

Baggrundsnotat for immunosuppressiva ved lungetransplantation

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. terapiområde for immunosuppressiva ved organtransplantation under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	2. oktober 2014	Version: 1.0 Dok.nr: 170518 Offentliggjort: Nov. 2014

1 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for immunosuppressiva ved *de novo* lungetransplantation (Lunge Tx). Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 Abstract

Ved lungetransplantation anvendes som regel tre stoffer og generelt får patienterne en højere grad af immunundertrykkende behandling end ved andre organtransplantationer, på grund af højere risiko for akut afstødning.

Ét af stofferne fra calcineurininhibitorgruppen (CNI) skal altid anvendes og cyclosporin er første valg, da langt den største erfaring haves med dette præparat, men en betydelig del af patienter skifter til tacrolimus på grund af bivirkninger.

Som regel anvendes ét af stoffer fra antimetabolitgruppen, som omfatter to stoffer (azathioprin og mycophenolat). De to stoffer anses for ligeværdige i behandlingen.

Alle patienter behandles som hovedregel med steroid og fortsætter livslangt med lavdosisbehandling. Ophør med steroid kan ske på grund af bivirkninger til denne del af behandling.

Behandling med proliferationshæmmer (everolimus og sirolimus) anvendes som et supplement i situationer, hvor nyrefunktionen er truet på grund af bivirkninger fra CNI eller på grund af andre bivirkninger. Samtidig anvendelse af CNI og everolimus muliggør anvendelse af meget lave doser CNI. Sirolimus anvendes ikke rutinemæssigt på grund af meget lang halveringstid. I øjeblikket modtager alle lungetransplanterede patienter induktionsbehandling de første tre døgn efter operationen i form af ATG (antithymocytglobulin).

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Afhængig af grundsygdommen transplanteres én (fx ved emfysem) eller begge lunger (fx ved cystisk fibrose). Forholdet mellem enkeltlunge- og dobbelt lungetransplantation i Danmark er i de seneste år ca. 1:4, medens der tidligere har været lavet flere enkeltlungetransplantationer (1).

Lungetransplanterede patienter risikerer at afstøde det transplanterede organ, derfor er livslang behandling med immunosuppressiva nødvendigt. Lungetransplanterede patienter kræver forholdsvis mere immunosuppression end andre organ-transplanterede patienter.

3.2 Patientgrundlag

Den første lungetransplantation blev udført i Danmark i 1992 og der er gennemført næsten 700 lungetransplantationer siden. De sidste ti år er gennemsnittet 30 transplantationer per år med en 1-års overlevelse på 90 % og 5-års overlevelsen på 65 %.

Indikationer for lungetransplantation er livstruende lungesvigt trods maksimal medicinsk behandling. De vigtigste indikationer er: cystisk fibrose, emfysem på grund af alfa-1 antitrypsin mangel, idiopatisk lungefibrose, idiopatisk pulmonal hypertension, sarkoidose, kronisk obstruktiv lungesygdom, samt diverse sjældne lungesygdomme.

4 Lægemidler

Der er identificeret nedenstående generiske lægemiddelstoffer inden for immundæmpende behandling. Behandlingen med immunosuppressiva er rettet mod lymfocytterne og kan ved solide transplantationsformer inddeles i "Induktionsterapi" efterfulgt af "Vedligeholdelsesbehandling". Dertil anvendes en delmængde af lægemiddelstofferne til behandling af akut afstødning.

Induktionsterapi

anti-thymocytglobulin (ATG) L04AA04
basiliximab L04AC02
glucocorticoid H02AB

Vedligeholdelsesbehandling

ciclosporin L04AD01
tacrolimus L04AD02

azathioprin L04AX01
mycophenolat L04AA06

everolimus L04AA18
sirolimus L04AA10

glucocorticoid H02AB

Akut afstødning/rejektion

anti-thymocytglobulin L04AA04
basiliximab L04AC02
glucocorticoid H02AB
rituximab L01XC02

5 Metode

RADS har delvist arbejdet efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS (www.rads.dk).

5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

RADS har beskæftiget sig med følgende kliniske spørgsmål:

Hvilke lægemidler kan ligestilles ved henholdsvis induktion, vedligeholdelse og rejektionsbehandling ved lungetransplanterede patienter?

Patienter (P)

Hjertetransplanterede patienter

P1: Induktionsbehandling

P2: Vedligeholdelsesbehandling

P3: Akut rejektion

Interventioner & komparatorer (I) og (C)*

I1: basiliximab

I2: thymoglobulin

I3: rituximab

I4: cyclosporine

I5: tacrolimus

I6: everolimus

I7: sirolimus

I8: belatacept

I9: mycophenolate mofetil

I10: mycophenolic acid

I11: prednisolone

I12: prednisone

I13: methylprednisolone

I14: azathioprin

I15: immunoglobulins, intravenous

I16: plasmapheresis

I17: eculizumab

I18: bortezomib

I19: placebo

Effektmål (O)

O1: rejektion

O2: patientoverlevelse

O3: graftoverlevelse

O4: bivirkningsprofil

*Der er som led i RADS arbejde foretaget en generel og dermed bredere søgning mht. lægemiddelstoffer (I og C), uagtet at alle disse ikke anvendes inden for det transplanterede organ. Der er derfor forskel i antallet af lægemiddelstoffer i litteratursøgningens I og C i forhold til de anførte i afsnit 4.

