup>a</sup> (n = 2,710)	1 (Ref)	1.35 (1.20 to 1.51) <sup>c</sup>	2.30 (1.89 to 2.78) <sup>e</sup>	3.50 (2.58 to 4.76) <sup>e</sup>	6.39 (4.30 to 9.49) <sup>c</sup>	<0.001	1 (Ref)	1.62 (1.46 to 1.79) <sup>c</sup>
CV mortality <sup>a</sup> (n = 523)	1 (Ref)	1.62 (1.28 to 2.06) <sup>c</sup>	2.81 (1.93 to 4.09) <sup>e</sup>	2.59 (1.27 to 5.26) <sup>d</sup>	9.14 (4.31 to 19.37) <sup>e</sup>	<0.001	1 (Ref)	1.92 (1.55 to 2.36) <sup>c</sup>
stroke mortality <sup>a</sup> (n = 174)	1 (Ref)	1.37 (0.89 to 2.12)	1.89 (0.86 to 4.12)	2.06 (0.50 to 8.41)	13.92 (5.11 to 37.95) <sup>e</sup>	<0.001	1 (Ref)	1.64 (1.12 to 2.40) <sup>e</sup>
CHD mortality <sup>a</sup> (n = 150)	1 (Ref)	1.78 (1.15 to 2.73) <sup>d</sup>	3.92 (2.13 to 7.21) <sup>e</sup>	4.20 (1.50 to 11.73) <sup>d</sup>	15.03 (4.73 to 47.79) <sup>e</sup>	<0.001	1 (Ref)	2.31 (1.59 to 3.36) <sup>c</sup>
Non-CV mortality <sup>b</sup> (n = 2,187)	1 (Ref)	1.25 (1.10 to 1.42) <sup>d</sup>	2.21 (1.77 to 2.75) <sup>e</sup>	3.83 (2.75 to 5.32) <sup>e</sup>	6.89 (4.43 to 10.72) <sup>e</sup>	<0.001	1 (Ref)	1.52 (1.36 to 1.70) <sup>c</sup>
cancer mortality <sup>b</sup> (n = 1,117)	1 (Ref)	1.10 (0.91 to 1.32)	1.54 (1.08 to 2.20) <sup>e</sup>	2.12 (1.17 to 3.86) <sup>e</sup>	1.93 (0.62 to 5.98)	0.004	1 (Ref)	1.20 (1.02 to 1.42) <sup>e</sup>
infection mortality <sup>b</sup> (n = 99)	1 (Ref)	1.11 (0.66 to 1.86)	1.69 (0.72 to 4.00)	3.59 (1.11 to 11.64) <sup>e</sup>	NA	0.135	1 (Ref)	1.28 (0.81 to 2.02)
pulmonary mortality <sup>b</sup> (n = 80)	1 (Ref)	1.57 (0.92 to 2.67)	1.16 (0.35 to 3.78)	1.65 (0.23 to 12.08)	NA	0.174	1 (Ref)	1.50 (0.90 to 2.48)
diabetes m. mortality <sup>b</sup> (n = 164)	1 (Ref)	1.98 (1.30 to 3.01) <sup>d</sup>	6.89 (4.13 to 11.49) <sup>c</sup>	8.30 (3.58 to 19.23) <sup>c</sup>	15.71 (4.97 to 49.64) <sup>c</sup>	<0.001	1 (Ref)	3.06 (2.17 to 4.32) <sup>c</sup>
cirrhosis mortality <sup>b</sup> (n = 102)	1 (Ref)	0.77 (0.39 to 1.52)	1.37 (0.42 to 4.41)	2.00 (0.28 to 14.50)	6.84 (0.95 to 49.24)	0.686	1 (Ref)	0.95 (0.53 to 1.69)

Values expressed as HR (95% CI). CHD: coronary heart disease; diabetes m.: diabetes mellitus; ref: reference; NA: not applicable.

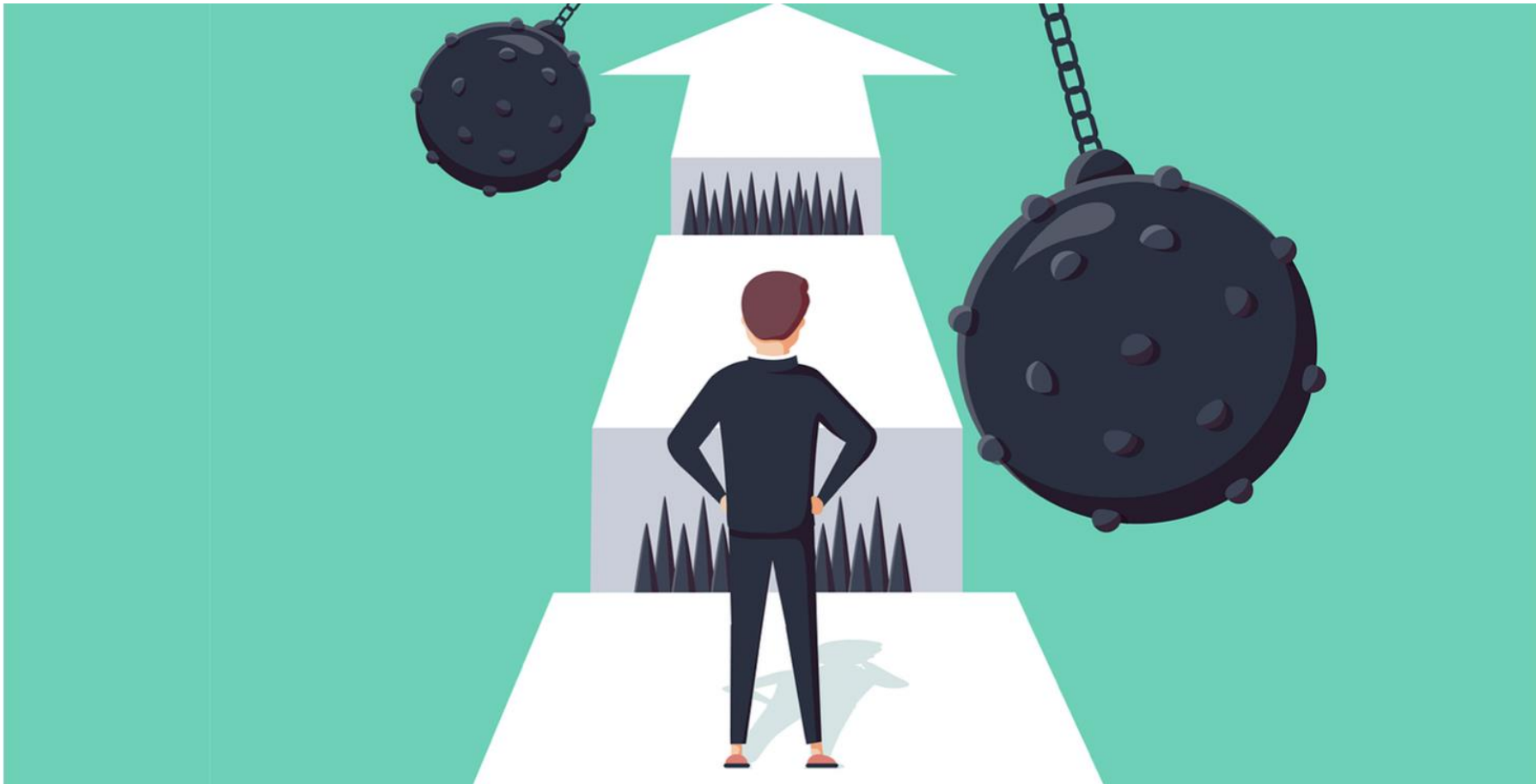


# სიმსივნის მომატებული რისკი





# გამოწვევები და სირთულეები თქვდ-ს დროს ანტიმსივნური პრეპარატების გამოყენებისას



ანტიმსივნური პრეპარატების  
ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოდინამიკა  
თქედ-ს დროს



არასაკმარისი  
დოზირება,  
მკურნალობის ეფექტის  
შემცირება

ტოქსიური დოზა,  
გვერდითი ეფექტები



# Inclusion of Participants with CKD and Other Kidney-Related Considerations during Clinical Drug Development

## Landscape Analysis of Anticancer Agents Approved from 2015 to 2019

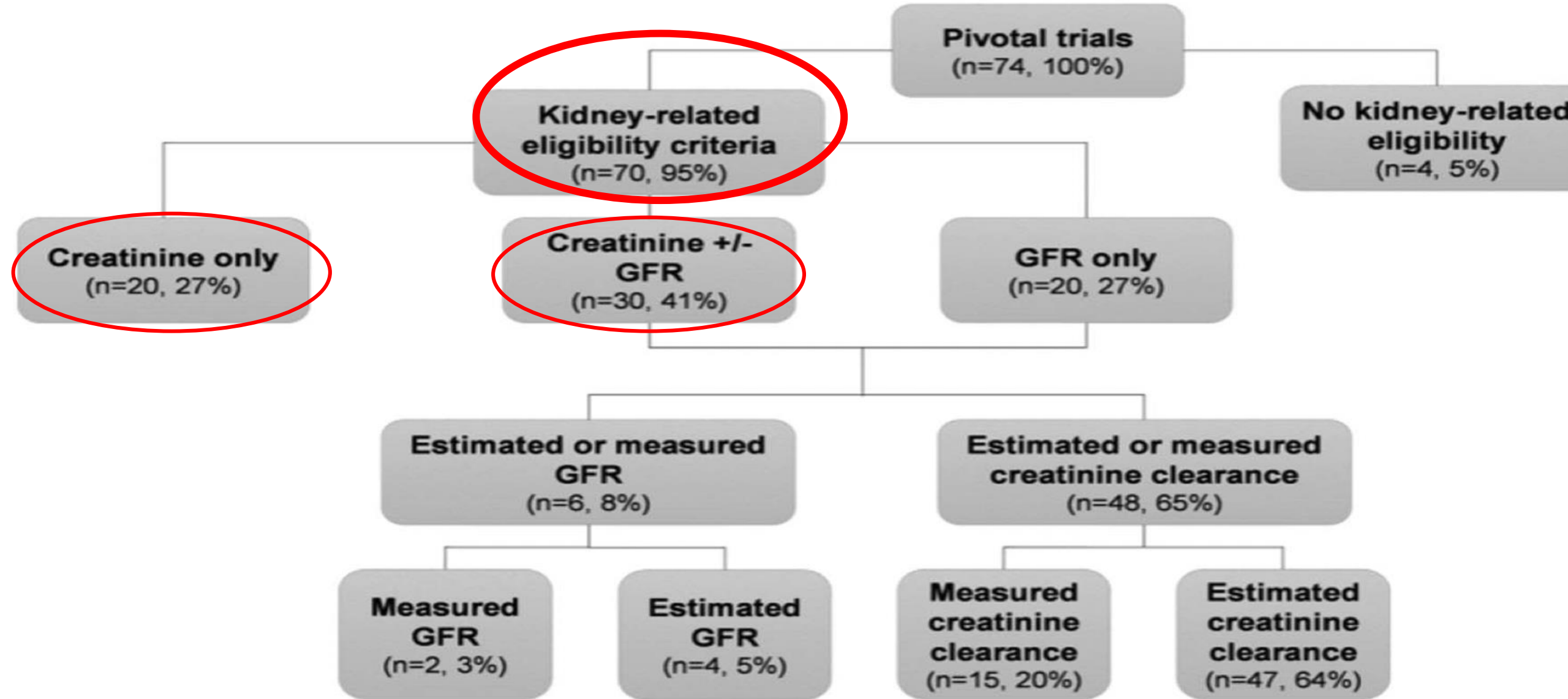
Morgan A. Butrovich,<sup>1</sup> Allison C. Reaves,<sup>2</sup> Jamie Heyward,<sup>3</sup> Thomas J. Moore ,<sup>3</sup> G. Caleb Alexander,<sup>3,4</sup> Lesley A. Inker,<sup>2</sup> and Thomas D. Nolin <sup>1,5</sup>

