

## Baggrundsnotat for immunsuppressiva ved hjertetransplantation

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.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget vedr. terapiområde for immunsuppressiva ved organtransplantation under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	2. oktober 2014	Version: 1.0 Dok.nr: 170517 Offentliggjort: Nov 2014

### **1 Formål**

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

### **2 Abstract**

Immunhæmmende behandling er livsvigtig efter hjertetransplantation for at undgå afstødning af det nye hjerte. RADS har fundet, at der er indikation for brugen af hurtigt indsæt-tende og effektiv hæmning af immunforsvaret i umiddelbar tilknytning til transplantationen. Denne kortvarige akutte behandling kaldes induktionsbehandling. RADS anbefaler brugen af anti-thymocytglobulin som førstevalg på grund af stoffets effektive reduktion i risikoen for afstødning. Efterfølgende er der behov for livslang vedligeholdelsesbehandling for at undgå afstødning. RADS finder, at tre-stofsbehandling med tacrolimus, mycophenolatmofetil (eller ligestillet hermed den specielle formulering "enteric coated mycophenolat) og steroid bør være standardbehandlingen efter transplantationen.

Imidlertid bør der være mulighed for at skræddersy behandlingen til den enkelte patient af hensyn til bivirkningsprofil og evt. anden samtidig sygdom (fx. reduceret nyrefunktion). Der kan derfor afviges fra standardprotokollen, og behandling med ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus "slow release" kan anvendes alternativt. Reduktion i doser og antallet af stoffer i vedligeholdelsesbehandlingen er mulig hos mange patienter, men er ikke specifikt beskrevet i dette baggrundsnotat.

### **3 Baggrund**

#### **3.1 Introduktion**

Indikationen for hjertetransplantation er terminal hjertesvigt med invaliderende symptomer og kritisk prognose. Det forudsættes, at der gives maksimal medicinsk behandling og evt. også speciel pacemakerbehandling med biventrikulær pacing. Grundsygdommen er for de fleste enten dilateret kardiomyopati eller iskæmisk hjertesygdom og så i ca. 10% af tilfældene kongenit hjertesygdom, klapsygdom eller sjældne myokardiesygdomme. Enkelte patienter kan tilbydes retransplantation.

Akut afstødning (rejektion), cancer, infektioner og graftvaskulopati er de vigtigste dødsårsager efter hjertetransplantation.

#### **3.2 Patientgrundlag**

Den første hjertetransplantation i Danmark blev gennemført i 1990 og der er siden gennemført godt 600 hjertetransplantationer herhjemme. Der udføres 25-30 hjertetransplantationer årligt på to centre i Danmark. Rent prognostisk er overlevelsen efter et år nu ca. 90% og efter 10 år 65%. Den gennemsnitlige levetid efter transplantationen er omkring 15 år. Den samlede population af hjertetransplanterede patienter er i Danmark nu omkring 350-400 patienter og let stigende over tid. Behandlingen med immunosuppressiva hos HTx anvendes livslang.

### **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 L04AA04  
basiliximab L04AC02

#### **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  
immunoglobulin intravenøst J06BA02  
rituximab L01XC02

## **5 Metode**

RADS har delvist arbejdet efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS ([www.rads.dk](http://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 rejktionsbehandling ved hjertetransplanterede patienter?*

#### Patienter (P)

Hjertetransplanterede patienter

P1: induktionsbehandling

P2: vedligeholdelsesbehandling

P3: akut rejktion

#### Interventioner & komparatorer (I) og (C)\*

I1: basiliximab

I2: thymoglobulin

I3: rituximab

I4: ciclosporin

I5: tacrolimus

I6: everolimus

I7: sirolimus

I8: belatacept

I9: mycophenolatemofetil

I10: mycophenolsyre

I11: prednisolon

I12: prednison

I13: methylprednisolon

I14: azathioprin

I15: immunoglobulin, intravenøs

I16: plasmaferese

I17: eculizumab

I18: bortezomib

I19: placebo

#### Effektmål (O)

O1: rejktion

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. januar 2003 til januar 2014. Der blev søgt på engelsksprogede randomiserede kliniske studier og metaanalyser.

