

Baggrundsnotat for immunsuppressiva ved levertransplantation

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 Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. terapiområde for immunsuppressiva ved organtransplantation under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	11. november 2015	Version: 1.1 Dok.nr: 197078 Offentliggjort: November 2015

1 Formål

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

2 Abstract

Levertransplanterede patienter behandles livslangt med immunsupprimerende medicin for at forhindre afstødning af det transplanterede organ. Anbefaling til valg af de forskellige typer medicin er baseret på viden fra randomiserede forsøg med disse lægemidler, eller meta-analyser af disse randomiserede forsøg. Desuden har RADS suppleret hvis nødvendigt med registerstudier, eller anden publiceret viden omkring behandling med disse lægemidler. RADS har lavet anbefalinger for de forskellige typer af immunsupprimerende behandling som induktionsterapi, vedligeholdelsesbehandling og behandling af igangværende akutte afstødninger.

RADS anbefaler ikke induktionsterapi med anti-thymocytglobulin, interleukin-2 receptor antagonist eller andre antistoffer som standardbehandling for levertransplantation, idet der ikke er fundet fordel ved brug af disse stoffer på dødelighed og levetid af det transplanterede organ (graft). For vedligeholdelsesbehandling af immunsuppressiv behandling anbefales brug af calcineurinhæmmere, hvor tacrolimus foretrækkes fremfor ciclosporin som standardbehandling. Tacrolimus depotformulering som Advagraf anbefales fremfor tacrolimus konventionel formulering (2 daglige doseringer). Der mangler studier for at kunne ligestille de forskellige typer af tacrolimus-depotformuleringer, hvorfor Advagraf anbefales af RADS fremfor andre depotformuleringer.

Antimetabolitter kan anvendes som led i vedligeholdelsesbehandlingen af levertransplanterede patienter, men ikke standard som monoterapi. RADS anbefaler brug af mycophenolate mofetil fremfor azathioprine på grund af fordele vedrørende nyrefunktion. Azathioprine anbefales ved graviditet efter levertransplantation pga. størst erfaring.

Mycophenolate mofetil anbefales som første valg fremfor mycophenolat natriumsalt (Enteric coated-MS/EC-MS), idet mycophenolate mofetil er væsentligt bedre gennemundersøgt end EC-MS.

Steroid kan anvendes som standardbehandling til vedligeholdelsesbehandling. Vedligeholdelsesbehandling uden steroid giver flere akutte afstødninger, men færre kardiovaskulære bivirkninger.

Proliferative signal inhibitorer (PSI) anbefales ikke som standard del af vedligeholdelsesbehandling, men kan anvendes i visse situationer for eksempel ved malignitet, terapi-resistente afstødninger samt nyrepåvirkning. Ved brug af PSI anbefales brug af everolimus (EVE) fremfor sirolimus (SIR). Akutte afstødninger behandles med høj dosis steroid. Akutte afstødningsepisoder som er resistente for steroider behandles med anti-thymocyteglobulin (ATG).

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Allogen levertransplantation er blevet en internationalt anerkendt behandling for patienter med terminal leversvigt, leverkræft samt en række metaboliske sygdomme. Levertransplantation forlænger overlevelsen, samt øger livskvalitet (1,2).

3.2 Patientgrundlag

Den første levertransplantation i Danmark blev gennemført i 1991 og der er siden gennemført 928 levertransplantationer. Der udføres 40-60 levertransplantationer årligt i Danmark. Overlevelsen et år efter levertransplantation er ca. 90 % og efter 10 år ca. 75 %.

Indikationen for levertransplantation er terminal leversvigt, som både kan være akut leversvigt for eksempel forårsaget af medicinforgiftninger, eller kronisk leversvigt for eksempel forårsaget af cirrhose. Derudover anvendes levertransplantation som behandling for en række metaboliske sygdomme som hyperkolesterolæmi, familiær amyloidose m.fl.. Endvidere kan leverkræft (hepatocellulær carcinoma) behandles med levertransplantation, hvis størrelsen og antal af kræftknuder er inden for visse grænser (1,3).

Til levertransplantation kan der anvendes en hel donorlever eller en del af en donorlever, det såkaldte splitlever. Splitleveren anvendes typisk til børn. En stor fordel af splitlevertransplantation er, at en donorlever kan anvendes til to patienter, som har brug for en ny lever.

