

Immunsuppressiva protokoll

Induktionsbehandling

Thymoglobuline®

Thymoglobuline ® r-*Thymoglobuline* är antikroppar mot T-lymfocyter som erhållits genom immunisering av kaniner. *Thymoglobuline* ® påbörjas 1 timme efter administration av antihistamin (clemastin, Tavegyl®) och methylprednisolon (Solu-Medrol®), som ges i samband med narkosinduktion. *Thymoglobuline* ® ges i en första dos av 1,0 mg/kg/dygn som intravenös infusion i en central ven under 8-12 timmar. Den andra och tredje *Thymoglobuline* ® dosen påbörjas 24 och 48 timmar efter att den första dosen startades och ges med 1,0 mg/kg/dygn. En timme före påbörjande av varje *Thymoglobuline* ®-infusion ges 2 mg Tavegyl® iv. Effekten av *Thymoglobuline* ® på T-lymfocyter behöver inte kontrolleras. (totala antalet, och procentandel CD-3 positiva celler kan kontrolleras vid behov och skall ligga under $0,05 \times 10^9/l$ eller under 10 %).

Metylprednisolon (Solu-Medrol®)

Preop: 500 mg iv vid narkosinduktion

Perop: 500 mg vid maskinavgång

Postop: 3 doser à 125 mg med 8 timmars mellanrum, där första dosen ges 8 timmar efter sista 500 mg-dosen

Underhållsimmunosuppression

Kalcineurinhämmare

Ciklosporin (Sandimmun-Neoral®)

(Ingår standardmässigt i trippelimmunosuppressionsprofylax)

Perop: 0

Postop: **Första dosen** ges normalt per os ca 12 timmar efter tredje och sista *Thymoglobuline* ® dosen vilket innebär efter ca 60 timmar efter transplantationen.

Dag 3 ges 3 mg/kg x 2,

Dag 4 ges som första dos 4 mg/kg och därefter sker dosering enligt koncentrationsbestämning av ciklosporin. Doseringen ökas successivt under kontroll av njurfunktionen, tills adekvat ciklosporinkoncentration erhållits. Läkemedlet kan ges via V-sond

Om ciklosporin måste ges iv sker dosreducering enligt FASS.

Dosering: 2 ggr/dag vid peroral administrering. Vid iv dosering sker kontinuerlig administrering.

Eftersträvade specifika ciklosporinnivåer i helblod är:

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

Vecka 1-4: 300-350 ng/ml □

Månad 1-3: 200-300 ng/ml □

Månad 4: 100-200 ng/ml

Långtidsdata från flera studier antyder att man vid underhållsbehandling kan sänka önskvärd serumkoncentration ner mot 100 -150 ng / ml (Goral et al,1997, Hartmann et al 1996).

Patienter med nedsatt njurfunktion bör ligga i den nedre delen av koncentrationsintervallet.

Vanliga biverkningar: njurpåverkan, hypertoni, hyperlipidemi, ökad hårväxt, tremor, och gingviahyperplasi.

Patienterna bör avrådas från intag av grapefruktjuice vid medicinering med ciklosporin. Grapefruktjuice innehåller ett ämne som interagerar med metabolismen av ciklosporin och kan öka serumkoncentrationen av detsamma (Information från Läkemedelsverket 1997).

Takrolimus eller FK-506 (Prograf®)

Ett alternativ till ciklosporin om patienten pga. biverkningar eller otillräcklig effekt, t ex återkommande akuta rejektioner, bör byta terapi.

Dosering: 0,075 mg/kg uppdelat på två doser per dygn från och med dag 3, därefter dosering enligt blodnivåer. Dosering sker också med anpassning till njurfunktionen. Skall alltid ges per os/V-sond.

Eftersträvade specifika takrolimusnivåer (C0) i helblod är:

månad 1-3: 15 - 20 ng/ml □

månad 4-(5): 10 -15 ng/ml

På grund av lång halveringstid, längre än för ciklosporin, bör inte dagliga dosjusteringar göras. Man bör vänta i 3 -5 dagar mellan dosförändringar och koncentrationsprover.