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Analoge søgninger i henholdsvis Pubmed og Embase blev udført den 07. januar 2014. Der blev søgt 10 år tilbage plus løbende år sv.t. perioden 1.jan 2003 til januar 2014. Der blev søgt på engelsksprogede randomiserede kliniske studier og metaanalyser.

Følgende søgestrengte blev anvendt:

Pubmed

"Lung Transplantation"[MeSH] AND ("basiliximab"[Supplementary Concept] OR thymoglobulin [Supplementary Concept] OR "rituximab"[Supplementary Concept] OR "cyclosporine"[MeSH] OR "tacrolimus"[MeSH] OR "everolimus"[Supplementary Concept] OR "sirolimus"[MeSH] OR "belatacept" OR "mycophenolate mofetil"[Supplementary Concept] OR "mycophenolic acid"[MeSH] OR "prednisolone"[MeSH] OR "prednisone"[MeSH] OR "methylprednisolone"[MeSH] OR "azathioprine"[MeSH] OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH]) OR "plasmapheresis" [MeSH] OR "eculizumab" [Supplementary Concept] OR "bortezomib"[Supplementary Concept]) AND ("host vs graft reaction"[MeSH] OR "mortality"[MeSH] OR "survival"[MeSH] OR "treatment outcome"[MeSH] OR "drug related side effects and adverse reactions"[MeSH])

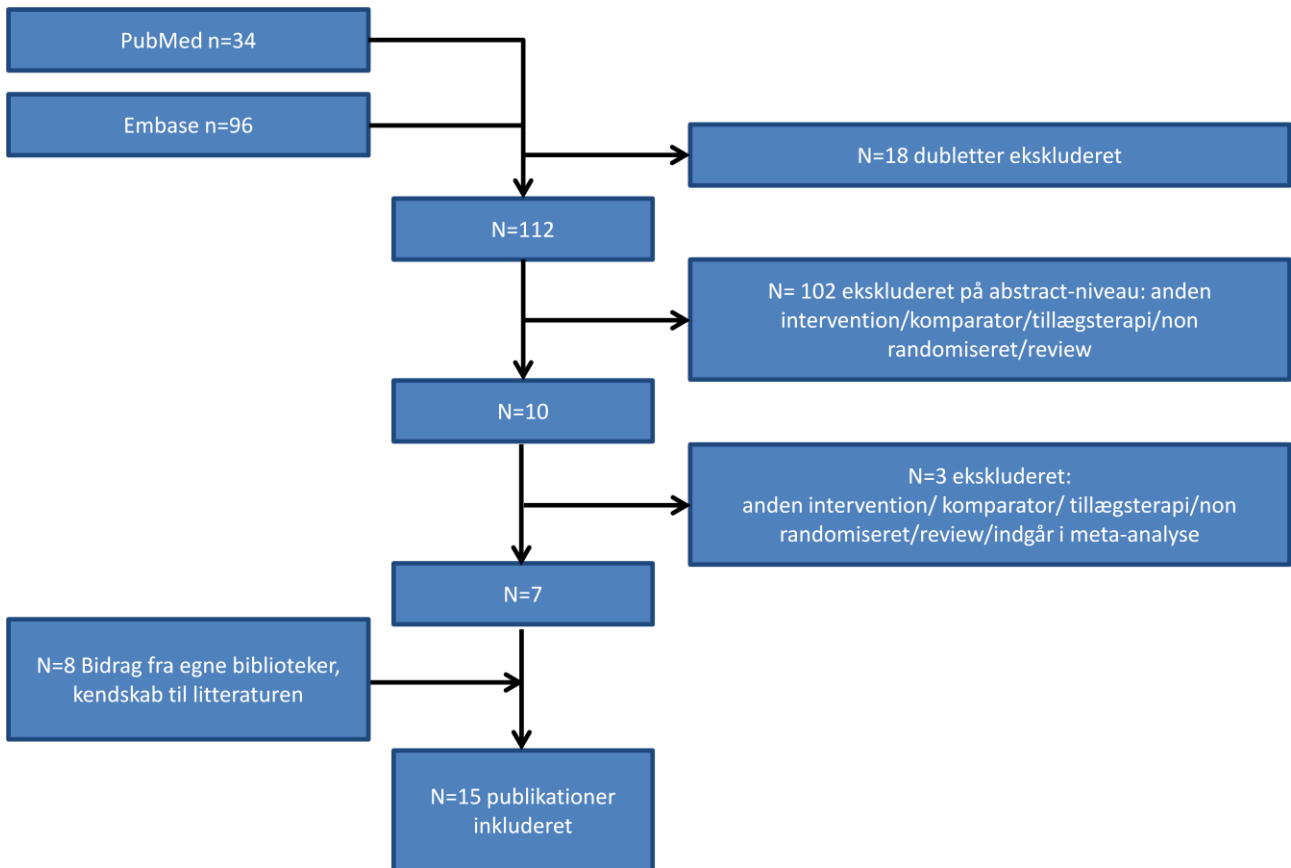
Filters: "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH: noexp] OR randomly[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]); Publication date from 2003/01/01 to 2014/01/03; English