Følgende søgestrengte blev anvendt:

### Pubmed

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

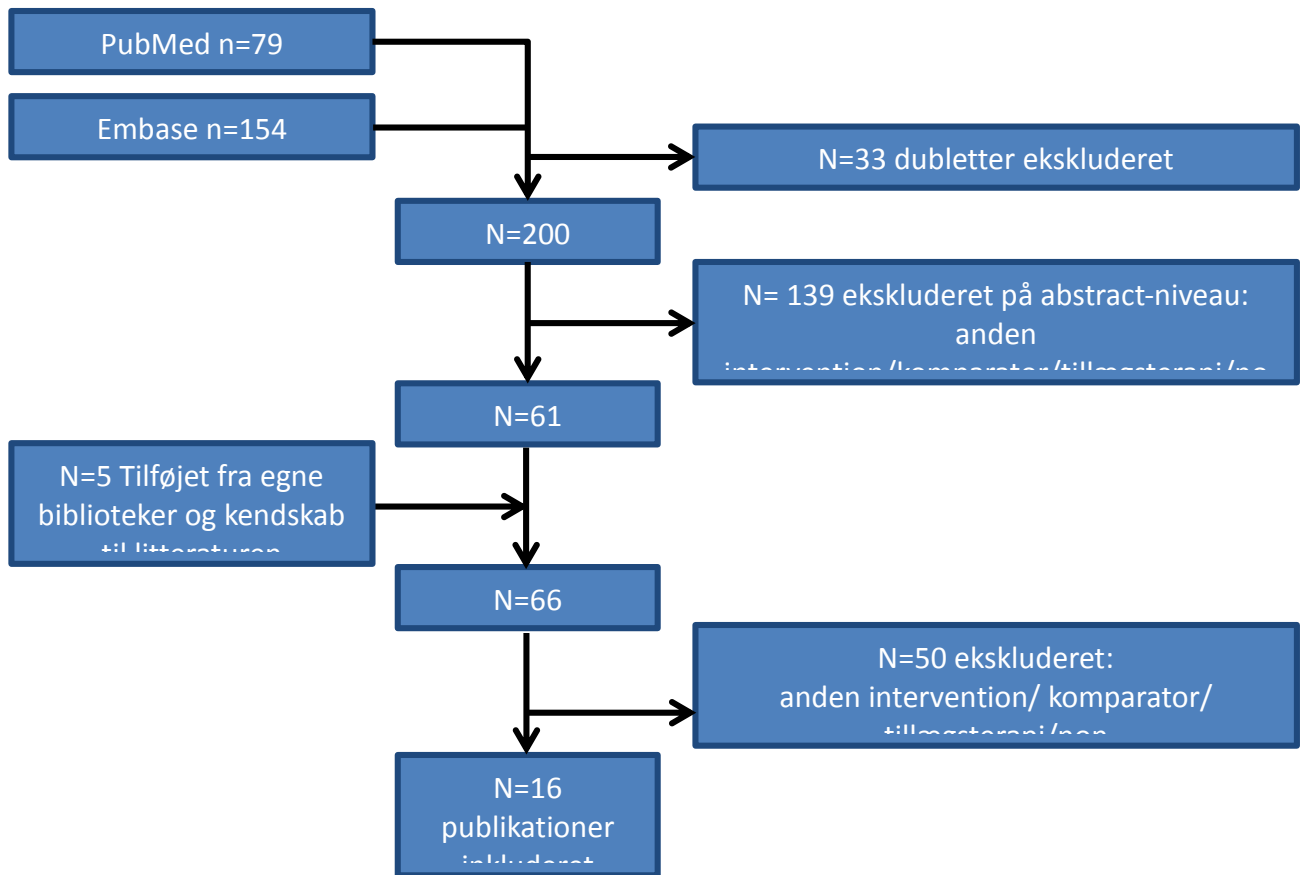
Filters: "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR "clinical trials as topic"[mesh: noexp] OR randomly[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]); Publication date from 2003/01/01 to 2014/01/03; English

### Embase

heart 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 (cardiac graft rejection/OR heart graft/ 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. lægemiddelhåndteringen.