**FDA-ს მიერ დამტკიცებული 55 ანტისიმსივნური  
პრეპარატი**

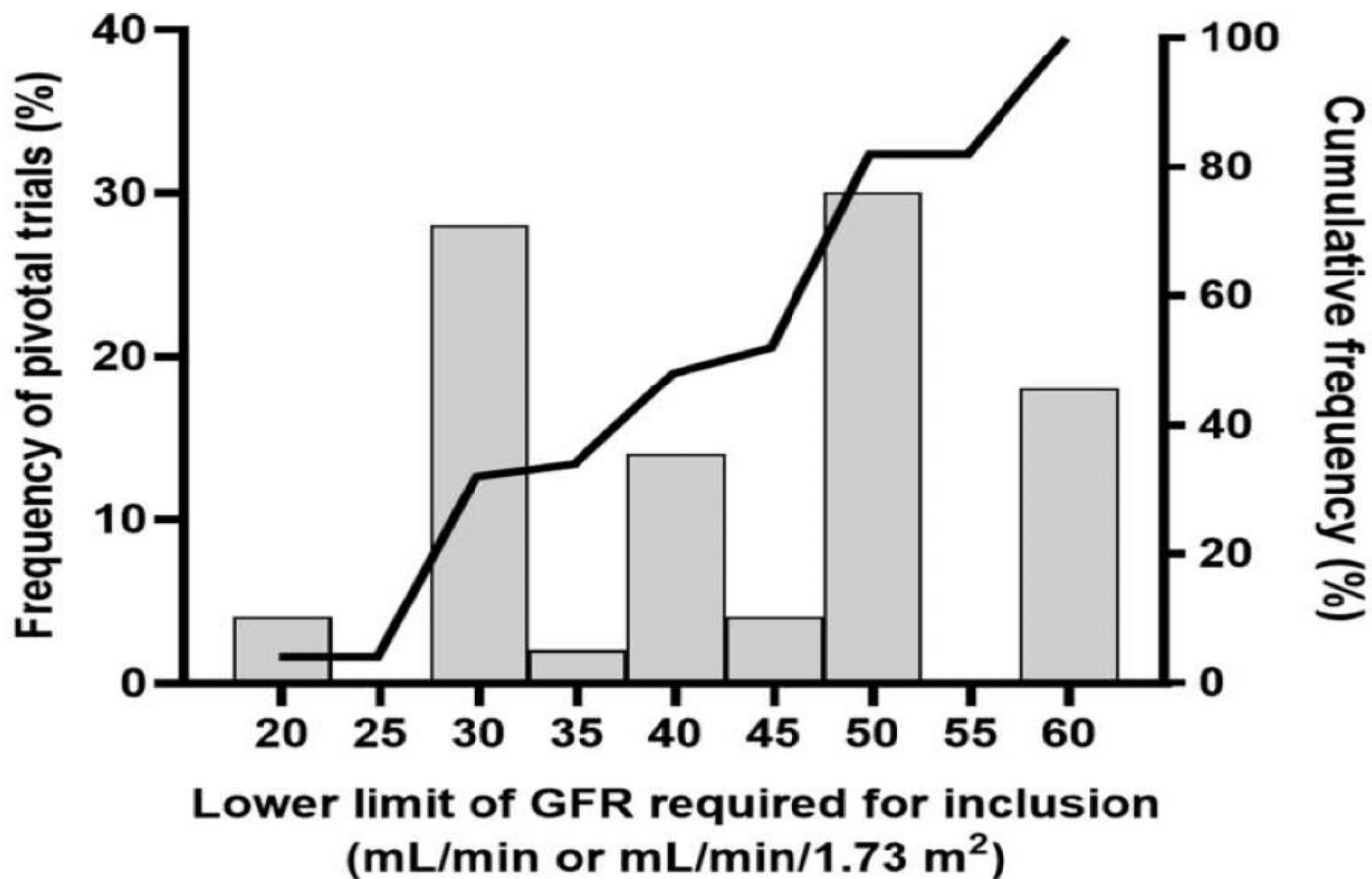
**74 კვლევა**



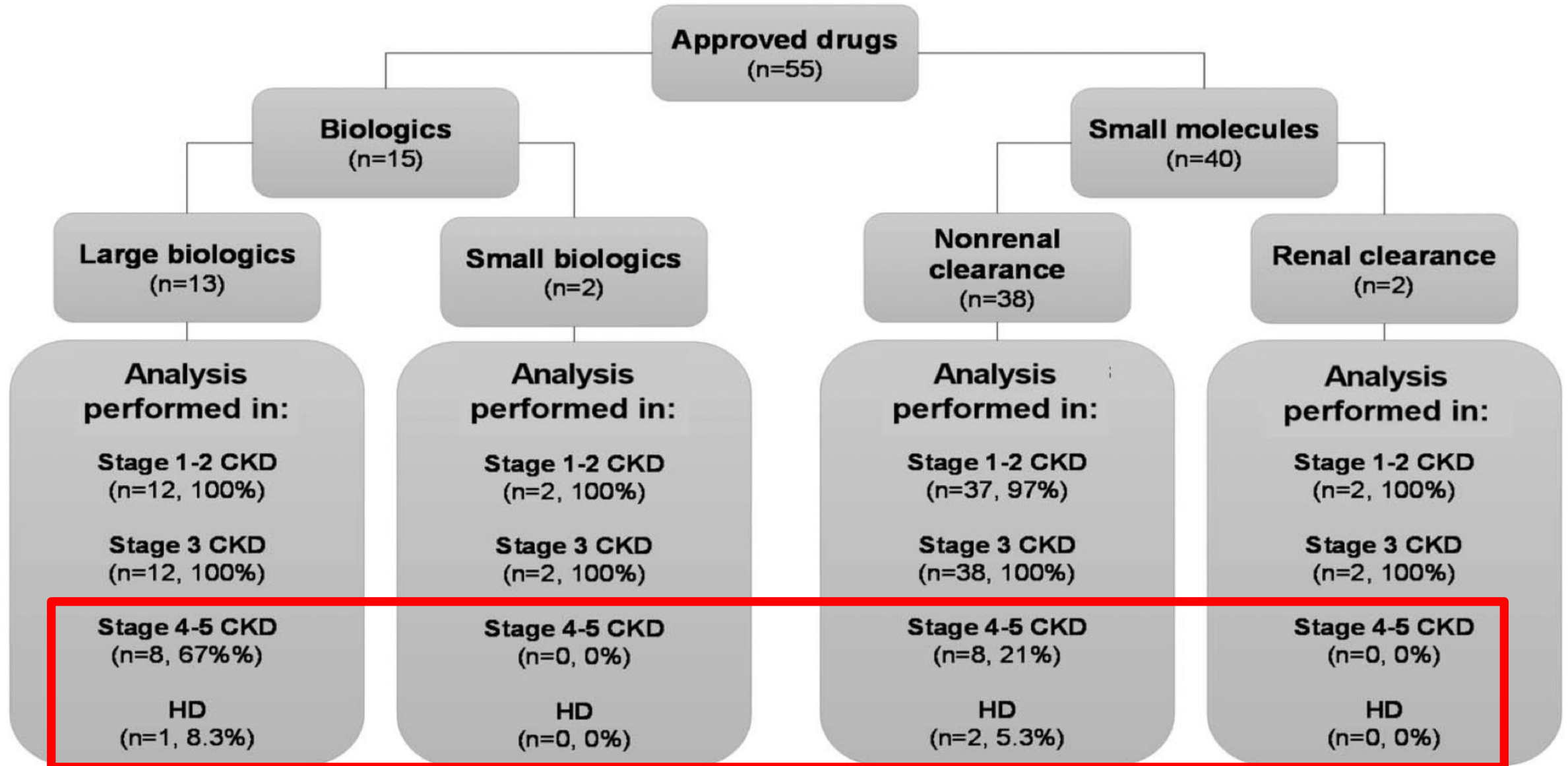
# თქვდ-ს მქონე პაციენტების ჩართულობა ანტისიმსივნური პრეპარატების კვლევებში



# თქედ-ს მქონე პაციენტების ჩართულობა ანტისიმსივნური პრეპარატების კვლევებში



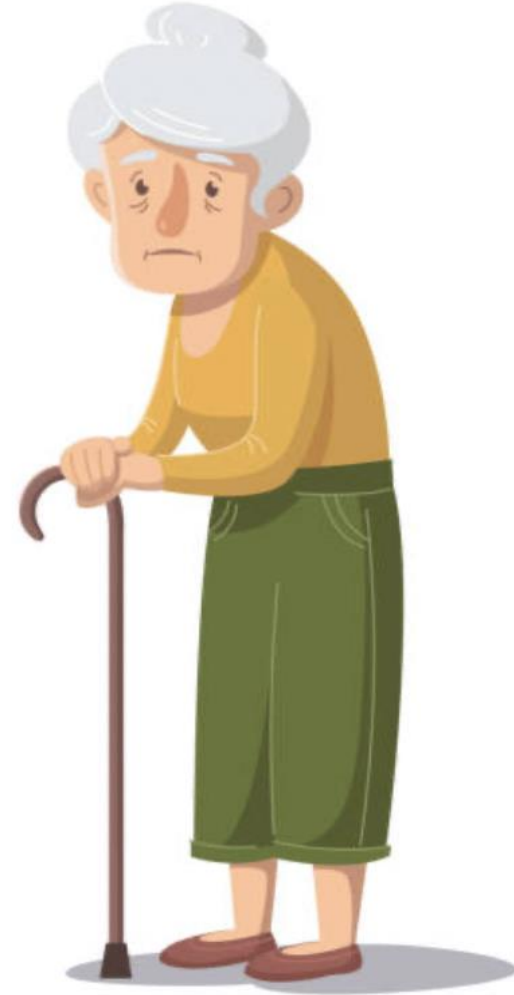
# ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი



თირკმლის ფუნქციის  
სწორი შეფასება

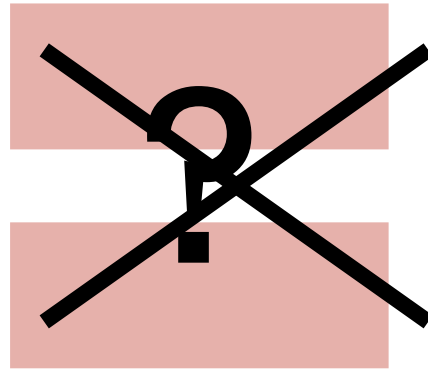


- **76წ** პაციენტი
- ფილტვის სიმსივნე
- იგეგმება ცისპლატინით თერაპია  
წონა- 54 კგ, სიმაღლე 170 სმ
  
- კრეატინინი შრატში 84 მკმოლი/ლ  
(45.00 - 84.00 მკმოლ/ლ)