Embase

Lung transplantation/ AND (basiliximab/ OR thymocyte antibody/ OR rituximab/ OR cyclosporin/ OR tacrolimus/ OR everolimus/ OR rapamycin/ OR belatacept/ OR mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester/ OR mycophenolic acid/ OR prednisolone/ OR prednisone/ OR methylprednisolone/ OR azathioprine/ OR plasmapheresis/ OR eculizumab/ OR bortezomib/) AND (lung graft rejection/OR graft rejection/OR graft survival/OR overall survival/OR mortality/ OR treatment outcome/ OR adverse drug reaction/)

Filters: english language AND (clinical trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR evidence based medicine OR consensus development OR meta analysis OR outcomes research OR "systematic review") AND(yr="2003 -Current" AND article)

Selektionstræ



6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, RADS værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddel-håndteringen.

6.1 Effekt og bivirkninger

Induktionsterapi

Induktion øger den kliniske mulighed for at udsætte opstarten af calcineurininhibitor (CNI) behandling med den potentielle gevinst det kan have på nyrefunktionen i det umiddelbare postoperative forløb. Inden for lungetransplantationer er der såvel antistoffer som steroid i anvendelse.

Antistoffer

Anti-thymocytglobulin (ATG) er polyklonale kanin antistoffer mod T-lymfocytter. Sædvanlig dosis de første tre døgn efter operationen er 1,5 mg/kg.

En nylig Cochrane-analyse (2) har sammenfattet erfaringerne ved induktionsbehandling i forbindelse med lungetransplantation. Tre studier med i alt 140 patienter blev identificeret, men resultaterne tillod ikke nogen klar konklusion med hensyn til effekt og bivirkninger. Internationalt anvender cirka halvdelen af centre induktion med ATG ifølge oplysninger fra International Society of Heart and Lung Transplantation (www.ISHLT.org). Dertil tre studier med i alt 125 patienter, hvor der blev anvendt IL-2 receptor antistoffer blev identificeret og der var ikke nogen forskel med hensyn til antal af afstødninger, infektioner og bivirkninger.

Det blev konkluderet, at alle studier i denne Cochrane-analyse var behæftede med høj risiko for bias specielt med hensyn til at opdage eventuel behandlingseffekt.

Delkonklusion: RADS skal på baggrund af de foreliggende studier og den reducerede risiko for rejektion anbefale brugen af polyklonalt T-lymfocyt antistof (ATG) som induktions-terapi ved lungetransplantation.

Det kan i øjeblikket ikke anbefales at bruge IL-2R antagonister til induktionsbehandling ved lungetransplantation på grund af tvivl om effekt.

Steroid

Højdosis steroid anvendes peroperativt på langt de fleste transplantationscentre såvel nationalt som internationalt. Behandlingen er fuldstændig empirisk og ikke evidensbaseret.

Vedligeholdelsesbehandling

Calcineurininhibitorer (CNI)

Cyclosporin vs. tacrolimus

CNI har været anvendt med god effekt på overlevelsen igennem de sidste godt 30 år. To generiske lægemiddelstoffer er tilgængelige på markedet: ciclosporin (CsA) og tacrolimus (Tac).

Resultaterne for lungetransplantation er sammenfattet i en nylig Cochrane analyse (3). Tre studier med i alt 415 patienter blev identificeret. Brug af Tac versus CsA var måske associeret med lavere risiko for kronisk afstødning i form af bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) (RR 0,46, 95 % CI 0,29-0,74) men der var ingen statistisk signifikant forskel på antal af akutte afstødninger, infektioner, nyrefunktion, cancer eller neurotoxicitet. Muligvis var brug af Tac associeret med højere risiko for udvikling af diabetes end ved CsA. Der var ingen forskel med hensyn til overlevelse efter lungetransplantation.

Tacrolimus konventionel versus tacrolimus slow-release

Der findes ingen randomiserede studier der vurderer forskellen imellem de to formuleringer af Tac inden for lungetransplantation. Et farmakokinetisk studie med skift fra konventionel tacrolimus til slow-release (Advagraf) ved lungetransplanterede patienter er publiceret og demonstrerer, at det er muligt uden ændring i døgndosis at opnå sammenlignelige serumkoncentrationer (4).