**6.1 Effekt og bivirkninger**

**Induktionstrapi**

**Antistoffer**

Anti-thymocytglobulin (ATG) er polyclonale kanin antistoffer mod T-lymfocytter. Sædvanlig dosis 1.0-2.5 mg/kg i 3-5 døgn.

Der er for nylig lavet et review og metaanalyse vedrørende induktionsbehandling ved hjertetransplantation(1). Fem studier med i alt 606 patienter har sammenlignet enhver form for T-celle antistof induktion med ingen induktion. Fire studier med totalt 576 inkluderede patienter sammenlignede interleukin-2 receptor antagonist (IL-2 RA) versus ingen induktion; Et studie med 30 patienter sammenligner monoclonal antibody (ikke IL-2 RA) versus ingen induktion; To studier med i alt 159 patienter sammenligner IL-2 RA versus andet monoclonal antistof induktion; Fire studier med i alt 185 patienter sammenligner IL-2 RA versus polyclonal antibody induction; Syv studier med totalt 315 inkluderede sammenligner monoclonal antistof som ikke er IL-2 RA) versus polyclonal antistof induktion. Der blev ikke fundet nogen signifikante forskelle med hensyn til mortalitet, infektion, CMV infektion, post-transplantation

lymphoproliferative disorder (PTLD), kræft, bivirkninger, kronisk allograft vasculopati (CAV) eller nyrefunktion, hypertension, diabetes mellitus eller hyperlipidæmi.

Metaanalysen viste, at akut rejektion var mindre hyppig med IL-2 RA induktion sammenlignet med ingen induktion (93/284 (33%) versus 132/292 (45%); (RR 0.73; 95% CI 0.59 to 0.90). Ydermere var akut rejektion signifikant hyppigere med IL-2 RA induktion sammenlignet med polyclonal antibody induktion (24/90 (27%) versus 10/95 (11%); RR 2.43; 95% CI 1.01 to 5.86; I(2) 28%). På grund af studierne begrænsede størrelse kan man imidlertid ikke udelukke tilfældige statistiske fejl og derfor heller ikke udtale sig med absolut sikkerhed om værdien af induktionsbehandling.

Induktionsbehandling øger den kliniske mulighed for at udsætte opstarten af calcineurinhæmmere (CNI) behandling med den potentielle gevinst det kan have på nyrefunktionen i det umiddelbare postoperative forløb.

**Delkonklusion:** RADS skal på baggrund af den reducerede risiko for rejektion anbefale brugen af polyklonalt T-lymfocyt antistof, anti-thymocytglobulin, som induktionsbehandling efter hjertetransplantation.

### **Steroid**

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

### **Vedligeholdelsesbehandling**

#### **Calcineurinhæmmere**

##### Ciclosporin vs tacrolimus

Calcineurinhæmmere (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).

CsA findes i dag i microemulsions-formulering, der i forhold til oprindelige formulering har vist mere stabil farmakokinetik. Review og metaanalyse er publiceret både i 2009 (2) og 2010 (3). Den seneste metaanalyse inkluderer 10 randomiserede studier med 952 patienter. Tac findes signifikant bedre end CsA med hensyn til hirsutisme, gingival hyperplasi, hypertension og hyperlipidæmi. Der var ikke signifikant forskel på de to stoffer med hensyn til akutte rejektioner med hæmodynamisk instabilitet, nyrefunktion, neurotoxicitet, infektion, eller påvirkning af nyrefunktionen. Der var signifikant større risiko for diabetes ved behandling med Tac sammenlignet med CsA microemulsion (RR 1.24; 95 % CI 1.02-1.49, p=0.03). Tac var signifikant bedre end CsA microemulsion med hensyn til akut svær biopsi-verificeret rejektion og mortalitet. Flere studier er påkrævet, hvis resultaterne af metaanalysen skal konfirmeres.