Cancer, infektioner og kardiovaskulære sygdomme er de vigtigste dødsårsager efter levertransplantation.

Tolerans af recipienten over for det transplanterede organ er beskrevet hos visse patienter efter levertransplantation. Disse patienter er dog i høj risiko for pludselig akut afstødning af den transplanterede lever (4). I Danmark behandles alle levertransplanterede patienter med livslang immunosuppressiva.

4 Lægemidler

Der er identificeret nedenstående generiske lægemiddelstoffer inden for immunsupprimerende 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

sirolimus L04AA10
everolimus L04AA18

glucocorticoid H02AB

Akutafstødning/rejektion

anti-thymocytglobulin (ATG) 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 rejktionsbehandling ved levertransplanterede patienter?

Patienter (P)

Levertransplanterede patienter
P₁: Induktionsbehandling
P₂: Vedligeholdelsesbehandling
P₃: Akut rejktion

Interventioner & komparatorer (I) og (C)*

I₁: basiliximab
I₂: thymoglobulin
I₃: rituximab
I₄: cyclosporine
I₅: tacrolimus
I₆: everolimus
I₇: sirolimus
I₈: belatacept
I₉: mycophenolatemofetil
I₁₀: mycophenolicacid
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 meta-analyser:

Følgende søgestrengte blev anvendt:

Pubmed

"Liver 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 "mycophenolatemofetil"[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])

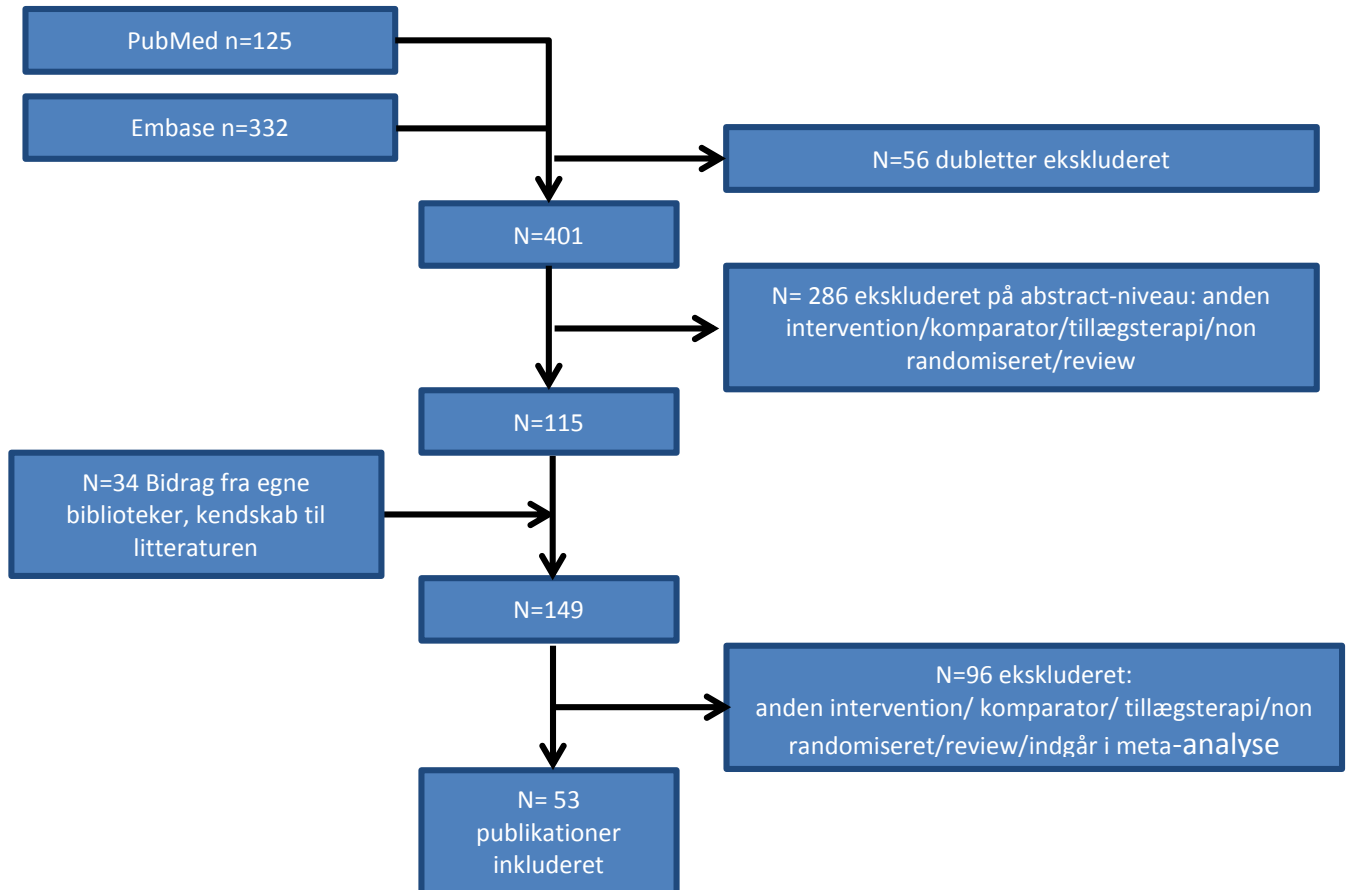
Filters: "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR "clinical trials as topic"[mesh: noexp] OR randomly[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]); Publication date from 2003/01/01 to 2014/01/03; English