Delkonklusion:

På baggrund af den foreliggende litteratur og den akkumulerede kliniske erfaring anbefaler RADS, at CsA er førstevalgspræparat. Tac konventionel og Tac slow-release kan anses for ligestillede som andet valg til vedligeholdelsesbehandling efter lungetransplantation. I kombinationsbehandling med proliferation signal inhibitorer (PSI) er der kun solid dokumentation for kombinationen med CsA.

Antimetabolitter

Azathioprin eller Mycophenolatmofetil

For lungetransplanterede patienter fandt et to-center studie med 81 randomiserede patienter (5) ingen forskel med hensyn til overlevelse eller akutte afstødninger ved 6 måneder.

I et multi-center studie med 320 randomiserede patienter (6) fandtes ingen forskel med hensyn til antal af akutte afstødninger, udvikling af kronisk afstødning eller overlevelse ved 1 og 3 år.

Internationalt har udviklingen gået i retning fra azathioprin til mycophenolatmofetil (MMF), således at ca. 80 % af centrene anvender MMF.

Delkonklusion:

Ved lungetransplantation vurderes azathioprin og MMF at være ligestillede.

MMF vs EC-MS

Mycophenolat findes som mycophenolatmofetil (MMF), som er et prodrug, og som mycophenolatsnatriumsalt i entero-overtrukket formulering (EC-MS). Det virksomme stof mycophenolat er en reversibel hæmmer af inosin monophosphate dehydrogenase i purin (guanin) syntesen, som er nødvendig for proliferation af T celler og B celler.

Der findes ikke randomiserede studier med lungetransplanterede patienter, der sammenligner de forskellige formuleringer af mycophenolat. Klinisk praksis støtter sig på et forsøg med hjertetransplanterede patienter, hvor der findes et randomiseret studie med 154 *de novo* hjertetransplanterede patienter med sammenligning af EC-MS og MMF (7). Der blev fundet samme behandlingseffektivitet i relation til det primære kombinerede endepunkt, som var biopsiverificeret rejektion, behandlet rejektion, grafttab eller død efter 6 måneder (EC-MS 52,6 % vs. MMF 57,9 %, non-signifikant). Den samlede sikkerhedsprofil og tolerabilitet var ens i de to grupper. Opfølgning efter 12 måneder viste samme resultater (8).

Delkonklusion:

Ved analogi fra transplantation af andre solide organsystemer vurderes MMF og EC-MS at være ligestillede ved lungetransplantation.

Proliferative Signal Inhibitorer (PSI)

Everolimus

Everolimus (EVE) er et derivat af sirolimus, som hæmmer "mammalian target of rapamycin" (mTOR) og derved medfører proliferation signal inhibition. Dette lægemiddelstof har ydermere en antiproliferativ effekt.

Ved lungetransplantation er der international konsensus om, at monoterapi med proliferationshæmmere uden CNI ikke er acceptabel på grund af risiko for afstødning (9).

Ved lungetransplanterede patienter med nedsat nyrefunktion er det i en randomiseret kontrolleret undersøgelse vist, at kombinationsbehandling med lavdosis CsA til 30-50 ng/ml og samtidig lavdosis EVE 3-4 ng/ml kan bedre nyrefunktion hos hjerte- og lungetransplanterede patienter uden øgede bivirkninger (10).

I et open-label randomiseret studie (11) af 165 patienter blev effekten af MMF versus EVE påbegyndt 3 måneder efter transplantation sammenlignet med hensyn til overlevelse og kronisk afstødning. Der fandtes ingen forskel i overlevelse (76 % versus 84 %) eller udvikling af kronisk afstødning efter 3 år (30 % versus 29%). Der var flere tilfælde af akut afstødning og CMV infektion i MMF gruppen.

Delkonklusion:

EVE anvendes ikke til *de novo* lungetransplanterede patienter før forventet bronkieheling har fundet sted, dvs. ikke før der er gået mindst tre måneder efter transplantationen.

Indikationen for kombinationsbehandling med EVE er tilstande, hvor der er behov for at sænke CNI koncentration meget betydeligt, dvs. ved nyrepåvirkning eller andre svære bivirkninger eller ved gentagne akutte afstødninger, men hvor der er behov for at øge den immuno-suppressive behandling.

RADS anbefaler, at EVE kun anvendes til patienter med nyrepåvirkning i kombination med CsA eller Tac i lavdosis.

Der er ikke evidens for, at EVE rutinemæssigt erstatter behandling med en antimetabolit (Azathioprin, MMF).

Sirolimus

Sirolimus (SIR) er også en proliferativ signal inhibitor som EVE. Ved lungetransplantation foreligger et randomiseret studie med 181 patienter i et open-label randomiseret studie mellem sirolimus og azathioprin med tacrolimus som basisterapi (12). Undersøgelsen viste ingen forskel i akutte afstødninger efter et år ved sammenligning mellem SIR og azathioprin gruppen, men der var flere alvorlige bivirkninger i SIR-gruppen (64 % versus 49 %).