#### **Tacrolimus konventionel versus tacrolimus slow-release:**

Tac konventionel gives sædvanligvis 2 gange dagligt, men der findes en "slow release" formulering til brug 1 gang dagligt (Advagraf). Der foreligger ingen randomiserede studier på *de novo* hjertetransplanterede patienter, hvor de to formuleringer af Tac sammenlignes. Farmakokinetisk sammenligning ved konvertering af vedligeholdelsesbehandling med Tac til Advagraf viser ensartede AUC-kurver (4). Opfølgning af disse patienter har vist god overlevelse og lav frekvens af rejektion (5). Der foreligger et enkelt studie med sammenligning af Tac konventionel og Advagraf, hvor patienterne i gennemsnit var 4.8 år efter hjertetransplantationen. Switchet til Advagraf var generelt veltolereret og uden forekomst af akutte rejektioner (6).

**Delkonklusion:** På baggrund af den foreliggende litteratur anbefaler RADS tacrolimus konventionel som første valg til vedligeholdelsesbehandling efter hjertetransplantation. Ciclosporin kan bruges til udvalgte patienter og som led i forskningsprojekter.

I kombinationsbehandling med proliferative signal inhibitorer er der kun solid dokumentation for kombinationen med ciclosporin. Der er utilstrækkelig dokumentation for brugen af Advagraf til *de novo* hjertetransplanterede.

### **Antimetabolitter**

#### Azathioprin eller Mycophenolatmofetil

Azathioprin (AZA) eller mycophenolatmofetil (MMF) har traditionelt været anvendt som led i standardprotokoller efter HTx. Et større studie med 3 års opfølgning har randomiseret 650 *de novo* hjertetransplanterede patienter til enten AZA eller MMF (7). Det primære endepunkt i form af død eller retransplantation var signifikant lavere i MMF-gruppen (11.3%) end i AZA-gruppen (18.3%,  $p < 0.01$ ). Hjertesvigt, atrielle arytmier, og leukopeni var alle hyppigere i AZA-gruppen. Til gengæld var diarrhea, esophagitis, herpes simplex, herpes zoster og CMV infektioner hyppigere i MMF-gruppen. Intravaskulær ultralydsundersøgelse (IVUS) afslørede mindre tilvækst i intimaproliferation i MMF-gruppen. IVUS ved hjertetransplanterede er en undersøgelsesmetode, som er en følsom surrogatmarkør for graftvaskulopati med prognostisk værdi. Lignende resultater med IVUS blev fundet i et andet tilsvarende studie med 191 *de novo* hjertetransplanterede patienter (8).

**Delkonklusion:** RADS anbefaler, at mycophenolat anvendes efter hjertetransplantation frem for azathioprin pga. både bedre effekt og færre bivirkninger.

#### MMF vs EC-MS

Mycophenolat findes som mycophenolatmofetil (MMF), som er et prodrug, og som mycophenolatriumsalt i enteroovertrukket formulering (EC-MS). Det virksomme stof mycophenolat er en reversibel hæmmer af inosin monophosphate dehydrogenase i purin (guanine) syntesen som er nødvendig for proliferation af T celler og B celler). Der findes et randomiseret studie med 154 *de novo* hjertetransplanterede patienter med sammenligning af EC-MS og MMF (9). 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-significans.). Den samlede sikkerhedsprofil og tolerabilitet var ens i de to grupper. Opfølgning efter 12 måneder (10) viste samme resultater.