Embase

liver 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 (liver graft rejection/OR liver 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



Der er ved opdatering af dette baggrundsnotat til version 1.1 mht. tilføjelse af en nyt Tac depotformulering (Envarsus) samt ny evidens vedrørende Tac depotformuleringen i form af Advagraf sammenlignet med Tac konventionel formulering identificeret 8 nye artikler, som referencegrundlag for opdateringen. Der er ikke udført en ny systematisk litteratursøgning, og identifikationen bygger deslige på almindelig ajourføring af den faglige litteratur.

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

Antistoffer

Anti-thymocytglobulin (ATG) er polyclonale antistoffer mod T-lymfocytter. Sædvanlig dosis 1.0-2.5 mg/kg i 3-5 døgn. Anti-thymocytglobulin kan både være fremdyrket i hest, det såkaldte equine ATG (eATG) eller i kanin, det såkaldte rabbit ATG (rATG)(5).

Basiliximab

Basiliximab er en interleukin-2 receptor antagonist (IL-2 RA) som binder selektivt med interleukin-2 receptoren på T-lymfocytter. Sædvanlig dosis: voksne og børn > 35 kg: 20 mg som i.v. infusion over 20-30 min. inden for 2 timer før transplantationen. Dosis gentages 4 dage efter transplantationen. Basiliximab er den eneste IL-2RA som er på marked (5).

Eksisterende evidens

Der er 19 randomiserede forsøg med i alt 2.067 patienter som har sammenlignet enhver form for T-cellespecifik antistof induktion med ingen antistof induktion, eller med en anden type af T-celle specifikt antistof (5). Alle disse forsøg var med risiko for bias pga. metodologiske problemer f.eks. manglende blindning. En nyligt publiceret meta-analyse(5), som inkluderede de 19 forsøg, hvor T-celle specifikt antistof induktionsterapi blev sammenlignet med ingen antistof induktion fandt man ingen forskel i dødelighed, graft overlevelse, bivirkninger, infektion, cytomegalovirus (CMV) infektion, kræft, post-transplantlymphoproliferationsdisorder (PTLD), hepatitis C virus recurrence, diabetes mellitus, hypertension samt nyrefunktion. Incidensen af akut afstødning så ud til at være reduceret, når T-celle specifikke antistoffer blev sammenlignet med ingen induktion (RR 0.85; 95 % CI 0.75 to 0.96).

To randomiserede forsøg med i alt 112 patienter sammenlignede IL-2RA med ATG og meta-analysen fandt ingen forskel i dødelighed, akut afstødning, graft overlevelse, infektion, CMV infektion, kræft, PTLD, hepatitis C virus recurrence, diabetes mellitus, hypertension (5). Medicin-relaterede bivirkninger forekom hyppigere i ATG gruppen end IL-2RA (RR 0.23; 95 % CI 0.09 to 0.63), men forskellen i bivirkninger var baseret på et randomiseret forsøg med et begrænset antal patienter. Der er ingen sikker evidens for en forskel mellem IL-2RA og ATG vurderet på effekt og bivirkninger (5).