Delkonklusion:

Evidensen for brug af SIR efter lungetransplantation er mindre end for brugen af EVE og der er rapporteret flere bivirkninger ved anvendelse af SIR. RADS anbefaler derfor ikke SIR til lungetransplantation. Desuden findes evidens for hvilke blodkoncentrationer af både CsA og EVE i kombinationsbehandling, der giver den rette effekt og sikkerhed.

Akut afstødning

Akut afstødning behandles empirisk med høj-dosis methylprednisolon med 1g iv i tre dage efterfulgt af prednisolon med gradvis nedtrapning. Behandlingen er overtaget fra andre områder af solid organtransplantation og der foreligger ikke selvstændige studier med lungetransplantation(9).

Akut cellulær rejektion

Steroider i høj dosis i tre dage med efterfølgende nedtrapning.
ATG hvis det ikke har været anvendt til induktion.

Akut antistofmedieret rejektion

Rituximab kan overvejes.

6.2 Værdier og præferencer

RADS vægter lokal erfaring høj i form af genkendelige standardprotokoller for respektive transplantationsformer, således også for at nedsætte kompleksiteten i valg af immuno-suppressiv behandling. Herunder vurderes bivirkningerne at være afgørende for valg af, hvilken behandlingsprotokol den nytransplanterede patient skal tildeles.

6.3 Compliance/convenience

A.O. Doesch et al (13) har sammenlignet adherence niveauet hos stabile HTx patienter 8 måneder efter skift fra konventionel behandling med Tac eller CsA (to daglige doseringer) til Tac depotformulering (en daglig dosering). Efter 8 måneder rapporteres om forbedret adherence (self-reporting) hos 41 (56,9 %) af 72 patienter, mens adherence var forringet hos 4 patienter.

ADMIRAD studiet (14) er et RCT, der sammenligner adherence hos 219 nyretransplanterede patienter i behandling med hhv. Prograf (to daglige doseringer) og Advagraf (en daglig dosering). Studiet viser signifikant bedre adherence hos patienter i Advagraf regimet sammenlignet med Prograf regimet.

RADS vurderer, at depotformulering af CNi kan bidrage til forbedret adherence, men finder det ikke bevist, at depotformuleringen generelt vil være at foretrække for transplanterede patienter, da adherence typisk vil afhænge af multiple faktorer.

6.4 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS konkluderer, at der blandt de sidestillede lægemidler, ikke er håndteringsmæssige faktorer, som er afgørende for valg af lægemiddel. I det følgende er fremhævet aspekter, der af patientsikkerhedsmæssige hensyn kræver særlig opmærksomhed.

Cytostatika

Enkelte af lægemidlerne omfattet af denne vejledning er cytostatika. Der henvises til Arbejdstilsynets vejledning D.2.12, som beskriver, hvorledes arbejde med disse lægemidler kan foregå på en forsvarlig måde.

Parenterale lægemidler

De parenterale lægemidler er alle potentielt forbundet med risiko for dispenseringsfejl, idet ingen er "klar til brug". Flere af lægemidlerne, kræver brug af særligt teknisk udstyr, hvilket fordrer yderligere opmærksomhed for at undgå fejl. Ud fra et patientsikkerhedsmæssigt synspunkt vil få trin i dispenseringsprocessen og få eller ingen krav til særligt teknisk udstyr være at foretrække. FU vurderer dog ikke, at disse faktorer er afgørende for valg af lægemiddel, idet de parenterale lægemidler vil håndteres af faglært personale på sygehusene.

Perorale lægemidler

Flere af de orale lægemidler, bør opbevares i den originale pakning og/eller blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt. Kravene til opbevaring begrænser muligheden for at anvende doseringsæske. Dette er særligt uheldigt for transplanterede patienter, som ofte vil være i livslang behandling med et stort antal lægemidler og hvor en doseringsæske kan være et værktøj til bedre adherence. FU opfordrer producenterne til at søge en løsning herpå.

For everolimus, sirolimus og tacrolimus er biotilgængeligheden påvirket af samtidig fødeindtagelse, og lægemidlerne skal derfor indtages konsekvent før eller efter mad for at mindske variabiliteten.

Det er væsentligt, at der er passende perorale lægemiddelformer tilgængelige, der er enkle at klargøre, dosere og administrere i hjemmet. Dette forhold er særligt afgørende i behandlingen af børn, hvor de traditionelle faste lægemiddelformer ofte ikke er anvendelige.

Det skal være muligt at fortsætte den immunsuppressive behandling under perioder, hvor indtag af almindelig tabletter ikke er muligt, f.eks. under en indlæggelse. Derfor er der behov for, at lægemiddelstoffer, der anvendes i vedligeholdelsesbehandlingen, også findes i lægemiddelformer, der kan administreres i.v. eller via sonde.