OBSERVERA! Vid byte från ciklosporin till takrolimus eller tvärtom bör serumkoncentrationen av bägge preparaten följas parallellt och dagligen tills det läkemedel man sätter ut nått subterapeutiska nivåer. Detta för att inte belasta njurfunktionen exceptionellt med två njurtoxiska läkemedel. Normalt kan byte ske 12 - 24 timmar efter senaste intag av endera läkemedlet. Omständigheterna får avgöra hur länge man vill "lufta" det läkemedel som ska ersättas, innan det nya läkemedlet sätts in.

Vanliga biverkningar: njurpåverkan, diabetes, gastrointestinala symptom, tremor, hyperlipidemi.

Proliferationshämmare

Mykofenolatmofetil (Cellcept®)

Senare års studier visar att mykofenolatmofetil (MMF) kan ha en mer gynnsam immunosuppressiv profil jämfört med azatioprin.

Dosering i regel 2 ggr/dag, som vid gastrointestinala besvär kan ändras till 3 doseringstillfällen. Behandlingen skall påbörjas inom första dygnet efter transplantationen. I

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

första hand används peroral beredning, men intravenös form i ekvipotenta doser kan användas.

Normaldosering: 1.5 g x 2, alternativt 1g x 3 i kombination med ciklosporin
1 g x 2 i kombination med takrolimus.

Koncentrationsbestämning:

C-0 - nivåer korrelerar dåligt med den totala dosexponeringen. Några säkra terapeutiska nivåer finns inte beskrivna, men man har funnit korrelation mellan MPA-AUC (area-under-curve, dosexponering) och rejektionsgrad liksom toxicitet.

MPA-AUC kan bestämmas med en 3-punktsmätning ("mini-AUC", C-0, C-30 min och C-120 min). Algoritmen för den mini-AUC som användes i FDCC-studien finns på www.tpmas.com. (för formler se ADD 1). Beräkna AUC via Transplantationscentrums hemsida.

Tidpunkter för mini-AUC: efter 1 vecka, 4 veckor samt 3 månader.

Överväges dessutom vid misstanke om terapivikt, biverkningar samt opportunistiska infektioner.

Målintervall: 0 - 60 mg/L*h, men man skall eftersträva en nivå så nära 45 som möjligt.

Interaktioner: Samtidigt intag av järn och antacida baserat på aluminium- och magnesiumhydroxid försvårar absorption av MMF (ex. Andapsin, Duroferon).

Vanliga biverkningar: illamående, diarréer samt benmärgshämning.

Natriummykofenolat (Myfortic®)

Natriummykofenolat eller mykofenolsyra (MPA) är huvudmetaboliten av MMF och ger således samma immunsuppressiv effekt som MMF. Preparaten skiljer sig åt avseende farmakokinetiska egenskaper och det finns vissa data talande för en något annorlunda biverkningsprofil för Myfortic ('enteric coated' MPA, EC-MPA). Eventuella skillnader är i vår erfarenhet små, men preparatet kan användas om MMF tolereras dåligt p.g.a. gastrointestinala biverkningar

Preparatet är godkänt på indikationen profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter njurtransplantation använt i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

Normaldosering: 1080 mg x 2 (motsvarar MMF 1,5 g x 2) i kombination med ciklosporin

720 mg x 2 i kombination med takrolimus.

Dessa doser har visat ge likvärdig MPA-exponering hos vuxna hjärttransplanterade patienter.

Koncentrationsbestämning:

C-0 - nivåer korrelerar dåligt med den totala dosexponeringen men kan övervägas vid misstanke om toxicitet eller dålig absorption. Angivna ekvationer för mini-AUC gäller ej.