Derudover har et Cochrane review med 10 randomiserede forsøg med i alt 1.589 levertransplanterede patienter sammenlignet induktion med T-celle specifik antistof induktion versus steroid (6). Alle forsøgene var med risiko for bias pga. metodologiske problemer f.eks. manglende blindning. Cochrane reviewet sammenlignede T-cellespecifik antistof induktionsterapi med steroid induktion, og viste ingen forskel i dødelighed, akut afstødning, graft overlevelse, bivirkninger, infektion, kræft, PTLD, Hepatitis C virus recurrence, hypertension samt nyrefunktion. Incidensen af CMV-infektion ved induktion ser ud til at være reduceret, når T-celle specifikke antistoffer sammenlignes med steroid (RR 0,50; 95 % CI 0,33 to 0,75). Det gælder både for IL-2 RA induktion ((RR 0,55; 95 % CI 0,37 to 0,83), samt ATG (RR 0,21; 95 % CI 0,06 to 0,70). Diabetes mellitus forekom mindre hyppigt når T-celle-specifik antistof induktionsterapi blev sammenlignet med steroid induktion (RR 0,45; 95 % CI 0,34 to 0,60). Det gælder også når IL-2RA induktion sammenlignes med kortikosteroid induktion (RR 0,45; 95 % CI 0,35 to 0,61) og når ATG sammenlignes med kortikosteroid-induktion (RR 0.12; 95 % CI 0,02 to 0,95; (RR 0,85; 95 % CI 0,75 to 0,96) (6).

Induktionsbehandling øger den kliniske mulighed for at udsætte opstarten af calcineurin-inhibitor (CNI) behandling med den potentielle gevinst, det kan have på nyrefunktionen i det umiddelbare postoperative forløb. To randomiserede forsøg viser at denne behandlingsmulighed kan anvendes uden at øge risikoen for dødelighed, graft tab, eller afstødning. Den gavnlige effekt på nyrefunktionen ved brug af induktionsterapi sammen med forsinket CNI opstart er indtil videre ikke afklaret (5).

Delkonklusion:

RADS kan, på baggrund af de foreliggende studier og den manglende effekt af induktionsterapi på mortalitet og graft overlevelse, ikke standard anbefale brugen af induktionsbehandling hos *de novo* levertransplanterede patienter.

Brug af antistof induktionsterapi i form af ATG og IL-2 RA kan overvejes hos patienter med høj risiko for afstødning. Desuden kan induktionsterapi sikkert anvendes til forsinket opstart af calcineurinhæmmere, dog uden at den gavnlige effekt på nyrefunktionen er helt afklaret. Desuden kan induktionsterapi anvendes som led i en steroidreducerende behandling, uden at øge risikoen for mortalitet, graft tab eller akut afstødning, men med fordele i form af mindre forekomst af diabetes mellitus og cytomegalovirus-infektion.

Der mangler sikker evidens for valg af type af induktionsbehandling, og derfor må behandlingen med IL2-RA og ATG på grund af manglende evidens betragtes at være ligeværdige.

Steroid

Højdosis steroid anvendes på de fleste transplantationscentre peroperativt. Behandling med steroider kan medføre osteoporose, samt øge risikoen for kardiovaskulære bivirkninger i form af hypertension, hyperlipidæmie, fedme og diabetes mellitus.

Et Cochrane review har undersøgt de gavnlige og skadelige virkninger af immunosuppression med og uden steroider (7). Reviewet inkluderede 15 randomiserede forsøg med i alt 1.285 patienter. 10 randomiserede forsøg sammenlignede immunosuppression med steroid vs. steroid-fri immunosuppression og 5 randomiserede forsøg sammenlignede langvarig vs. kortvarig brug af steroid. Akut afstødning and steroid-resistente afstødninger (CRR) var signifikant mindre hyppigt end i steroid-gruppen (RR 0,74, CI 0,60-0,92, $p=0,007$; og RR 0,40, CI 0,21-0,78, $p=0,007$). Hypertension og diabetes mellitus havde en signifikant højere forekomst i steroid-gruppen (RR 1,41, CI 1,17-1,69, $p=0,04$; og RR 1,33, CI 1,03-1,71, $p=0,003$). Der fandtes ingen signifikant forskel i dødelighed samt graft overlevelse, hepatitis C virus recurrence eller kronisk afstødning (7).