Forveksling

Dansk Patient Sikkerheds Database (DPSD) indeholder rapporter om utilsigtede hændelser, der beskriver forvekslinger af immunosuppressiva. I flere af disse tilfælde er der sket forveksling mellem forskellige perorale lægemiddelformer af tacrolimus (Advagraf/Prograf) samt mycophenolsyre (cellcept/ Myfortic). I et enkelt tilfælde er organafstødning beskrevet som konsekvens af forvekslingen.

RADS er bekymret for om hyppige præparatskift kan øge risikoen for forvekslinger og/eller fører til nedsat adherence hos patienterne. For flere af lægemidlerne er der tale om livslang behandling, hvor adherence er afgørende for at undgå behandlingssvigt. Der er ikke evidens for, at generisk substitution hos polyfarmaci patienter generelt nedsætter adherence (15). DPSD indeholder dog rapporter om utilsigtede hændelser, hvor transplanterede patienter undlod at indtage medicin eller indtog dobbelt dosis som følge af at være skiftet til et synonymt lægemiddel med nyt navn.

Det er vigtigt, at der er opmærksomhed på, at forvekslingsfejl og nedsat adherence kan få fatale følger for de transplanterede patienter. Derfor skal der udvises stor omhu ved håndtering af disse lægemidler, og evt. præparatskift skal ledsages af omhyggelig information til patienterne.

RADS opfordrer producenterne til at navngive lægemidlerne ved de generiske navne for at mindske forvirring i forbindelse med synonymsubstitution og dermed nedsætte risikoen for medicineringsfejl.

Generisk substitution

Calcineurinhæmmerne (CNI) ciclosporin og tacrolimus er kendetegnet ved et snævert terapeutisk interval, som kræver rutinemæssig monitorering af blodprøver for at sikre korrekt plasmakoncentrationen af lægemidlet.

For begge CNI gælder, at generisk substitution ikke er mulig (perorale præparater), og patienterne bør fastholdes på et generisk præparat og én lægemiddelform. Skift mellem forskellige orale formuleringer eller generiske præparater skal foretages med forsigtighed og under monitorering af blodværdier.

Ved præparatskift som følge af EU-udbud skal klinikken håndtere flere ikke-substituerbare generika. Denne situation øger risikoen for forvekslinger og kræver, at der udvises særlig opmærksomhed ved ordination, administration og udlevering for at undgå fejl. Forvekslingsfejl vil kunne få alvorlige konsekvenser for de berørte patienter, herunder i værste tilfælde behandlingssvigt og afstødning af organ.

RADS henstiller til, at der ved planlægning af EU-udbud tages hensyn til de ressourcemæssige og patientsikkerhedsmæssige konsekvenser, der er forbundet med præparatskifte indenfor immunosuppressiva og anbefaler, at EU-udbud fremover laves med længst mulig aftaleperiode.

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Med baggrund i ovenstående gennemgang vil RADS anbefale, at der til almindelige *de novo* lungetransplanterede patienter anvendes:

Til induktion: Anti-thymocytglobulin (ATG).

Til vedligeholdelsesbehandling: Cyclosporin i kombination med azathioprin eller mycophenolatmorfetil (MMF) eller mycophenolat-natriumsalt (ES-MS) samt lavdosis steroid.

Til rejektionsbehandling: Steroid i høj dosis

	Lunge Tx - induktion	Lunge Tx - vedligeholdelse
Anbefales	Anti-thymocytglobulin	Cyclosporin i kombination med azathioprin eller mycophenolatmofetil eller mycophenolat-natriumsalt altid i kombination med steroid
Kan overvejes		Tacrolimus konventionel eller tacrolimus slow-release i kombination med mycophenolatmofetil eller mycophenolat-natriumsalt eller azathioprin samt steroid. Everolimus i kombination med lavdosis CNI
Kan ikke anbefales rutinemæssigt	basiliximab	
Kan ikke anbefales		sirolimus

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Af de i afsnit 4 anførte lægemidler har RADS sidestillet azathioprin med de to formuleringer af mycophenolat og derudover sidestillet de to formuleringer, der er af tacrolimus.

Antimetabolitter

Lægemiddel	Dosis pr. døgn	Sammenligningsvolumen
Mycophenolat mofetil (MMF)	1000 mg x 2 dagligt	2000 mg
Mycophenolat sodium (EC-MS)	720 mg x 2 dagligt	1440 mg
Azathioprin*	1 mg/kg dagligt	70 mg <i>*Baseret på en pt. vægt på 70 kg</i>

Tacrolimus

Lægemiddel	Dosis pr. døgn	Sammenligningsvolumen
Tacrolimus konventionel	5 mg	5 mg
Tacrolimus slow release	5 mg	5 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS konklusioner vedr. lægemidlerne implementeres i lægemiddelrekommandationen, således at konkrete lægemidler og produkter (handelsnavn) placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af ovenstående sammenligningsgrundlag og de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Ovenstående angivelse af ligestillede doser er til brug for udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen, og er således ikke en doseringsvejledning til klinisk brug.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

Når patienten ankommer til transplantationsafdelingen påbegyndes den immunosuppressive behandling.