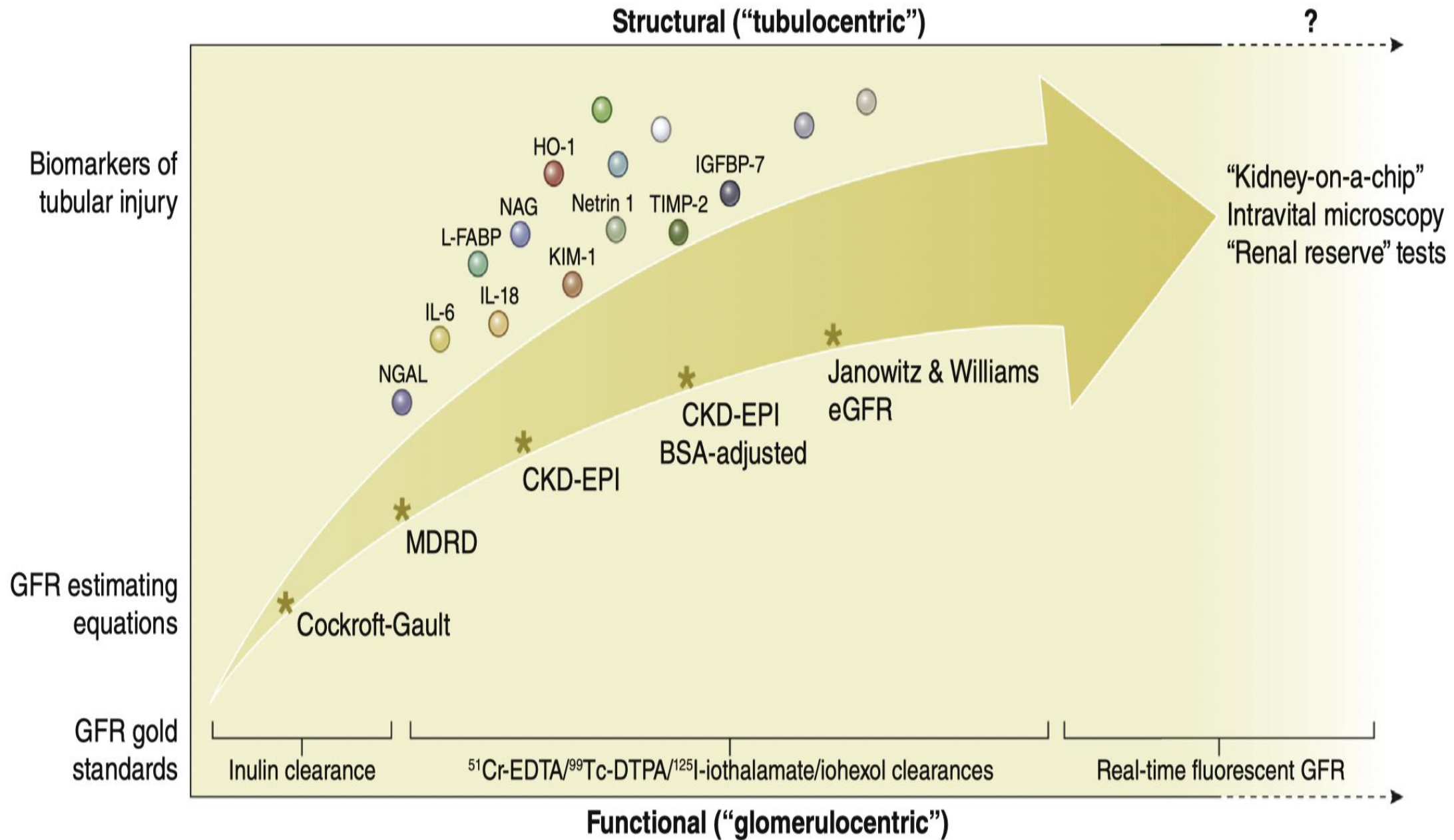


„ნორმის  
ფარგლებში“  
შრატის  
კრეატინინი

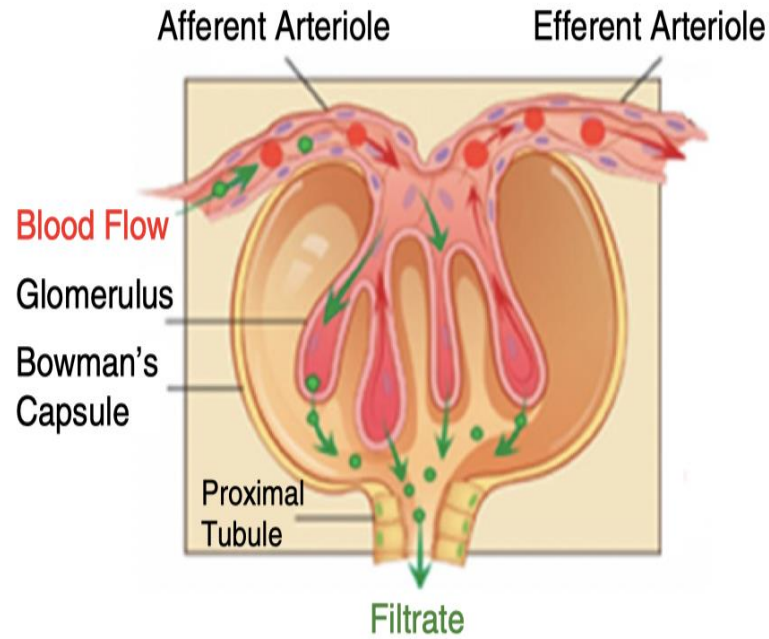


თირკმლის  
ნორმალურ  
ფუნქცია

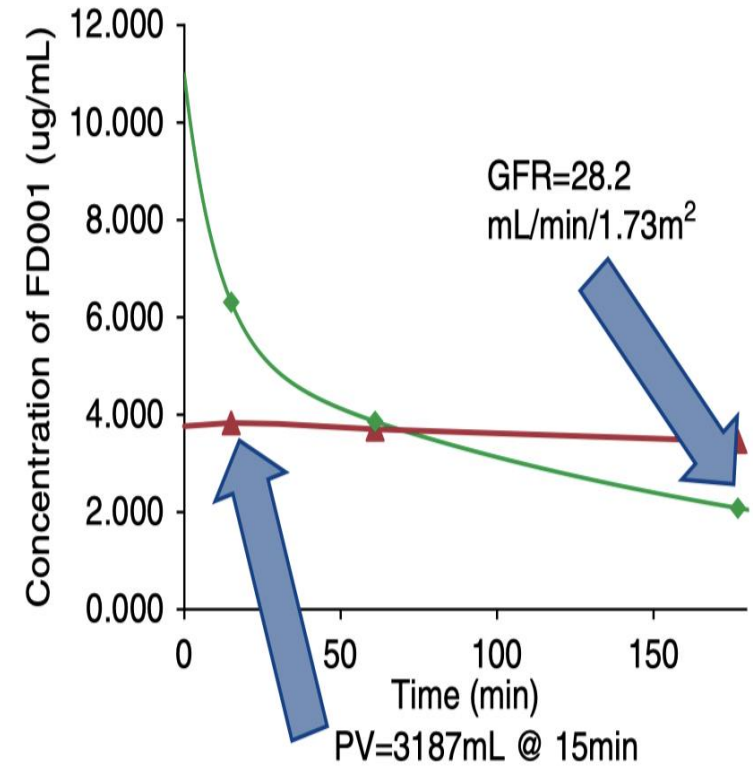




# გვს-ს გაზომვის ახალი მეთოდები



Small marker filtered across glomerulus, large marker retained in vascular space



# გფს-ს გაზომვის ახალი მეთოდები

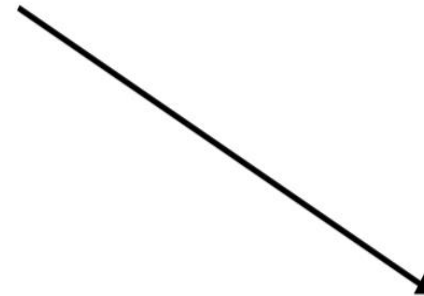
- Patented fluorescent tracer agent

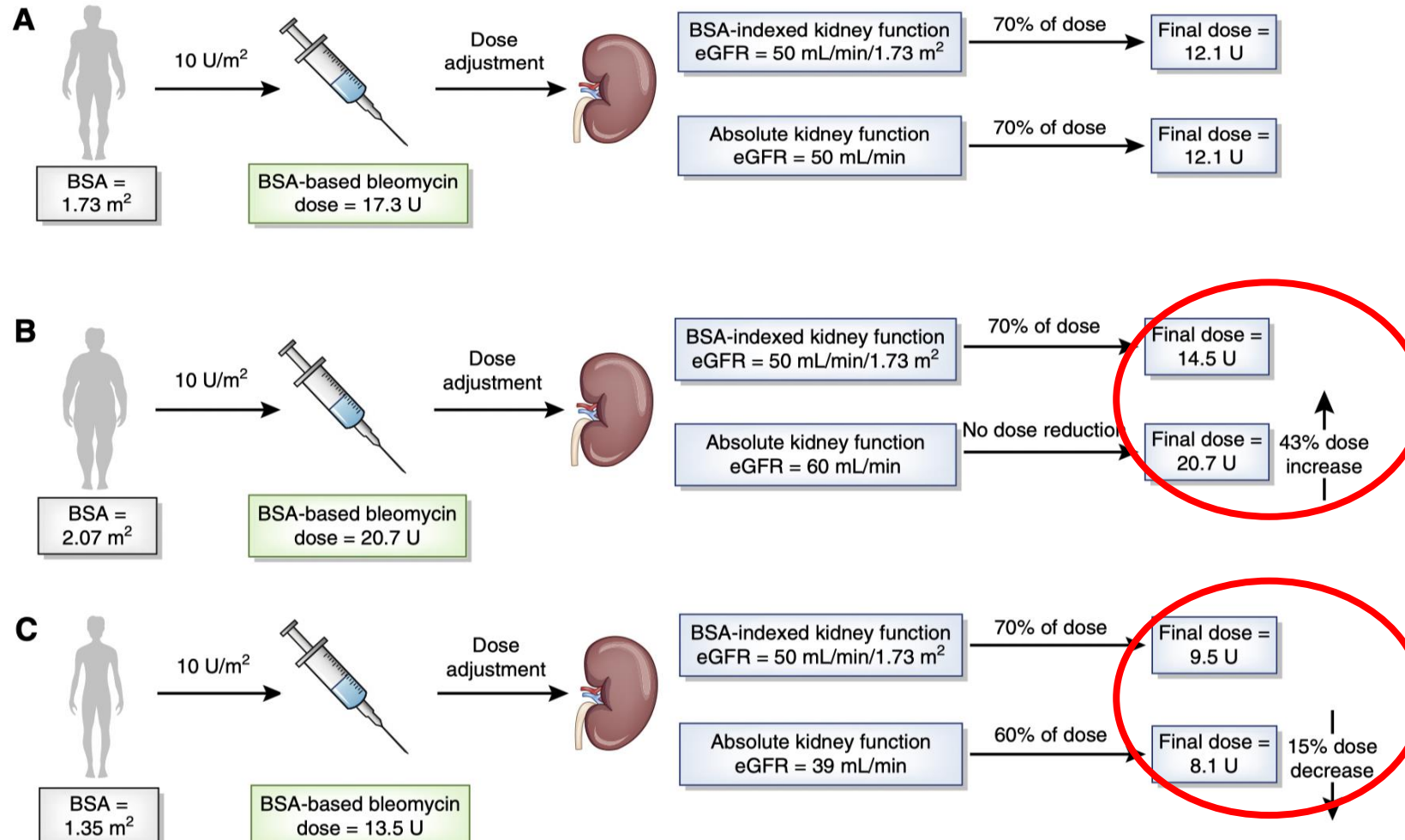
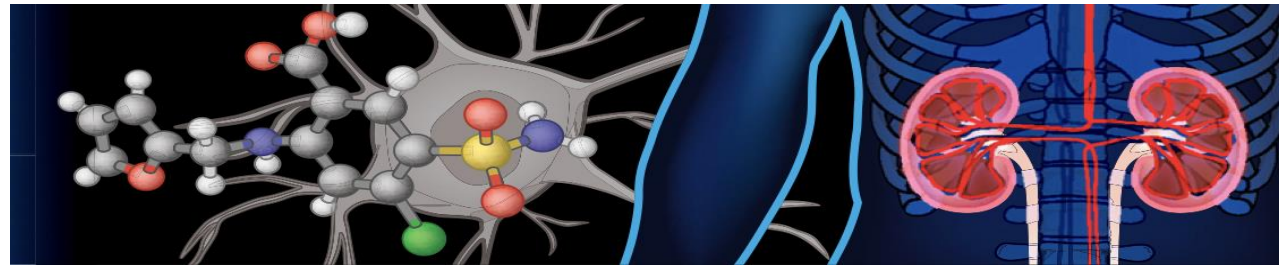