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

- Interaktioner:** Samtidigt intag av järn och antacida baserat på aluminium- och magnesiumhydroxid försvårar absorption av EC-MPA (ex. Andapsin, Duroferon). I övrigt se FASS.
- Vanliga biverkningar:** illamående, diarréer samt benmärgshämning.

Azathioprin (Imurel®), Imuran®, Azathioprin®)

Alternativ till MMF vid biverkningar eller terapivikt trots optimala koncentrationer av MMF

Dosering: 2 mg/kg/dygn. Justeras efter LPK som skall vara $4 - 9 \times 10^9/L$.

Vanliga biverkningar: leukopeni, trombocytopeni, och/eller anemi på grund av benmärgshämning, samt leverpåverkan

Interaktion: med allopurinol som kräver dosreduktion av azathioprim med 1/3.

Steroider

Prednisolon®

(Ingår standardmässigt i trippelimmunosuppressionsprofilax)

Preop: 0

Perop: 0□

Postop: T Prednisolon® 0,2 mg/kg/dygn som minskas till 0,1 mg/kg/dygn (underhållsdos) under 2 - 3 veckor

Vanliga biverkningar: cushingoida förändringar, viktuppgång, hudatrofi, muskelatrofi, muskuloskeletal smärta, osteoporos.

Utsättning av steroider

Många transplantationscentra försöker efter ett tag sätta ut steroiderna. Detta har ofta lett till att patienterna haft en högre rejektionsfrekvens och i cirka 40 % av fallen har steroiderna fått sättas in igen. Detta gäller framförallt för utsättning efter första året efter transplantation hos vuxna till skillnad från barnen där steroiderna regelmässigt sätts ut efter 6 månader. Vi strävar nu efter att sätta ut steroiderna helt under första året även hos vuxna enligt följande protokoll:

Vid 6 månader eftersträvas Prednisolon dos max 5 mg.

Vid 8 månader skall dosen minskas till 2,5mg och biopsi kontroll enligt schema vid 9 månader.

Vid 11 månader skall Prednisolon sättas ut helt och biopsi kontroll enligt schema vid 12 månader.

Om patienten inte har lyckats bli av med steroiderna vid 1 år och man ändå av speciella skäl, t.ex. instabil diabetes med höga insulindoser, osteoporos eller okontrollerad viktuppgång, väljer att sätta ut steroiderna, måste utsättningen ske genom stegvis minskning av Prednisolon® och biopsikontroll efter varje dosreduktionssteg.

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

Vi gör en biopsi före dosreduktion, följt av dosreduktion om 2,5 mg åt gången och med en ny biopsi 2-4 veckor senare. Om denna inte visar några tecken på rejektion fortsätter man enligt detta schema tills steroiderna är utsatta.

TOR-inhibitorer

Everolimus (Certican®)

Kan kombineras med lågdos ciklosporin (konc $50 < 100$ ng/ml) alternativt lågdos takrolimus (konc $5 < 9$ ng/ml).

Tänkbara indikationer är bristande rejektionskontroll, sjunkande njurfunktion och uttalad vaskulopati.

Dosering: rekommenderad startdos 0,75 mg x 2, därefter styrt av koncentrationsbestämningar.

Målkonzentration: vid kombination med ciklosporin/takrolimus $3 < 8$ ng/ml. □
För studier (exv. SCHEDULE) finns särskilda anvisningar.

Biverkningar: akne, ödem, afte, bakteriella infektioner, pneumonit, i övrigt av samma karaktär som för ciklosporin/takrolimus. Allvarlig pneumonit med dödsfall har rapporterats.

OBS! Interaktioner, voriconazol får ej användas.

Sirolimus (Rapamune®)

Kan kombineras med lågdos ciklosporin (konc $60 < 100$ ng/ml) alternativt lågdos takrolimus (konc $6 < 9$ ng/ml). Tänkbara indikationer är bristande rejektionskontroll, sjunkande njurfunktion, uttalad graftvaskulopati.

Läkemedlet intas vid ett tillfälle per dag och vid kombination med ciklosporin 4 timmar efter morgondosen ciklosporin.