9 Monitorering af effekten (immunosuppression)

Monitorering af immunosuppression kan kun monitoreres indirekte gennem følgende mål:

- Koncentration af CsA, Tac eller EVE i blodet (*Therapeutic Drug Monitoring*)
- Tilbøjelighed til infektion eller afstødning
- Monitorering af medikamentelle bivirkninger (nyrepåvirkning, leukopeni)

Koncentration for CsA og Tac i blod måles i ng/ml. Bemærk, at disse koncentrationer kan variere på grund af individuelle hensyn som tilbøjelighed til infektioner (lav koncentration), gentagne akutte afstødninger (høj koncentration), bivirkninger i form af nyrepåvirkning, paræstesier, CNS bivirkninger og andet (lav koncentration).

Sædvanlig nedre grænse for immunosuppressiv behandling med CNI som monoterapi ved stabil langtidsbehandling:

- Ciclosporin: 100 ng/ml
- Tacrolimus: 5,0 ng/ml

10 Kriterier for skift af behandling

Skift fra sædvanlig behandling til anden immunosuppressiv behandling foretages, hvis der er utilstrækkelig effekt med gentagne akutte afstødninger eller der er intolerable bivirkninger.

Skift fra CsA til Tac foretages ved:

- Gentagne akutte afstødninger (ved tredje afstødning)
- Ved første tegn på bronchiolitis obliterans syndrom (BOS grad 1, dvs. 20 % i FEV₁)
- Ved intolerable bivirkninger, hirsutisme, paræstesier eller andet

Bemærk: ved nyrepåvirkning skiftes ikke, men CNI dosering reduceres

Bemærk ciclosporin og tacrolimus anvendes aldrig samtidigt

Skift fra et CNI til kombinationsbehandling med EVE:

- Ved utilstrækkelig effekt på akut afstødning efter skift til Tac
- Ved utilstrækkelig effekt på BOS efter skift til Tac
- Ved tiltagende nyrepåvirkning trods mindskning i CNI

Bemærk: der er udtalt synergistisk effekt mellem CNI og EVE med hensyn til immunosuppression og nyrepåvirkning, samt andre bivirkninger. Ved kombinationsbehandling gives såvel Tac som CsA i doser på 25-30 % af deres anvendelse ved monoterapi.

Fremgangsmåde ved skift fra CNI monoterapi til kombination med EVE

- Patienten holder pause med aftendosis CNI og starter næste dag
- CNI dosis halveres på startdag
- Startdosis everolimus er 0,75-1,0 mg
- Blodprøver 1-2 gange ugentligt indtil niveau nås
- Terapeutisk niveau CsA: 30-70 ng/ml
- Terapeutisk niveau EVE: 3-5 ng/ml, 8 ng/ml bør ikke overskrides

11 Kriterier for seponering af behandling

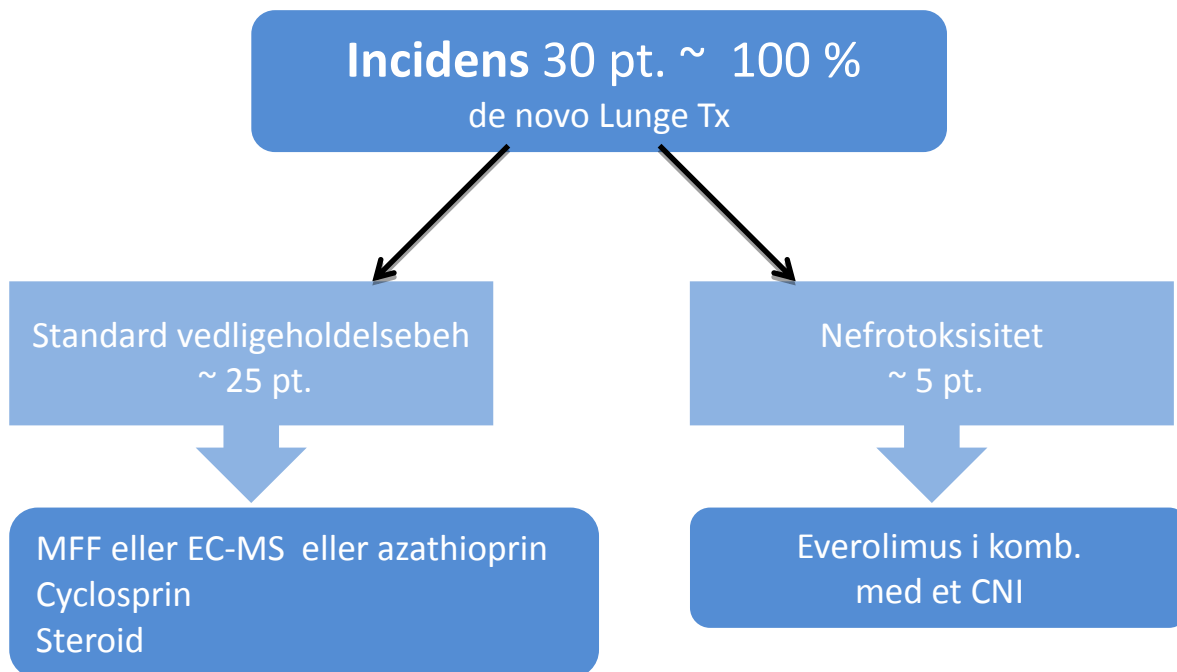
Kriterier for seponering af behandling vil være individuelle og vil væsentligt være betinget af bivirkninger.