Lumitrace™  
(relmapirazin)

- Device

- Transdermal fluorescence detection sensor
  - LED light source
  - Photodetector
- Display monitor
  - Data acquisition software
  - GFR calculation software



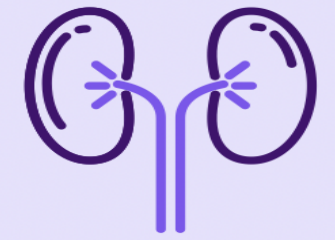


# International Consensus Guideline for Anticancer Drug Dosing in Kidney Dysfunction (ADDIKD)

2022



# ADDIKD რეკომენდაციები



თირკმლის ფუნქციის შესაფასებლად რეკომენდებულია **eGFR** **CKD-EPI** –ს გამოყენება, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც კლინიკურად საჭიროა გფს-ს პირდაპირი გაზომვა (**mGfr**)

პირდაპირ გაზომილი გფს (**mGfr**) რჩება ყველაზე ზუსტ მეთოდად სიმსივნის მქონე პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის შეფასებისათვის, თუმცა ძვირადღირებული და არაპრაქტიკულია



# ADDIKD რეკომენდაციები



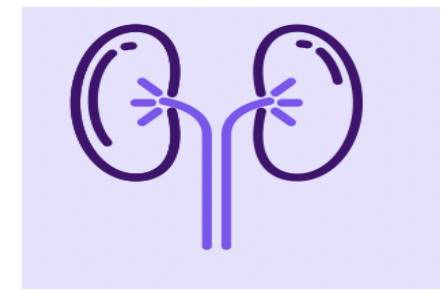
რეკომენდებულია **eGFR CKD-EPI** -ით ხელმძღვანელობა ანტისიმსივნური პრეპარატის დოზის შერჩევას, გარდა, იმ მედიკამენტების ჯგუფისა, რომელთა დოზირებისათვის **eGFR CKD-EPI** -ით სარგებლობა არ არის მართებული

პირდაპირ გაზომილ გფს-ს (**mGfr**) ენიჭება უპირატესობა გარკვეული პრეპარატების საწყისი დოზირებისათვის. მაგ. კარბოპლატინი, ცისპლატინი მეტოტრქსატი ( $\geq 500$  მგ/მ<sup>2</sup>).

პირდაპირ გაზომილ გფს-ს (**mGfr**) ენიჭება უპირატესობა საწყისი დოზირებისას ისეთ სპეციფიურ კლინიკურ სიტუაციებში, როგორცაა ექსტრემალური სხეულის ფართობი ან კუნთოვანი მასა, კიდურების ამპუტაცია, პარაპლეგია ან ჩონჩხის პათოლოგიები.



# ADDIKD რეკომენდაციები - BSA



სხეულის ზედაპირის ფართობზე (**BSA**) დაკორეგირებული **eGFR CKD-EPI** -ს რუტინული გამოყენება არ არის რეკომენდებული ანტისიმსივნიური პრეპარატების დოზირებისას, გარდა კარბოპლატინის დოზირებისა (კალვერტის ფორმულა)



## Indications for Determining a Measured GFR

Condition	Examples
Kidney function is not in a steady state Medical conditions that confound the relationship between serum creatinine and kidney function	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acute kidney injury, including the recovery phase</li><li>• Advanced liver disease</li><li>• Cachexia and muscle wasting</li><li>• Paraplegia or amputations</li><li>• Obesity</li><li>• GFR values near 60 mL/min, 30 mL/min, or 15 mL/min</li><li>• Cimetidine, trimethoprim, salicylates, cephalosporins, flucytosine</li></ul>
Kidney function that is on the threshold of dosing guideline changes Use of drugs that may interfere with serum creatinine measurements or alter serum creatinine excretion through blockage of tubular secretion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vegetarian</li><li>• Heavy meat intake</li><li>• Use of creatinine supplements</li><li>• Volume depletion</li><li>• Hypoalbuminemia</li><li>• Third-spacing</li><li>• Volume overload</li></ul>
Unusual diets	
Changes in extracellular volume	

Abbreviation: GFR, glomerular filtration rate.



# Drug Specific Recommendations

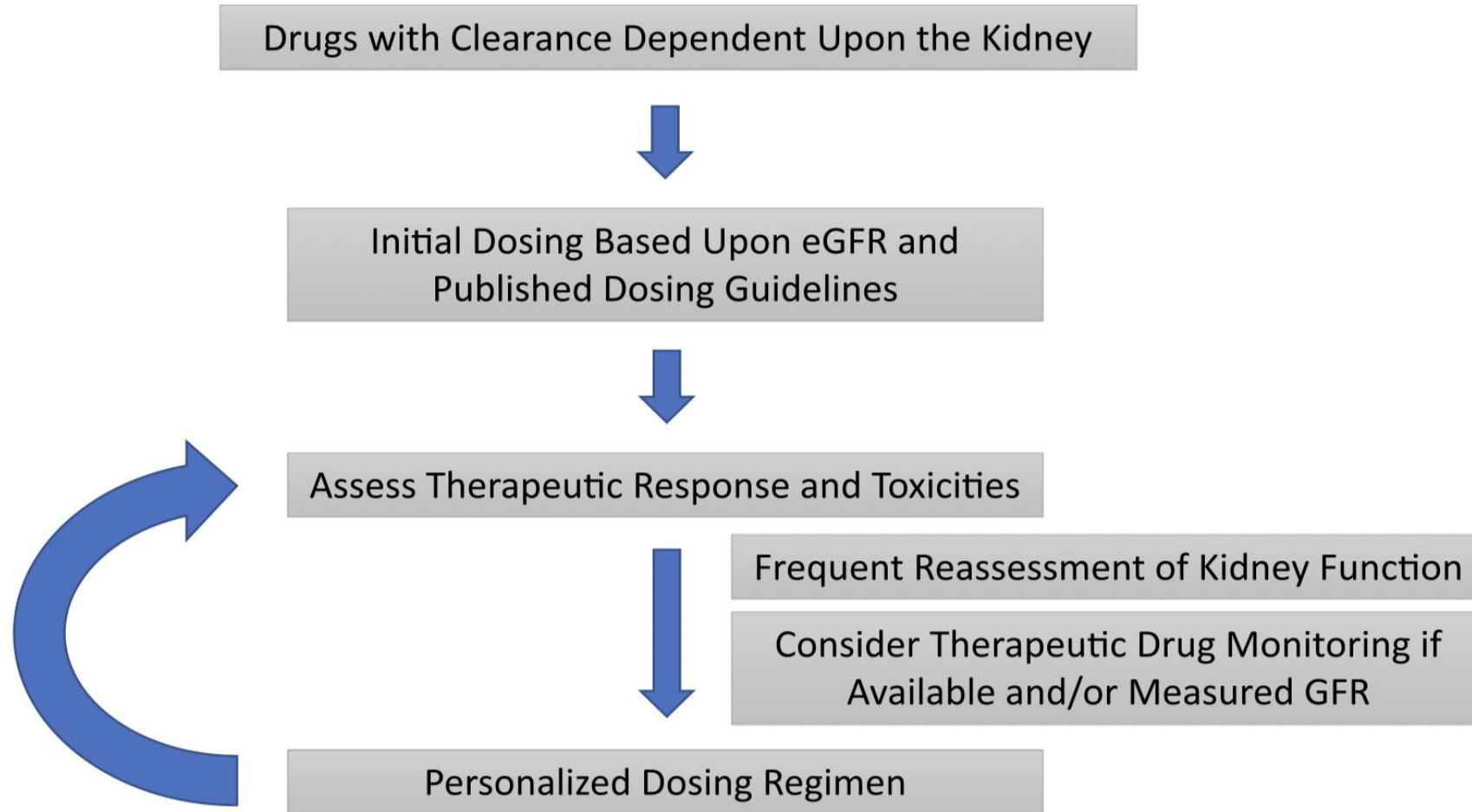
These are proposed doses under specific circumstances (see ADDIKD guideline for individual drug details)

- ✓ Full dose
- 👁️ Full dose with monitoring for adverse events
- ⚠️ Dose reduction and/or alternative protocol and/or full dose in certain situations
- C Target AUC using Calvert formula
- ✗ Avoid and consider an alternative protocol
- 👤 Consult a multidisciplinary team consisting of oncology/haematology with nephrology and/or clinical pharmacology for the management of dosing
- Recommended (strength of statement is strong and most patients should receive the recommended course of action)
- ◐ Suggested (strength of statement is conditional as different choices will be appropriate for different patients)

Anticancer drug dose recommendations in kidney dysfunction						
Drug	Strength of statement	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )				
		45-59	30-44	15-29	< 15 (without KRT)	KRT
Azacitidine	◐	✓	✓	👁️	👤	👤
Bendamustine	◐	✓	✓	👁️	👁️	👤
Bevacizumab	◐	👁️	👁️	👁️	👁️	👤
Bleomycin	●	👁️	⚠️	⚠️	✗	👤
Bortezomib	◐	✓	✓	👁️	👁️	👤
Cabazitaxel	●	✓	✓	✓	👁️	👤
Capecitabine	●	⚠️	⚠️	✗	✗	👤



# ანტიბიოტიკური პრეპარატების დოზირება თქვდ-ს დროს



# eGfr- CKD EPI

Serum Creatinine:

84

mg/dL

$\mu\text{mol/L}$

Serum Cystatin C:

mg/L

Age:

76

Years

Gender:

Male

Female

Standardized Assays:

Yes

No

Not Sure

These equations are valid only with standardized creatinine and cystatin methods. To learn more, click [here](#).

Adjust for body surface area:

Yes

No

Not Sure

## Results

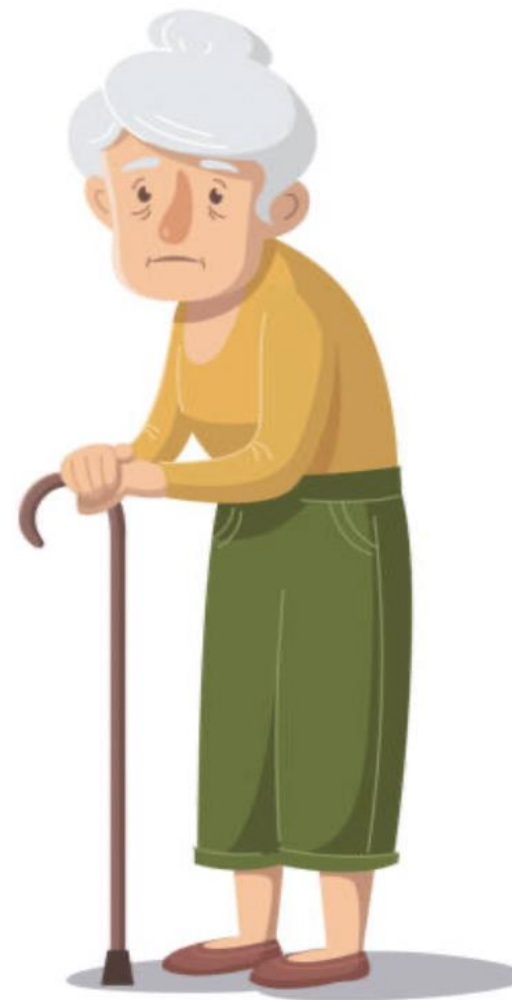
CKD-EPI creatinine equation (2021)

62

mL/min/1.73m<sup>2</sup>



- 76წ პაციენტი
- ფილტვის სიმსივნე
- იგეგმება ცისპლატინით თერაპია  
წონა- 54 კგ, სიმაღლე 170 სმ
  
- კრეატინინი შრატში 84 მკმოლი/ლ  
(45.00 - 84.00)
- გფს- 62 მლ/წთ/1.73 მ2



# ADDIKD რეკომენდაციები

## *Practice points*

- For eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, to ensure therapeutic dosing and reduce the risk of a further decline in kidney function from **cisplatin**-induced renal adverse events, directly mGFR is preferred for initial dosing, especially where either:
  - **cisplatin** dose > 50 mg/m<sup>2</sup>
  - eGFR is unreliable (e.g., extremes of body composition, amputees, paraplegia, conditions of skeletal muscle).