**Delkonklusion:** RADS skal anbefale, at såvel EC-MS som MMF kan anvendes ved *de novo* hjertetransplantation.

### **Proliferative Signal Inhibitor (PSI)**

#### Everolimus

Everolimus (EVE) er et derivat af sirolimus som hæmmer "mammalian target of rapamycin" og derved medfører proliferative signal inhibition. Dette lægemiddelstof har ydermere en antiproliferativ effekt. EVE har været sammenlignet med AZA i et stort multicenterstudie med 634 *de novo* hjertetransplanterede patienter (11). Efter både 12 og 24 måneder var der signifikant færre, der opnåede det primære endepunkt (betydende rejektion, grafttab, død) i grupperne behandlet med EVE (1.5 og 3 mg dagligt). Samtidigt var ændringen i IVUS parameteren maximal intimal thickness og risikoen for udvikling af coronar graft vaskulopati signifikant mindre i grupperne behandlet med EVE. Incidensen af CMV infektion var signifikant reduceret i EVE grupperne. Til gengæld var der flere bakterielle infektioner i EVE 3.0 mg gruppen. Serum creatinin var signifikant højere i de to EVE grupper sammenlignet med AZA. Imidlertid var man ikke på dette tidspunkt klar over interaktionen mellem EVE og CsA, så der var ikke blevet foretaget dosisreduktion af CsA.

EVE er også sammenlignet med MMF i et studie med 721 *de novo* hjertetransplanterede som randomiseredes til EVE 1.5 mg dagligt, EVE 3.0 mg dagligt i kombination med lav dosis CsA eller MMF og standard dosis CsA (12). Det primære endepunkt var den kombinerede incidens af biopsi verificeret akut rejektion, akut rejektion med hæmodynamisk påvirkning, grafttab eller død. EVE 1.5 mg var non-inferior i forhold til MMF både efter 12 og 24 måneder. EVE 1.5 mg var ringere i forhold til MMF med hensyn til nyrefunktion, men ikke hos patienter, der havde opnået de prædefinerede lave CsA blodkoncentrationer. Non-fatale serious adverse events var hyppigere med EVE 1.5 mg versus MMF. Efter 12 måneder var middel øgningen i "maximal intimal thickness" ved IVUS 0.03 mm med EVE 1.5 mg versus 0.07 mm med MMF ( $p < 0.001$ ).

Et nyligt publiceret skandinavisk studie randomiserede 115 *de novo* hjertetransplanterede til enten standard behandling med CsA, MMF og steroid eller EVE, lavdosis CsA og steroid med senere CsA seponering og højdosis EVE (13), var primære endepunkt målt GRF, som var signifikant bedre i EVE gruppen. Samtidigt var der mindre tilvækst i intimaproliferationen ved koronar IVUS. Imidlertid var der en signifikant øget incidens af betydende biopsiverificeret rejektion i EVE gruppen. CMV infektioner var reduceret i EVE gruppen.

**Delkonklusion:** RADS anbefaler, at EVE kan anvendes til udvalgte *de novo* hjertetransplanterede patienter, f. eks. ved påvirket nyrefunktion præ- eller postoperativt, men EVE er ikke førstevalg i standardprotokollen med tripleterapi. EVE kan også påbegyndes senere i forløbet som vedligeholdelsesbehandling ved forekomst af nyreinsufficiens, cancersygdom, terapieresistent/recidiverende rejektioner (4-stofsterapi, empirisk brug) eller koronar graftvaskulopati.

#### Sirolimus

Sirolimus (SIR) er også en proliferation signal inhibitor som EVE. Et randomiseret studie med 136 *de novo* hjertetransplanterede patienter med sammenligning af AZA og SIR har vist reduceret antal rejektioner i SIR grupperne og bedre IVUS resultater efter 24 måneder (14). Derfor findes et studie med 79 patienter randomiseret til 3 behandlingsgrupper med enten Tac/MMF, Tac/SIR og CNI fri behandling med SIR/MMF. Der var ensartet mortalitet i de 3 grupper, men signifikant flere rejektioner i den CNI-frie gruppe. IVUS resultaterne signifikant bedre i den CNI frie gruppe.

#### **Delkonklusion:**

RADS anbefaler, at SIR kan anvendes til *de novo* hjertetransplanterede, men ikke som en del af standardprotokollen. Evidensen for brug af SIR efter hjertetransplantation er mindre end for brugen af EVE, og der findes evidens for hvilke blodkoncentrationer af både CsA og EVE i kombinationsbehandling, der giver den rette effekt og sikkerhed (13). SIR og EVE kan derfor ikke ligestilles ved *de novo* hjertetransplantation.