12 Algoritme

Der henvises til afsnit 6.5

13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Flowdiagrammet illustrerer, hvor stor en andel af de *de novo* transplanterede patienter RADS vurderer der pr. år vil kunne behandles ved en standardbehandling versus ikke-standardbehandling.



14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Det anbefales, at der sker en ny vurdering, når der foreligger resultater, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, og når relevante nye stoffer er godkendt.

15 Referencer

- (1) Thorax transplantations--Rigshospitalet 1990-2002. The first 500 heart, lung and heart-lung transplantations. Ugeskr Laeger 2003 Dec 1;165(49):4736-4740.
- (2) Penninga L, Moller CH, Penninga EI, Iversen M, Gluud C, Steinbruchel DA. Antibody induction therapy for lung transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2013 Nov 27;11:CD008927.
- (3) Penninga L, Penninga EI, Moller CH, Iversen M, Steinbruchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2013 May 31;5:CD008817.:10.1002/14651858.CD008817.pub2.
- (4) Mendez A, Berastegui C, Lopez-Meseguer M, Monforte V, Bravo C, Blanco A, et al. Pharmacokinetic study of conversion from tacrolimus twice-daily to tacrolimus once-daily in stable lung transplantation. Transplantation 2014 Feb 15;97(3):358-362.
- (5) Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. Transplantation 2001 Jun 27;71(12):1772-1776.
- (6) McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. Transplantation 2006 April;81:998-1003.
- (7) Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. J Heart Lung Transplant 2006 Aug;25(8):935-941.
- (8) Segovia J, Gerosa G, Almenar L, Livi U, Vigano M, Arizon JM, et al. Impact of dose reductions on efficacy outcome in heart transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil at 12 months post-transplantation. Clin Transplant 2008 Nov-Dec;22(6):809-814.
- (9) Iversen M, Corris P. Immunosuppression, Lung Transplantation, European Respiratory Monograph 45. 2009:147- 168.
- (10) Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjortuft O, et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. Transplantation 2010 27 Dec;90:1581-1589.
- (11) Glanville AR, Aboyoun C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren EA, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2014 Jun 16.
- (12) Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2011 Feb 1;183(3):379-387.

(13) Doesch AO, Mueller S, Akyol C, Erbel C, Frankenstein L, Ruhparwar A, et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug Des Devel Ther* 2013 Oct 21;7:1253-1258.

(14) Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013 Jan 27;95(2):333-340.

(15) Olesen C, Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 Oct;22(10):1093-1098.

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand, Søren Schwartz Sørensen, Professor, overlæge, dr. med., Dansk transplantationselskab/Region Hovedstaden</p> <p>Næstformand, Bendt Nielsen, Overlæge, dr. med. Inviteret af formanden</p> <p>Ilse Christiansen, Speciale- og uddannelsesansvarlig overlæge, Dr. Med., PKL, MLP, Region Nordjylland</p> <p>Hans Eiskjær, Overlæge, dr. med., Region Midtjylland</p> <p>Claus Bistrup, Overlæge, ph.D., Region Syddanmark</p> <p>Peter Thye-Rønn, Specialeansvarlig overlæge, Ph.D., Region Sjælland</p> <p>Troels Korshøj Bergmann, Læge, Ph.D., Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Tania Truelshøj, Klinisk Farmaceut, Cand.pharm., Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Jannik Helweg-Larsen, Overlæge, dr. med., Dansk Infektionsmedicinsk Selskab</p> <p>Marianne Ifversen, Overlæge, Ph. D., Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p>Niels Smedegaard Andersen, Overlæge, dr. med, Ph.D., Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p>Finn Gustafsson, Overlæge, Dansk Transplantationselskab, hjertetransplantation</p> <p>Martin Iversen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationselskab, lungetransplantation</p> <p>Allan Rasmussen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationselskab, levertransplantation</p> <p>Stinne Kvist, Ledende overlæge, ph.d., MPA, Inviteret af formanden</p> <p>Luit Penninga, 1. reservelæge Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Oktober 2014	1. vurdering