Delkonklusion: Steroid-fri immunosuppression øger risikoen for akut afstødning, dog uden at medføre øget dødelighed hos de levertransplanterede patienter. Til gengæld ser det ud til, at steroid øger risikoen for hypertension og diabetes mellitus. RADS kan på baggrund af de foreliggende studier, ikke standard anbefale immunosuppression med eller uden steroid til vedligeholdelsesbehandling hos *de novo* levertransplanterede patienter, men steroid anbefales til induktionsbehandling.

Vedligeholdelsesbehandling

Calcineurininhibitorer (CNI)

Ciclosporin vs tacrolimus

Calcineurininhibitorer (CNI) har været anvendt med god effekt på overlevelsen igennem de sidste godt 30 år (8). To generiske lægemiddelstoffer er tilgængelige på markedet: ciclosporin (CsA) og tacrolimus (Tac).

Ciclosporin findes i dag i microemulsions-formulering, der i forhold til oprindelige formulering har vist mere stabil farmakokinetik. Et Cochrane review og metaanalyse er publiceret i 2006 (9,10). Cochrane reviewet inkluderede 16 randomiserede forsøg med i alt 3.813 patienter. Tac var efter et år signifikant bedre end CsA vurderet på dødelighed (RR 0,85, 95 % CI 0,73- 0,99) og graft tab (RR 0,73, 95 % CI 0,61- 0,86). Tac reducerede sammenlignet med CsA forekomsten af akut afstødning (RR 0,81, 95 % CI 0,75 -0,88), og kortikosteroid-resistente afstødning (RR 0,54, 95 % CI 0,47 to 0,74) efter et år. Der fandtes ingen forskel i forekomst af post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) eller behov for kronisk hæmodialyse mellem patienter behandlet med Tac og CsA. Tac øgede forekomsten af nydiagnosticeret diabetes mellitus (RR 1,38, 95 % CI 1,01-1,86). Flere patienter stoppede behandlingen med CsA end med Tac (RR 0,57, 95 % CI 0,49 to 0,66) bl.a. på grund af bivirkninger som gingivahyperplasi samt hirsutisme.

CsA har været anvendt til levertransplanterede patienter med hepatitis C, begrundet i at CsA har en anti-viral virkning, og denne anti-virale virkning er tydeligt påvist i in vitro studier. En meta-analyse med fem randomiserede forsøg med 366 patienter har undersøgt forskellen mellem Tac og CsA hos patienter med hepatitis C. Tac og CsA var ikke signifikant forskelligt i dødelighed (RR 0,72, 95 % CI 0,49 to 1,08), graft overlevelse (RR 0,86, 95 % CI 0,61 to 1,21), biopsi-verificeret akut afstødning (RR 0,91, 95 % CI 0,61 to 1,36), kortikosteroid-resistente afstødninger (RR 2,25, 95 % CI 0,55 to 9,29) og fibroserende kolestatisk hepatitis (RR 0,96, 95% CI 0,41 -2,26) (11). Dette fund blev senere bekræftet i et randomiseret forsøg (12).

Tacrolimus konventionel formulering versus tacrolimus depotformulering

Der er forskellige tacrolimusformuleringer til anvendelse hos levertransplanterede patienter. Disse omfatter Tac konventionel formulering (Prograf) som administreres to gange dagligt, og forskellige generiske substitutter til Tac konventionel formulering som ligeledes skal administreres to gange dagligt. Desuden findes Tac i depotformulering med handelsnavnene Advagraf (depotkapsel) og Envarsus (depottablet), som skal administreres en gang dagligt og også kaldes tacrolimus slow-release, tacrolimus extended release eller tacrolimus prolonged-release. De forskellige Tac formuleringer er ikke bioækvivalent. Skift mellem dem kræver dosisjustering. (13). For eksempel anbefales ved konvertering fra Tac konventionel formulering (Prograf) til Tac depotformuleringen Envarsus, at tacrolimusdosis reduceres til 70% (13). Da de to præparater ikke er bioækvivalente kræver RADS, at der foreligger solid evidens før at disse tacrolimusformuleringer kan ligestilles, da ændringer i tacrolimuskoncentrationer kan have sikkerhedsmæssige konsekvenser for patienterne.