#### **Akut afstødning**

Der findes ingen randomiserede studier og begrænset evidens vedrørende behandling af akut cellulær eller antistofmedieret rejektion, men traditionelt anvendes:

*Akut cellulær rejektion*

Steroid  
ATG

*Akut antistofmedieret rejektion*

Rituximab  
ATG  
Immunoglobulin



## **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 immunsuppressiv 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 (6) 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 (15) er et RCT, der sammenligner adherence hos 219 nyretransplanterede patienter i behandling med tacrolimus 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. RADS 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. RADS opfordrer producenterne til at søge en løsning herpå.

For EVE, SIR og Tac 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 immunsuppressiva. I flere af disse tilfælde er der sket forveksling mellem forskellige perorale lægemiddelformer af Tac (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 (16). 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 ciclosporin (CsA) og tacrolimus (Tac) 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 ressource-mæssige og patientsikkerhedsmæssige konsekvenser, der er forbundet med præparatskifte inden for immunsuppressiva og anbefaler, at EU-udbud fremover laves med længst mulig aftaleperiode.

### 6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS anbefaler, jf. standardprotokollen ved *de novo* hjertetransplantation, induktion med antithymocyt globulin i 3 døgn kombineret med vedligeholdelsesbehandling i form af tripleterapi med tacrolimus, mycophenolat og steroid.

Steroidbehandlingen kan senere ved udvalgte patienter trappes ud og seponeres, således at vedligeholdelsesbehandling hos mange patienter på sigt bliver 2-stofterapi med mycophenolat og tacrolimus.

	Hjerte Tx - induktion	Hjerte Tx - vedligeholdelse
<b>Anbefales</b>	anti-thymocytglobulin	tacrolimus konventionel i kombination med mycophenolatmofetil <b>eller</b> enteric coated mycophenolat-natriumsalt samt steroid efter lokal tradition
<b>Kan overvejes (ikke 1. valg)</b>	basiliximab	ciclosporin everolimus sirolimus tacrolimus "slow release"
<b>Kan ikke anbefales rutinemæssigt</b>		azathioprin

### 7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Af de i afsnit 4 anførte lægemiddelstoffer har RADS sidestillet følgende formuleringer af mycophenolat.

<b>Antimetabolitter</b>	Dosis pr. døgn	Sammenligningsvolumen
Mycophenolatmofetil	1000 mg x 2	2000 mg
Mycophenolat-natriumsalt	720 mg x 2	1440 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 kaldes til operationsgangen initieres immunsuppression.

### **9 Monitorering af effekten (immunsuppression)**

Monitorering af immunsuppression kan kun monitoreres indirekte gennem følgende mål:

- Koncentration af CsA, Tac eller EVE i blod (*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).

### **10 Kriterier for skift af behandling**

Skift fra sædvanlig behandling til anden immunsuppressiv 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 intolerable bivirkninger, hirsutisme, paræstesier eller andet

*Bemærk: ved nyrepåvirkning skiftes ikke, men CNI dosering reduceres*

*Bemærk CsA og Tac anvendes aldrig samtidigt*

Skift fra et CNI til kombinationsbehandling med EVE:

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

Bemærk: der er udtalt synergistisk effekt mellem CNI og EVE med hensyn til immunsuppression og nyrepåvirkning, samt andre bivirkninger.

Ved kombinationsbehandling gives begge stoffer i doser på 30-50% af sædvanlige anvendte doser.

### **11 Kriterier for seponering af behandling**

Steroid kan udtrappes og seponeres ved lavrisikopatienter, der ikke har haft betydende behandlingskrævende afstødninger 6-12 måneder efter HTx.