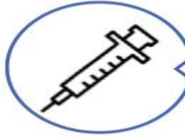
# იმუნოთერაპია



2-5% of patients on ICIs experience ICI-AIN



Proton pump inhibitor use and concomitant non-kidney irAEs provide valuable clues to diagnosis of AIN



While kidney biopsy remains the gold standard, non-invasive testing including serum & urine biomarkers and immunological gene expression signatures are gaining prominence



Most patients with ICI-AIN respond to short courses (<2 months) of corticosteroids (>80%) and the use of non-steroidal immunosuppression is rarely warranted



Recurrence of AIN occurs with ICI rechallenge in <1/3<sup>rd</sup> of patients and while maintaining low dose immunosuppression during rechallenge is common, there is no convincing data to prove its efficacy.



Acute rejection is common (>40%) and severe in kidney transplants receiving ICIs. Reducing immunosuppression at onset of ICI treatment may be detrimental.



ICIs are not renally cleared and their pharmacokinetics in dialysis patients is similar to individuals not on dialysis.

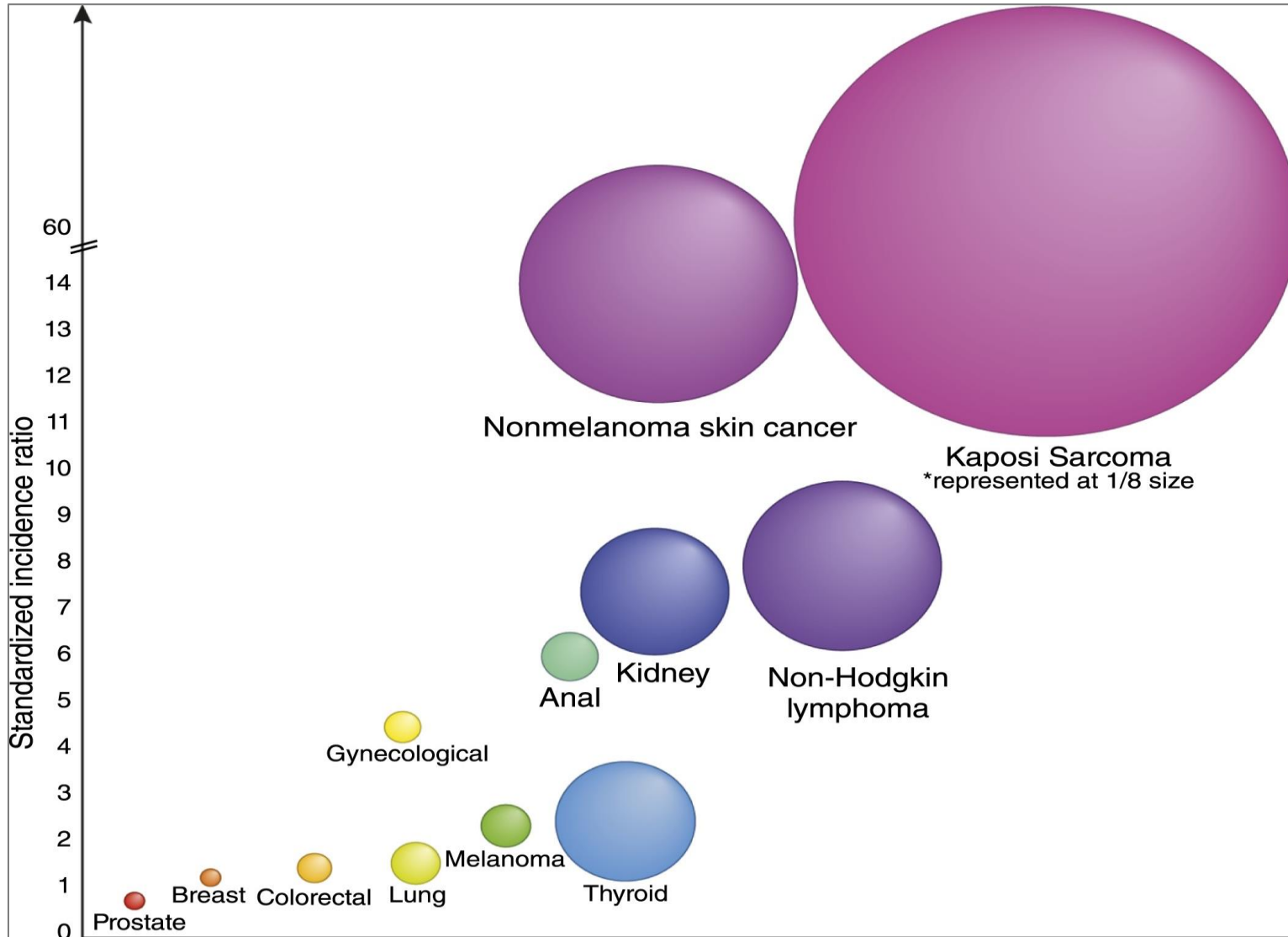




ანტიმსივნური თერაპია  
ტრანსპლანტაციის შემდეგ



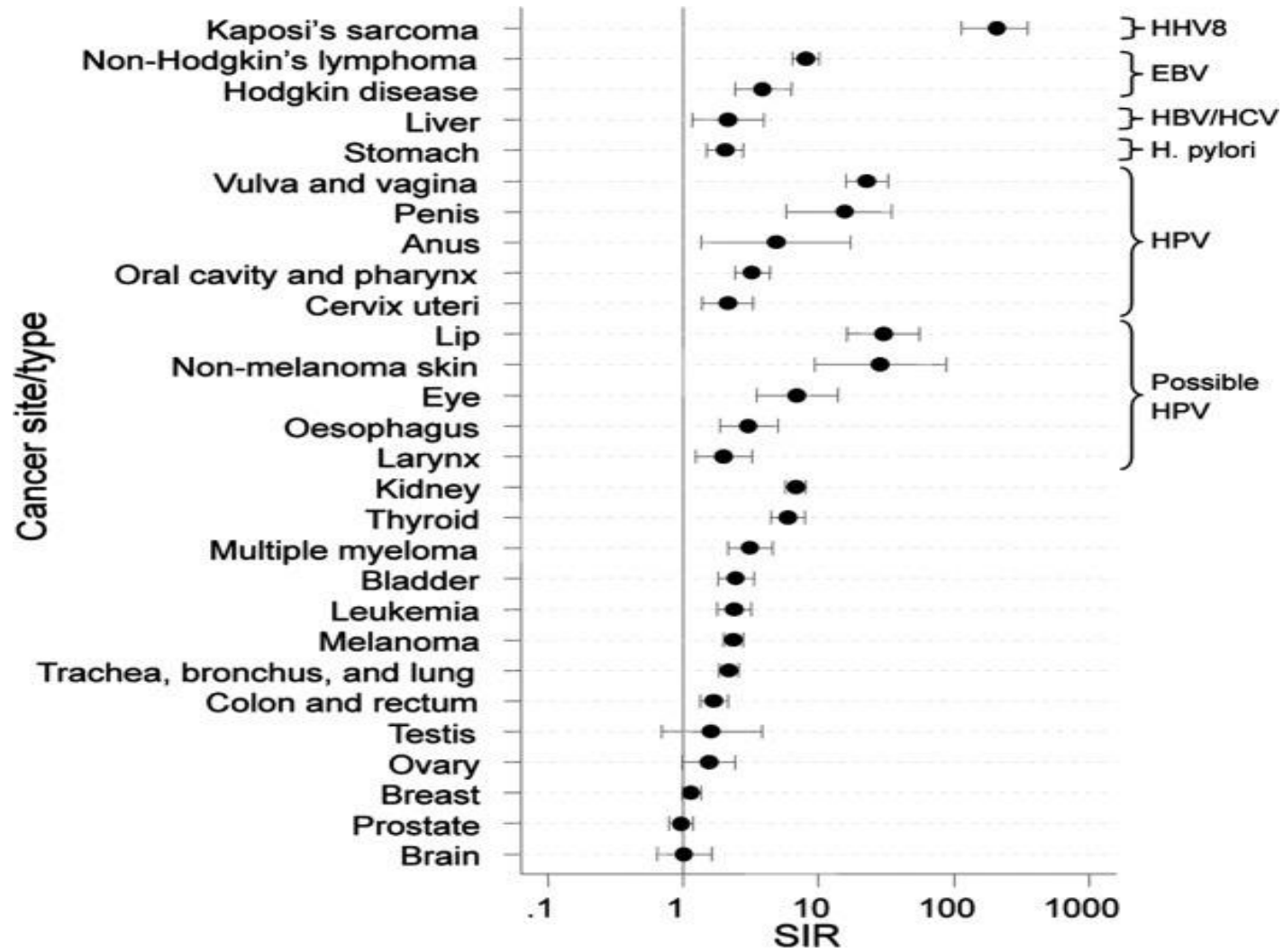
# სიმსივნის რისკი ტრანსპლანტაციის შემდეგ

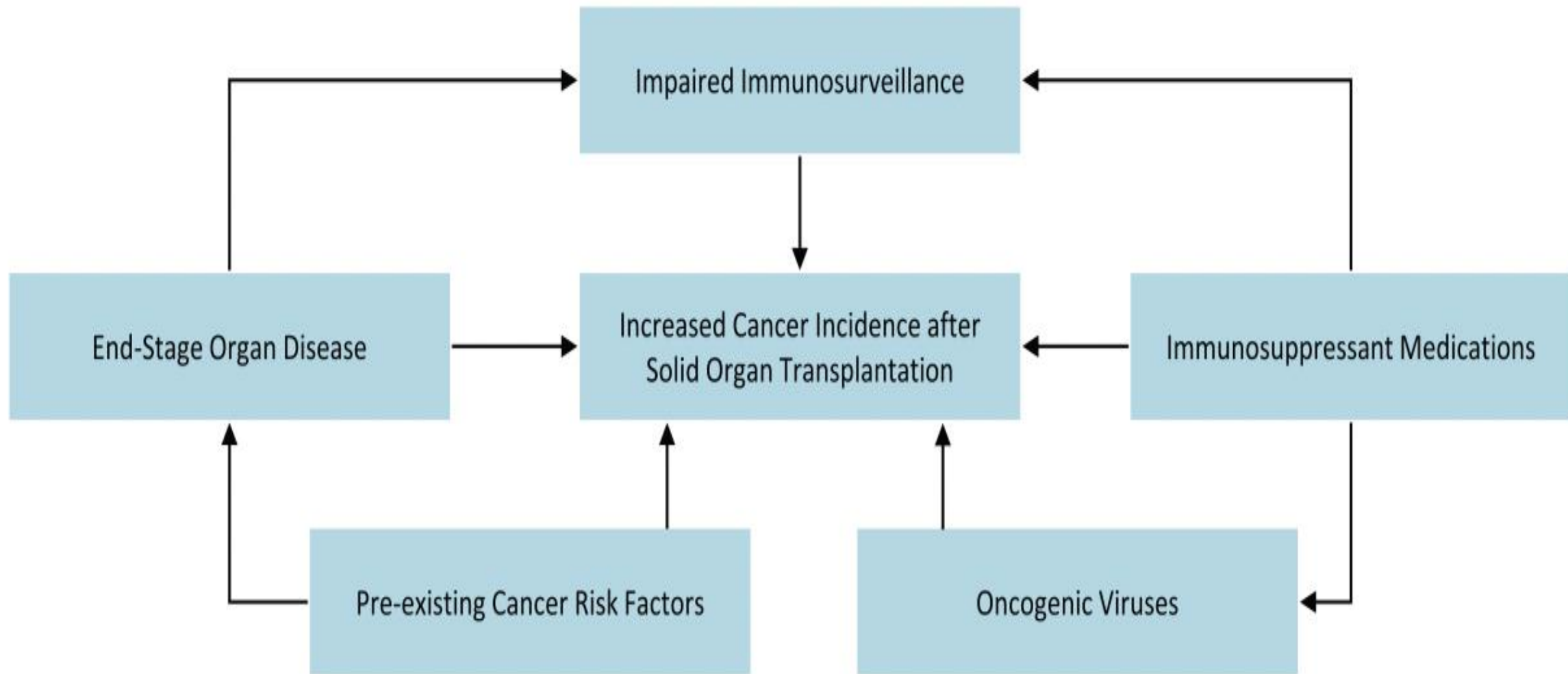


Al-Adra, et al, Clinical Journal of the American Society of Nephrology 17(3):434-443, March 2022.