Der foreligger et publiceret randomiseret forsøg, som sammenligner brug af Tac i konventionel formulering (2 gange daglig) med brugen af Tac depotformulering i form af Advagraf (1 gang daglig) hos levertransplanterede patienter. Dette studie var primært designet non-inferiority safetystudie, og var dimensioneret til at belyse om der var øget risiko for tidlige afstødningsepisoder ved anvendelse af slow release Tac, og der fandtes ingen signifikant forskel i akut afstødning. I dette studie var der ikke forskel i levergraftoverlevelse, og patient overlevelse mellem begge formuleringer (14), men da studiet var designet og dimensioneret som non-inferiority med et andet primært endpoint, kan denne observation ikke tillægges betydning pga. manglende statistiske styrke.

Flere randomiserede forsøg er i gang. Der foreligger observationelle konverteringsstudier fra Tac konventionel formulering to gange daglig til Tac depotformulering administreret en gang daglig hos både voksne levertransplanterede patienter (15,16), samt hos levertransplanterede børn (17).

Disse studier har ikke umiddelbart fundet sikkerhedsmæssige problemer i form af øget nyrefunktionspåvirkning, mortalitet, øget afstødning eller nedsat graft overlevelse. Data fra det europæiske levertransplantationsregister fra mere end 4000 levertransplanterede patienter har til gengæld fundet en statistisk signifikant forskel i levergraftoverlevelse til fordel for Tac depotformulering i form af Advagraf (depotkapsel). (18,19). Dette studie er som det eneste dimensioneret, således den statistiske styrke tillader en undersøgelse af graft- og patientoverlevelse. Der kan altid rejses relevante spørgsmål om bias i baseline karakteristika, selektion og follow-up. I studiet er der gjort, hvad der er muligt for at korrigere for disse mulige forskelle. Der lægges afgørende vægt på den statistiske styrke i registerstudiet, hvor der fandtes forskel i overlevelsen, i modsætning til RCT studiet, hvor der ikke var forskel, men hvor studiet heller ikke var designet og dermed ikke havde statistisk styrke til at den manglende forskel i overlevelse kan tillægges afgørende betydning. Med hensyn til homogenitet i de to studier kan anføres at der i RCT studiet indgik 48 centre fra 5 verdensdele. I registerstudiet indgik 21 centre fra Europa. En meta-analyse med 6 randomiserede studier og 15 observationelle studier hos mere end 5000 nyretransplanterede patienter har heller ikke påvist sikkerhedsmæssige problemer ved anvendelse af Tac depotformulering i form af Advagraf. (20,21).

Udover Tac depotformulering i form af Advagraf (depotkapsel) findes der Tac Envarsus (depottablet) (22-24). Envarsus er blevet undersøgt i et randomiseret fase II studie hos levertransplanterede patienter med primær fokus på farmakokinetiske resultater (23,24). Der blev ikke umiddelbart fundet sikkerhedsmæssige problemer ved anvendelsen af Tac depotformuleringen Envarsus i sammenligning med Tac konventionel formulering (2 gange daglig) i dette studie, men studiet mangler patientrelaterede resultater (24). I et konverteringsstudie uden kontrolgruppe fandtes flere bivirkninger efter skift fra Tac konventionel formulering til Tac depotformulering Envarsus, dog blev fleste bivirkninger beskrevet som forbigående og ikke alvorlige(23).

Et randomiseret fase III studie hos nyretransplanterede patienter hvor Tac depotformulering i form af Envarsus blev sammenlignet med Tac konventionel formulering, fandt man ingen sikkerhedsmæssige problemer i forbindelse med anvendelse af Tac depotformulering Envarsus (25). Der foreligger ikke fase III studier hos levertransplanterede patienter, hvor Tac depotformulering som Envarsus bliver sammenlignet med enten Tac konventionel dosering eller Tac depotformulering i form af Advagraf.