Eftersträvande behandlingsnivåer vid kombination med ciklosporin/takrolimus är $6 < 10$ ng/ml.

Biverkningar av samma karaktär som för ciklosporin/takrolimus. Allvarlig pneumonit med dödsfall har rapporterats.

OBS! voriconazol får ej användas.

Övrig underhållsbehandling med immunmodulerande egenskaper

Statiner

Statiner används för behandling av hyperlipidemi efter hjärttransplantation och har i flera studier visats påverka rejektionsbenägenheten. Det gäller både cellmedierade och humorala rejektioner.

Vårdprogram hjärttransplantation, Immunsuppression

Mest välbekant är att pravastatin har denna egenskap, samma tycks dock gälla för simvastatin, möjligen att sistnämnda kan ha mer biverkningar. Om det är en statinmedierad immunosuppressiv effekt eller en effekt av kolesterolreduktionen i sig är för närvarande oklart.

Vi rekommenderar att alla hjärttransplanterade patienter insätts på statinbehandling under första veckan efter transplantation utan att man analyserat blodlipider. Vid behandling med statiner använder man lägre doser än på icke transplanterade patienter. De läkemedel som är aktuella är simvastatin (Zocord®) 10-20 mg, pravastatin (Pravacol®) 20-40 mg, fluvastatin (Canef®) 20-40 mg eller atorvastatin (Lipitor®) 10-20 mg).

Om man går upp i statindos utöver ovanstående, vilket inte rekommenderas, men ibland är nödvändigt, krävs ökad observans på biverkningar. Risken för rhabdomyolys är ökad pga. CNI-hämmarna. I först hand kan i stället kombinationsbehandling med ezetimib 10 mg (Ezetrol®) övervägas.

Biverkningar: huvudvärk, gastrointestinala besvär, muskelsmärter, rhabdomyolys

ADD 1. FDCC – ALGORITHMS USED FOR THE CONVERSION OF LIMITED SAMPLING (0, 0.5, 2 hrs) AUC TO FULL 12 HOUR AUC

1- For fasted adults on MMF+ Tacrolimus: □Reference ‘Tomasz Pawinski, Mike Hale, Magda Korecka, William E. Fitzsimmons and Leslie M. Shaw, Clinical Chemistry 48:9, 1497-1504

$$\text{AUC} = 7.75 + 6.49 \times C_0 + 0.76 \times C_{0.5} + 2.43 \times C_2 \quad r^2 = 0.862$$

2- For fasted adults on MMF+ CsA:

A multiple linear regression on the RCCT data was done by Dr. Yannick Le Meur at CHU Dupuytrin, Service de Nephrologie – Transplantation, Limoges, FRANCE. The 30 minute timepoint was approximated from the 20 and 40 minute experimental data. □

$$\text{AUC} = 11.34 + 3.1 \times C_0 + 1.102 \times C_{0.5} + 1.909 \times C_2 \quad r^2 = 0.752$$

3- For not fasted pediatric patients on MMF and Tacrolimus: □Calculated by Dr Guido Filler, Division of Pediatric Nephrology, Children’s Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, CANADA. To be published. □

$$\text{AUC} = 10.01391 + 3.94791 \times C_0 + 3.24253 \times C_{0.5} + 1.0108 \times C_2 \quad r^2 = 0.800$$

4- For fasted pediatric patients on MMF and CsA: □Prof. Dr Burkhard Toenshoff, Abt. Kinderheilkunde I, Universitätsklinik Heidelberg, calculated this algorithm. The 30 minute timepoint was approximated from the 20 and 40 minute experimental data. □

$$\text{AUC} = 18.609 + 4.309 \times C_0 + 0.536 \times C_{0.5} + 2.148 \times C_2 \quad r^2 = 0.72$$

Please note: For patients on no CNIs at the time of a specific AUC due to factors such as delayed graft function, the relevant tacrolimus algorithms (1 or 3) should be used.