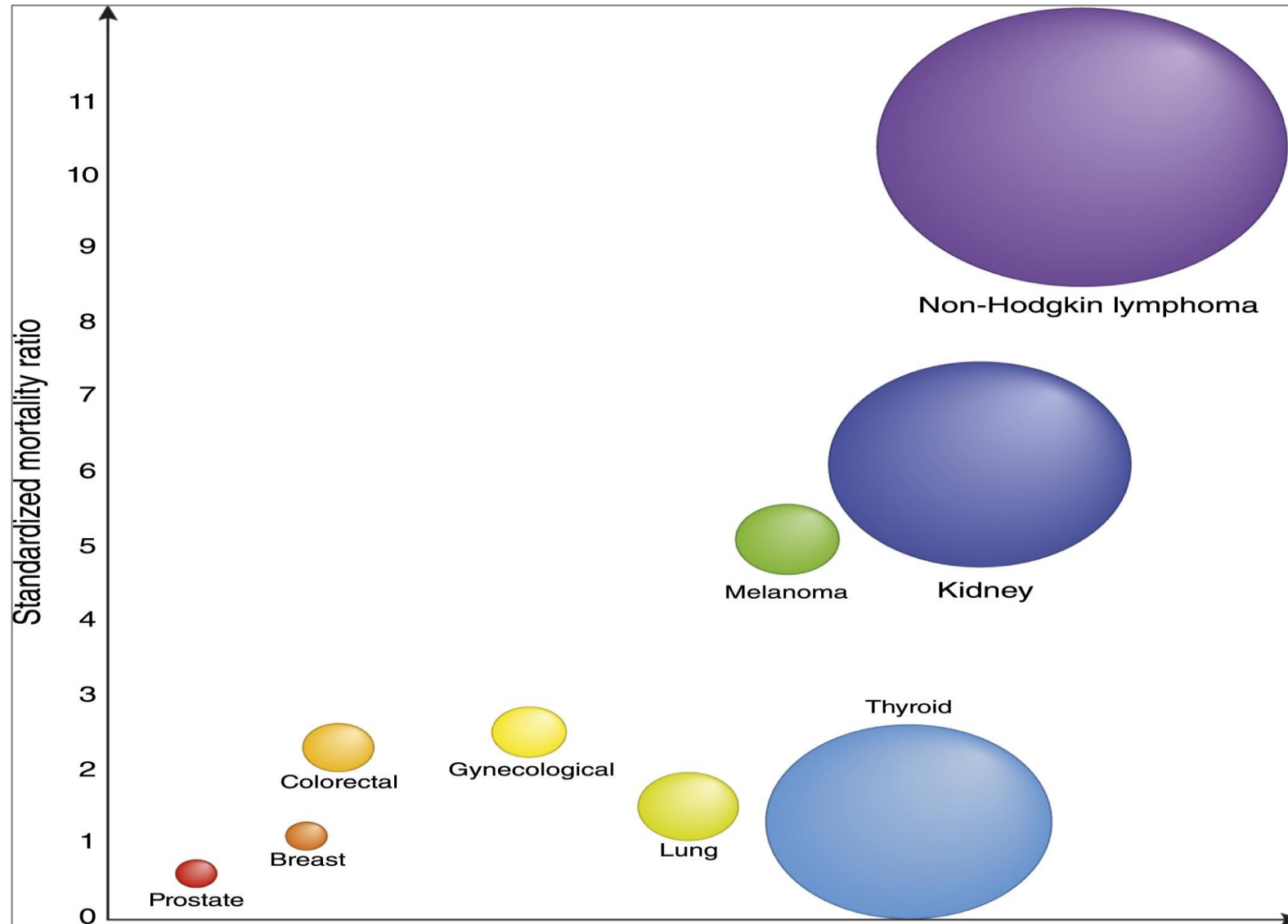
Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation





Etiology of increased cancer incidence after transplantation.

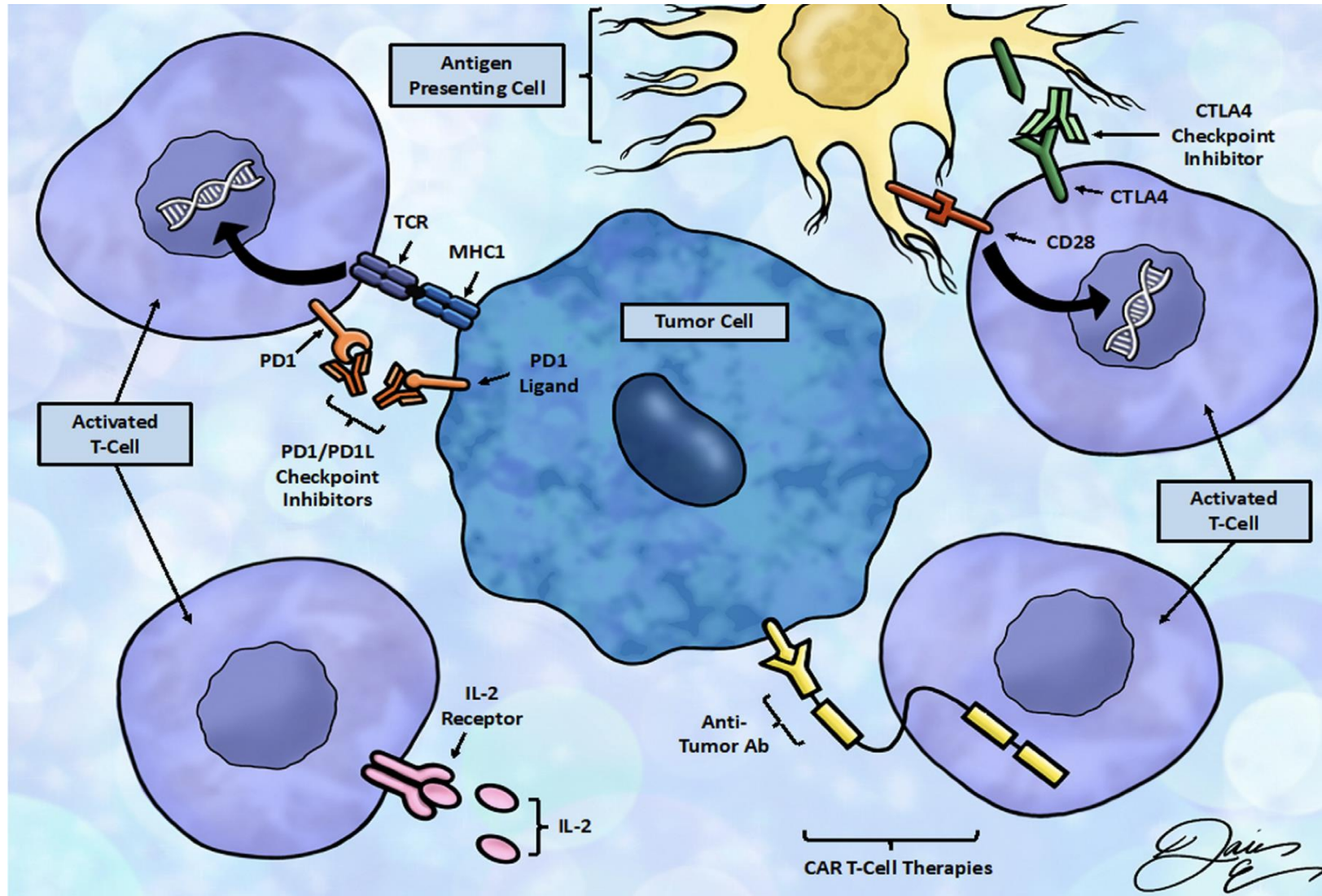
# სიკვდილობა



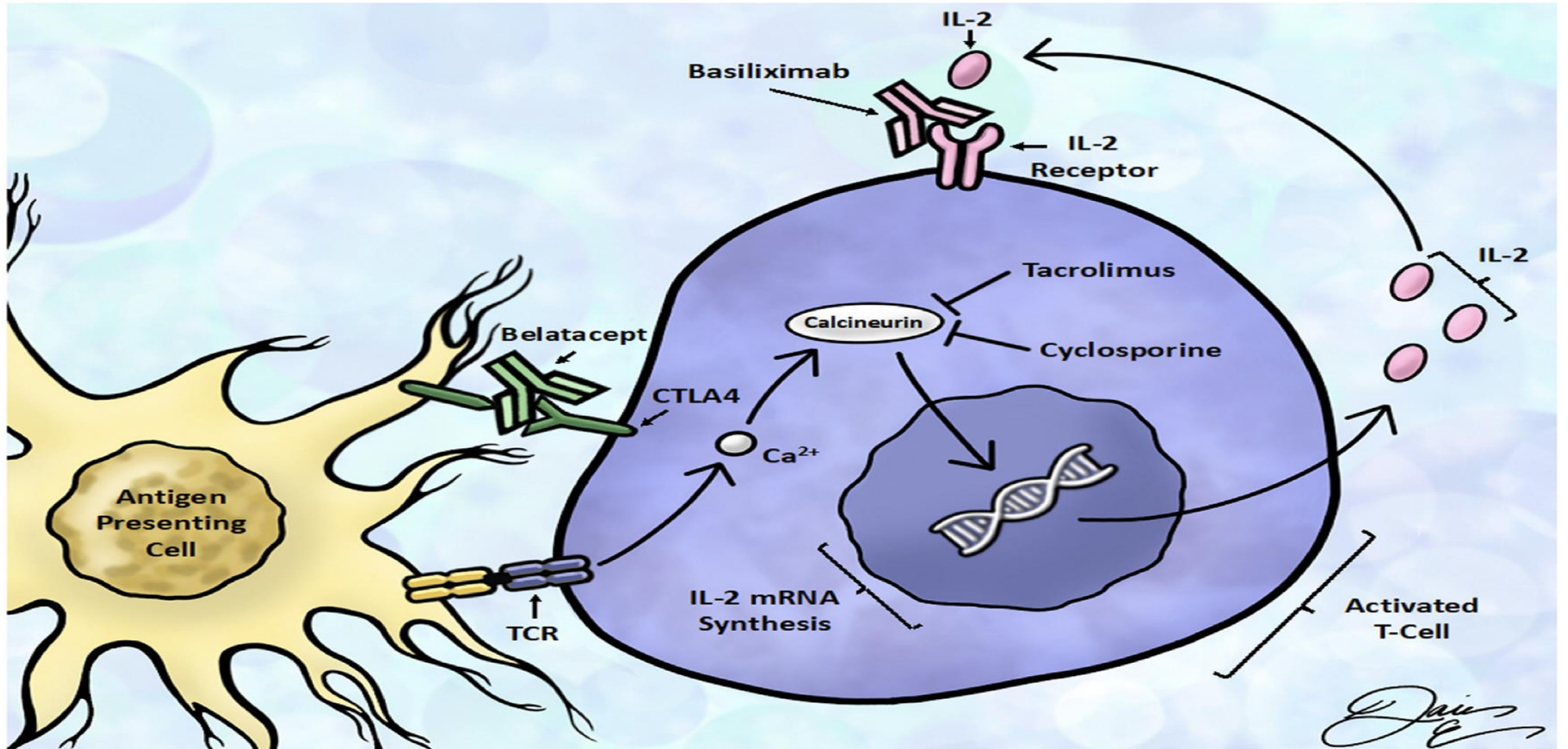
Al-Adra, et al, Clinical Journal of the American Society of Nephrology 17(3):434-443, March 2022.