Delkonklusion: På baggrund af den foreliggende litteratur anbefaler RADS Tac som første valg til vedligeholdelsesbehandling af *de novo* levertransplanterede patienter fremfor CsA. Tac depotformulering som Advagraf anbefales fremfor konventionel formulering på baggrund af et stort registerstudie, som fandt øget graft overlevelse ved Tac depotformulering som Advagraf og et randomiseret studie med kort follow-up, som ikke fandt sikkerhedsmæssige problemer ved anvendelse af Tac depotformulering i form af Advagraf sammenlignet med Tac konventionel dosering.

Der mangler randomiserede fase III studier for at kunne ligestille de forskellige typer af Tac depotformuleringer, hvorfor Tac depotformulering som Advagraf anbefales fremfor andre depotformuleringer.

Der er ikke fundet signifikant forskel i brugen af Tac versus CsA hos levertransplanterede patienter med hepatitis C virus. CsA kan bruges til udvalgte patienter, for eksempel patienter høj risiko for diabetes mellitus, og som led i forskningsprojekter.

Antimetabolitter

Azathioprin eller Mycophenolat mofetil

Azathioprin (AZA) eller Mycophenolat Mofetil (MMF) har traditionelt været anvendt som led i standardprotokoller efter levertransplantation i Europa som led i tre-stofs immun-supprimerende behandling.

MMF har været anvendt og undersøgt hos levertransplanterede patienter som standard del af vedligeholdelsesbehandling. Desuden har stoffet været anvendt hos patienter som havde udviklet nyrepåvirkning i årene efter levertransplantation for at stoppe yderligere nyrepåvirkning hos patienter med nyreinsufficiens.

Vedligeholdelsesbehandling med MMF

Brugen af MMF som standardvedligeholdelsesbehandling efter levertransplantation har været undersøgt i randomiserede forsøg i en del forskellige behandlingsregimer. Behandlingsregimer har bl.a. sammenlignet MMF versus azathioprine, MMF som led i calcineurinhæmmer reducerende behandling, eller som led i steroidreducerende behandling (26),(27),(28),(29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38),(39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47).

Ved systematisk gennemgang af disse randomiserede forsøg som sammenligner immuno-suppressiv behandling med MMF versus immunosuppressiv behandling uden MMF findes ingen signifikant forskel i dødelighed, graft overlevelse og akut afstødning. Immunosuppressiv behandling med MMF forbedrer nyrefunktionen i flere af disse forsøg sammenlignet med immunosuppressiv behandling uden MMF.

To af de ovenfor anførte forsøg med i alt 628 patienter sammenlignede MMF versus AZA, som led i tre-stofs immunosuppressiv behandling med CNI og steroider. Ved systematisk gennemgang af resultaterne fra disse to forsøg fandtes ingen signifikant forskel i dødelighed, graft overlevelse samt akut afstødning mellem MMF og AZA, selvom data kunne tyde på en potentiel fordel ved MMF (31,48).

Konvertering til brug af AZA anbefales til brug under graviditet og ved planlagt graviditet hos levertransplanterede patienter på baggrund af størst mængde af sikkerhedsdata fra patienter, som har gennemført graviditet efter levertransplantation (49). Konvertering til MMF på grund af nyrepåvirkning har været undersøgt i randomiserede forsøg i en del behandlingsregimer (44), (41), (27), (45), (50), (51).

Ved systematisk gennemgang af de forsøg, som sammenligner immunosupprimerende behandling med MMF versus immunosupprimerende behandling uden MMF hos patienter med nyrepåvirkning efter levertransplantation fandtes ingen signifikant forskel i dødelighed, graft overlevelse og akut afstødning. Kreatinin og nyrefunktion er dog signifikant bedre i patienter som blev konverteret til MMF, og konvertering til MMF ser ud til at forbedre nyrefunktion sammenlignet med immunosuppressiv behandling uden MMF.

MMF vs EC-MS

Mycophenolat findes som mycophenolatmofetil (MMF), som er et prodrug, og som mycophenolatsnatriumsalt i enteroovertrukket formulering (EC-MS). Det virksomme stof mycophenolat er en reversibel hæmmer af inosinmonophosphatedehydrogenase i purin (guanin) syntesen, som er nødvendigt for proliferation af T celler og B celler.