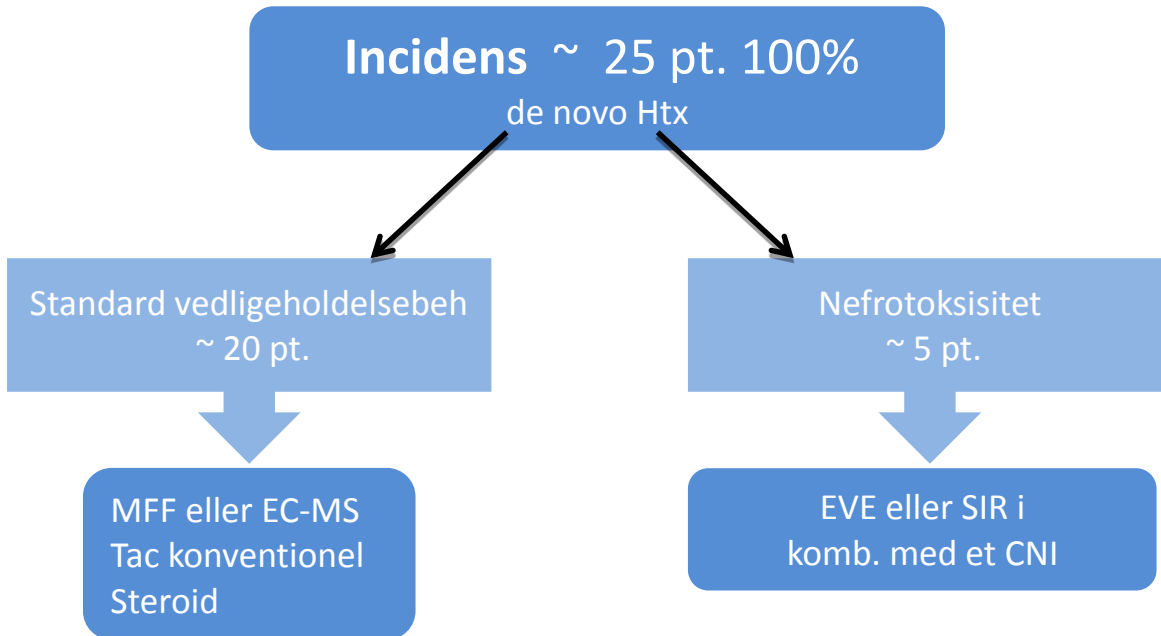
Ved svær nyrepåvirkning kan behandlingsregime med seponering af CNI og højdosis EVE i kombination med MMF og steroider overvejes.

### **12 Algoritme**

Der henvises til afsnit 6.5.

**13 Monitorering af lægemiddelforbruget Tovholdere**

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) Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbruchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 2;12:CD008842.
- (2) Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus Versus Cyclosporine Microemulsion for Heart Transplant Recipients: A Meta-analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2009 January;28:58-66.
- (3) Penninga L, Moller CH, Gustafsson F, Steinbruchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Dec;66(12):1177-1187.
- (4) Alloway R, Vanhaecke J, Yonan N, White M, Haddad H, Rabago G, et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant* 2011 Sep;30(9):1003-1010.
- (5) van Hooff JP, Alloway RR, Trunecka P, Mourad M. Four-year experience with tacrolimus once-daily prolonged release in patients from phase II conversion and de novo kidney, liver, and heart studies. *Clin Transplant* 2011 Jan-Feb;25(1):E1-12.
- (6) 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.
- (7) Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005 May;24:517-25.
- (8) Li H, Tanaka K, Chhabra A, Oeser B, Kobashigawa JA, Tobis JM. Vascular remodeling 1 year after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007 Jan;26:56-62.
- (9) 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. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006 August;25:935-941.
- (10) 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;22:809-14. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00887.x. Epub 2008 Aug 12.
- (11) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-Von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003 28 Aug;349:847-858.

- (12) Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: A randomized, multicenter trial. *American Journal of Transplantation* 2013 May;13:1203-1216.
- (13) Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2014 Aug;14(8):1828-1838.
- (14) Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: A randomized clinical trial. *Circulation* 2004 26 Oct;110:2694-2700.
- (15) 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.
- (16) 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.

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

**Ændringslog:**

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