# იმუნოთერაპია



# იმუნოსუპრესია



# მოცილების მაღალი რისკი

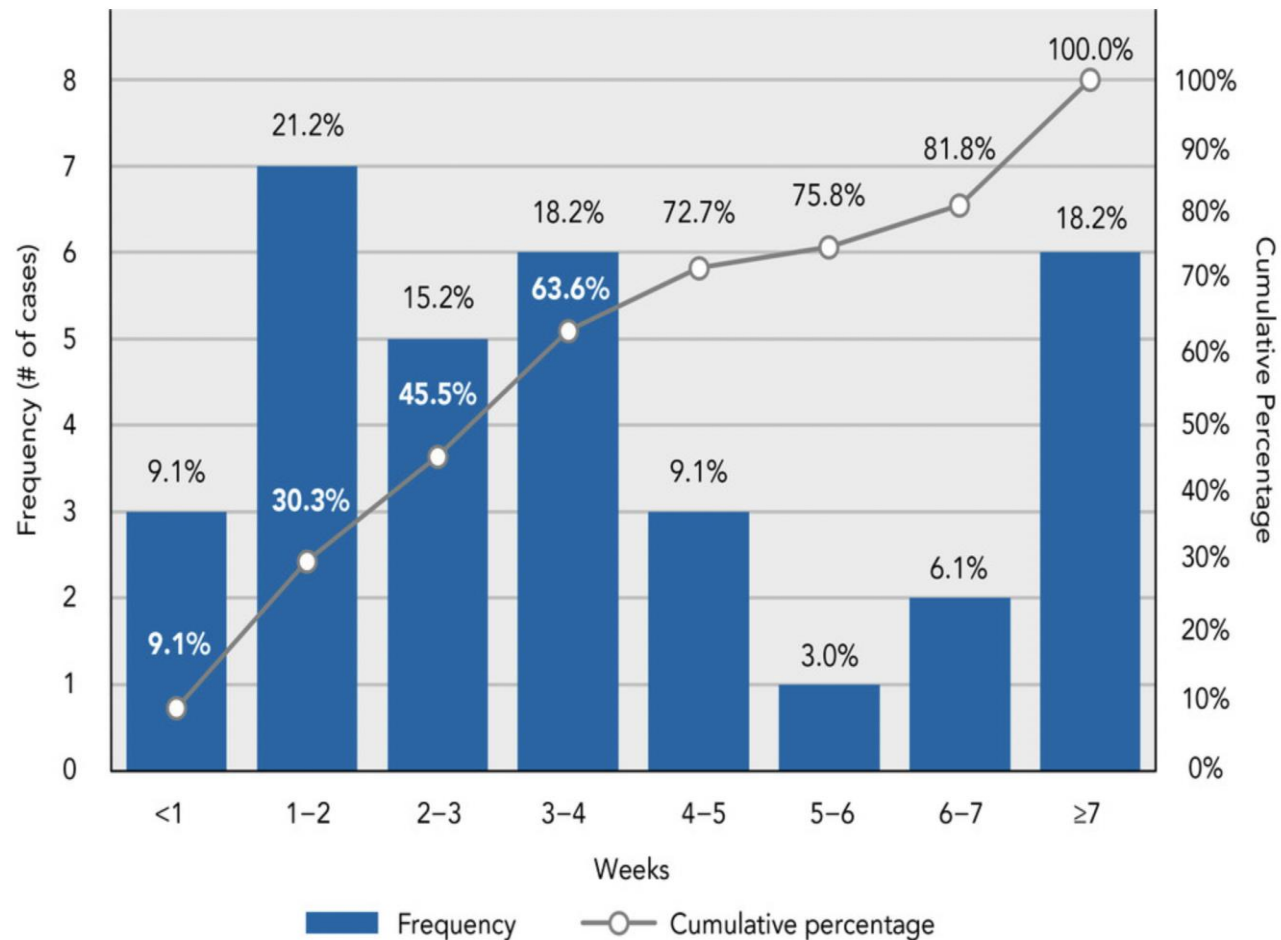


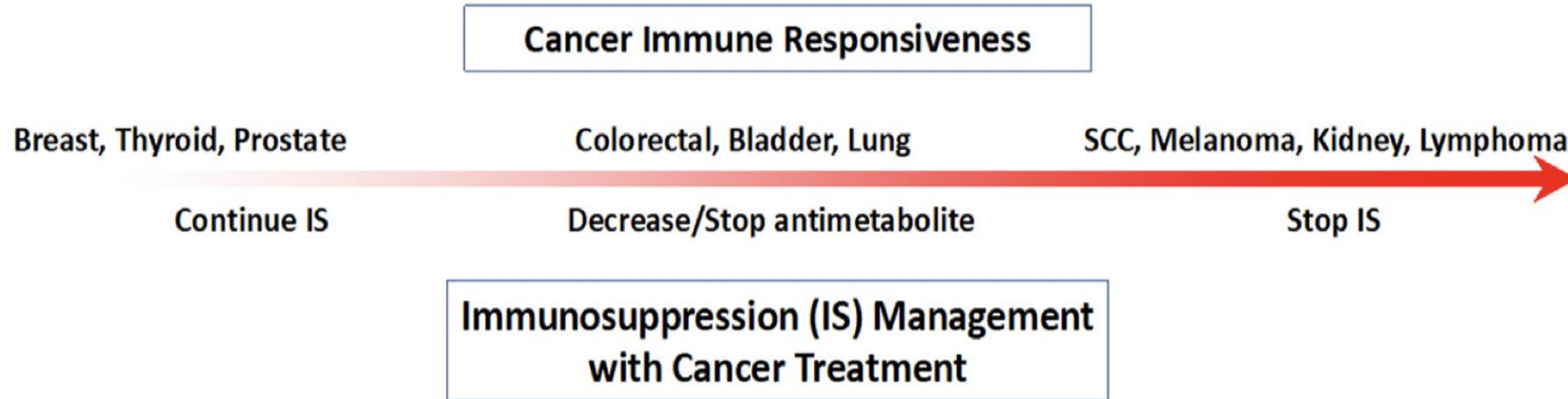
Figure 2.

Time to allograft rejection from initiation of immune checkpoint inhibitor therapy. Frequency and cumulative percentage of cases of allograft rejection are shown. The noncumulative percentage of cases of rejection occurring in the specified time period are listed above the blue bars.





# Immunosuppression Management in Setting of Cancer



## Before Immune Checkpoint Inhibitor Therapy:

- Stop antimetabolite, i.e. MMF/MPA or azathioprine
- Continue Tacrolimus or mTOR inhibitor (trough 4-8ng/ml) if possible
- Continue steroids (prednisone 10-40mg daily)
- Stop PPI, NSAIDs and antibiotics
- Consider dialysis & conservative care options



# ერთობლივი გადაწყვეტილება



# გასათვალისწინებელია

ანტიბიოტიკების მკურნალობის შემთხვევაში  
დიალიზის საჭიროების რისკი

რამდენად სარგებლის მომტანია აგრესიული  
ანტიბიოტიკული თერაპია/პაციენტის პრიორიტეტები



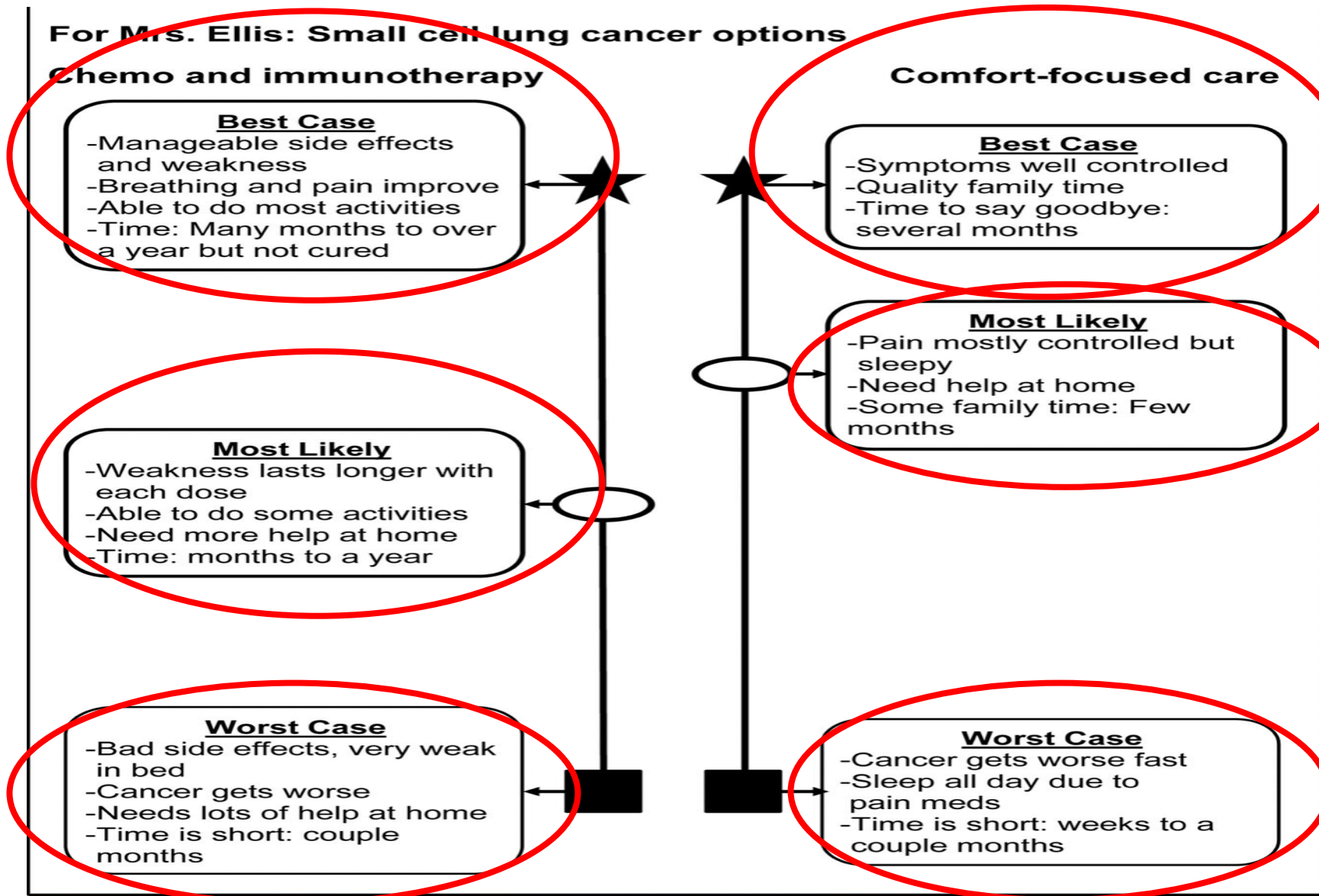
# ერთობლივი გადაწყვეტილება

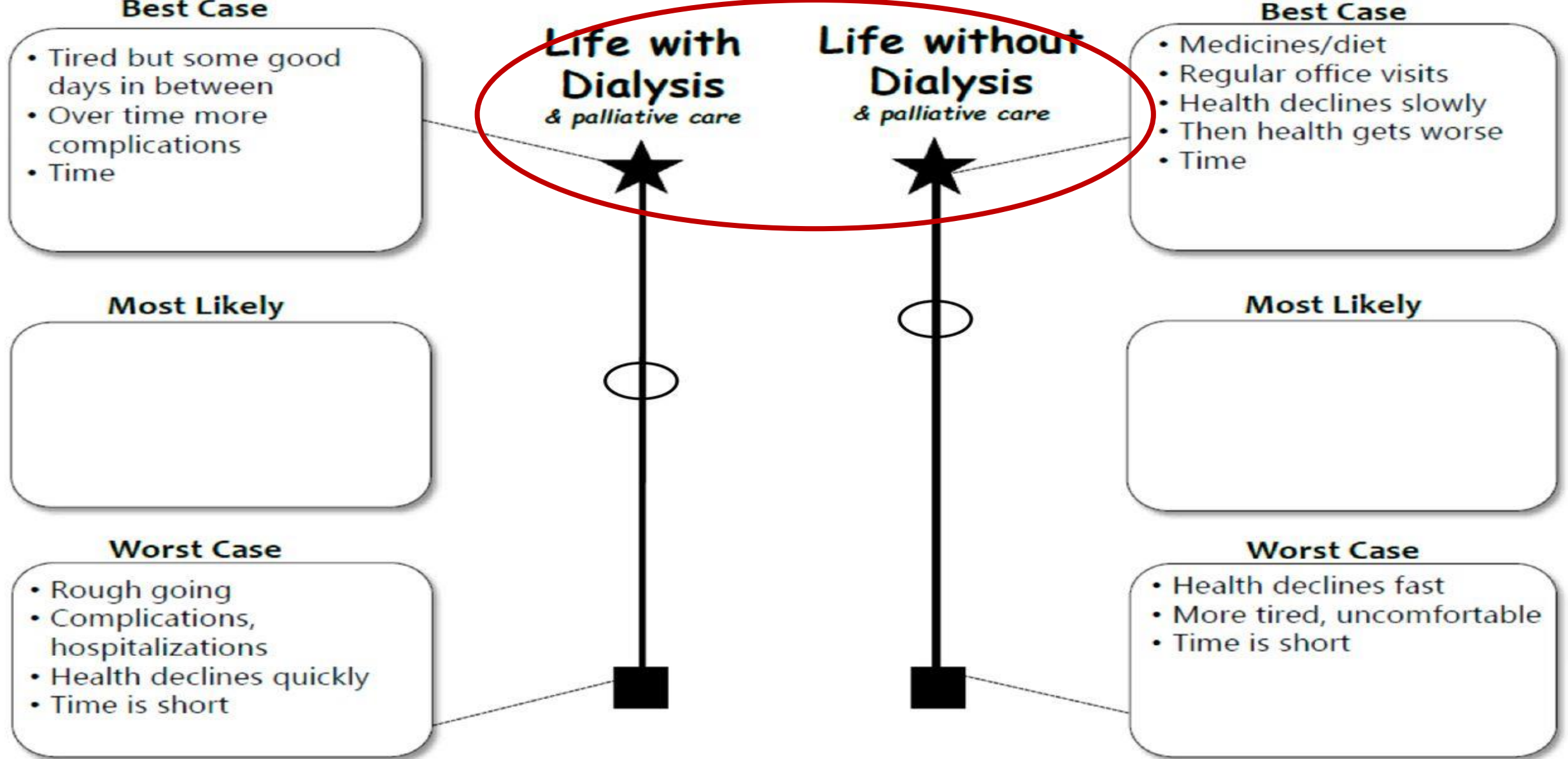
აგრესიული ანტისიმსივნური თერაპია თუ პალიატიური თერაპია?

მკურნალობის შედეგად განვითარებული თირკმლის უკმარისობის დროს დიალიზი თუ კონსერვატიული თერაპია?



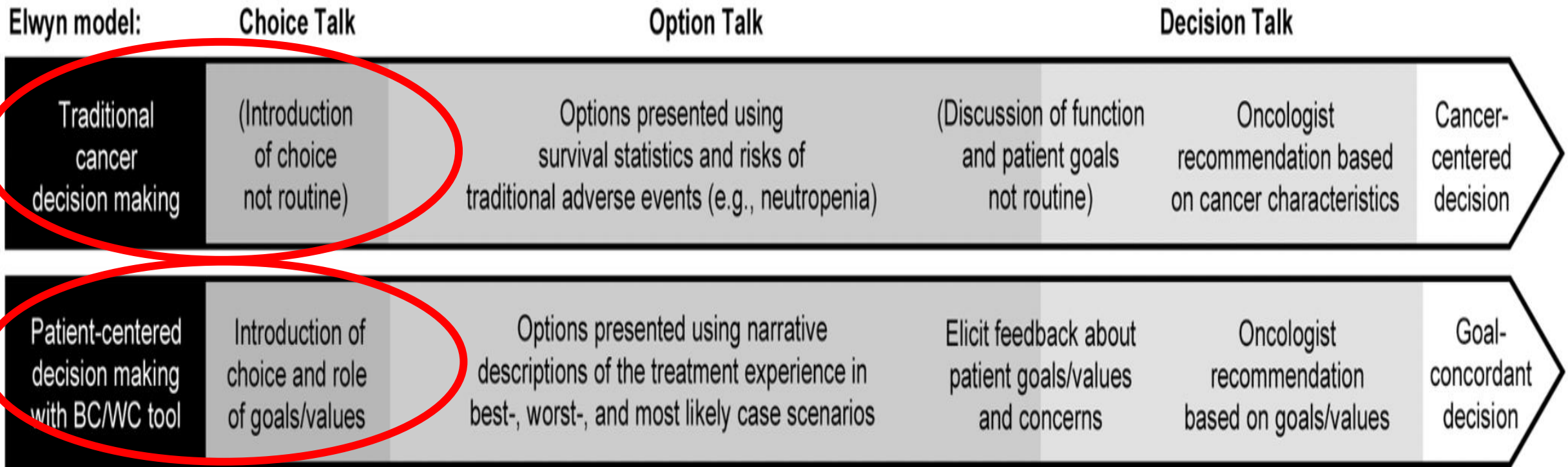
# საუკვეთესო / უარესი პროგნოზი





*How are you thinking about this?*

*I enjoy* \_\_\_\_\_

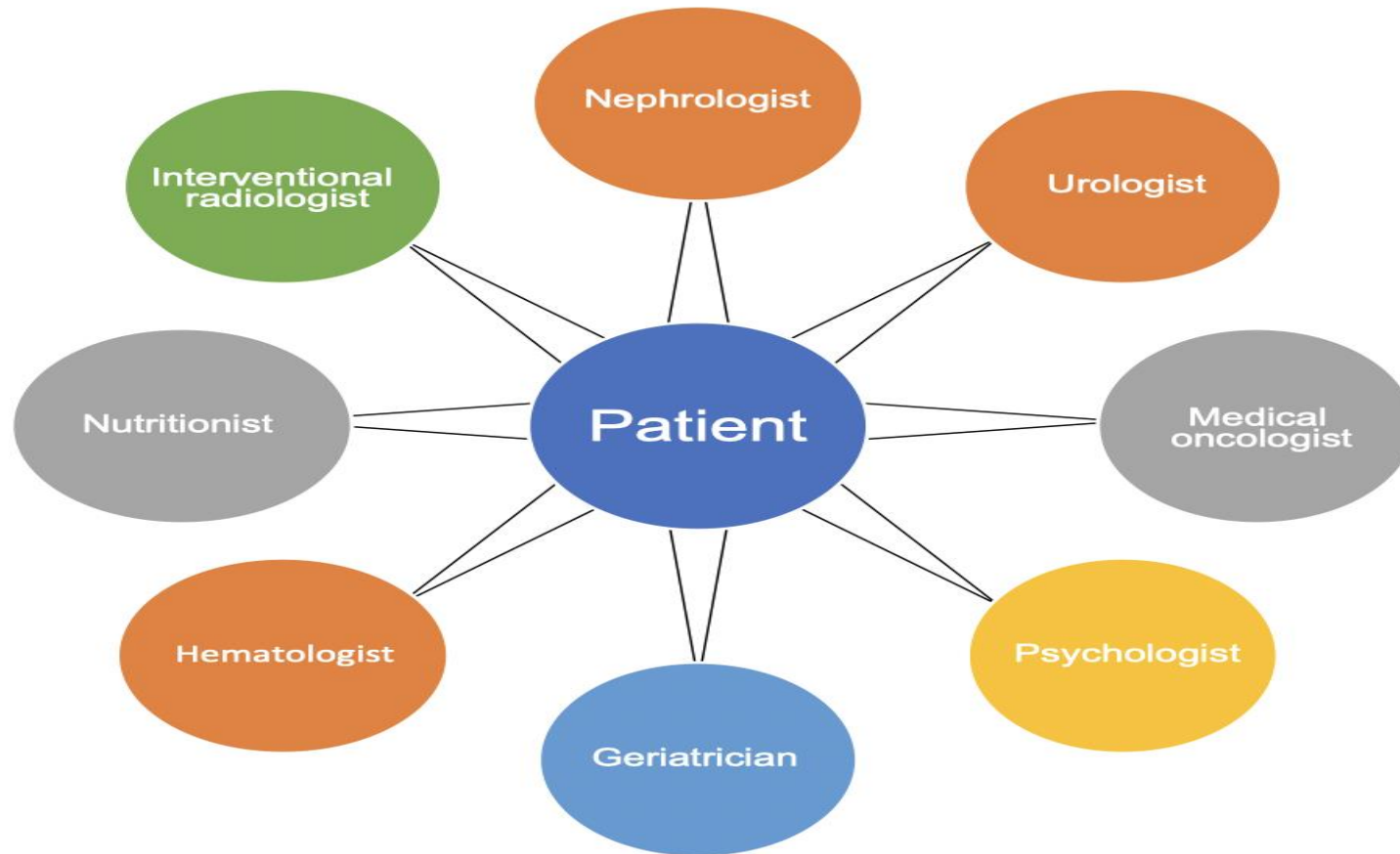


**Conceptual framework for patient-centered decision making**

Conceptual framework comparing traditional cancer decision making with an improved patient-centered decision making approach for older adults with cancer using the Best Case/Worst Case (BC/WC) communication tool.



# ძირითადი გზავნილები



მულტიდისციპლინური მიდგომა





# ძირითადი გზავნილები

ანტიბიოტიკური მედიკამენტების დოზირება გფს-ს გათვალისწინებით

პაციენტზე ორიენტირებული მიდგომა-ერთობლივი გადაწყვეტილება

საჭიროა თქვდ-ს მქონე პაციენტების ახალი ანტიბიოტიკური პრეპარატების კვლევებში ჩართულობის გაზრდა





მადლობა  
ყურადღებისათვის  
!