I alt fandtes 28 randomiserede forsøg med mycophenolatmofetil hos levertransplanterede patienter. Et af disse forsøg med i alt 28 patienter sammenlignende MMF + CNI med MC-MS +CNI som vedligeholdelsesbehandling (52). I forsøget fandtes ingen forskel i akut afstødning mellem grupperne. Andre effektmål blev ikke rapporteret.

Delkonklusion:

RADS anbefaler MMF som en del af standardbehandlingen for *de novo* levertransplanterede patienter fremfor AZA. Dette begrundes i følgende forhold: Selvom der ikke er evidens fra to randomiserede forsøg, at MMF er bedre end AZA angående dødelighed, graftloss, og akut afstødning, findes der forbedret nyrefunktion ved brug af MMF. Desuden er kombinationen af Tac med MMF hyppigere afprøvet i kliniske forsøg end kombinationen af Tac og AZA.

Konvertering til brug af AZA anbefales til brug under graviditet og ved planlagt graviditet hos levertransplanterede patienter på baggrund af størst mængde af sikkerhedsdata fra patienter, som har gennemført graviditet efter levertransplantation.

Den samlede erfaring og evidens for brugen af MMF ved levertransplantation vurderes at være meget tungere end for EC-MS. RADS kan derfor ikke standard anbefale brugen af EC-MS til levertransplantation, men anbefaler MMF som standardbehandling.

Proliferativ Signal Inhibitorer (PSI)

Everolimus

Everolimus (EVE) er et derivat af sirolimus (SIR) som hæmmer "mammalian target of rapamycin" (mTOR) og derved medfører proliferations signal inhibition. I humane farmakologiske forsøg fandt man, at EVE har en kortere halveringstid (30 timer) sammenlignet med SIR (62 timer), og en kortere tid til steady state (4 dage vs. 6 dage). EVE har ydermere en antiproliferativ effekt. Stoffet er for nylig blevet godkendt for brug hos levertransplanterede patienter af både FDA og EMA.

EVE har hos levertransplanterede været undersøgt i randomiserede forsøg, oftest som del af et CNI-reduceret eller CNI-fri regime. De randomiserede forsøg med EVE har haft forskellige design, primært rettet mod reduktion af calcineurinhæmmere og forbedring af nyrefunktion.

Et randomiseret forsøg undersøgte start af EVE og seponering af calcineurinhæmmer versus kontinuering af calcineurinhæmmer 4 uger efter transplantation. Det primære endepunkt var estimerede GFR et år efter transplantationen, og GFR (Cockcroft-Gault) var 10.1 mL/min (95 % CI -1.3 - 21.5 mL) højere i EVE gruppen. Forskellen i GFR mellem grupperne var blevet endnu større 3 år efter transplantation. Der var ingen forskel i dødelighed, graft overlevelse, og biopsiverificeret akut afstødning mellem grupperne (53).

Et andet randomiseret forsøg undersøgte a) start af EVE og seponering af Tac, eller b) start af EVE og reduceret Tac-dose, eller c) standard Tac (54). Gruppen hvor EVE blev startet og Tac blev seponeret blev stoppet af sikkerhedsmæssige årsager på grund af en højere forekomst af akutte afstødninger. EVE + reduceret Tac var non-inferiør sammenlignet med Tac kontrol gruppen for det primære effektmål, som var biopsi-verificeret afstødning, graft overlevelse eller død undersøgt 12 måneder posttransplantation: 6,7 % versus 9,7 % (-3,0 %; 95 % CI -8,7, 2,6 %; $p < 0.001$ for non-inferiority (12 % margin)). GFR efter et år var 8,50 mL/min/1,73 m², 97,5 % CI 3,74-13,27 mL/min/1,73 m², ($p < 0.001$ for superiority) højere i EVE/reduceret Tac gruppen sammenlignet med Tac gruppen (54).

Protect-trial er et randomiseret konverteringsforsøg med EVE (55). I forsøget blev patienter konverteret 4 uger efter transplantation fra CNI til EVE sammenlignet med kontinuering af CNI. Der fandtes en lille forskel i nyrefunktion til fordel for EVE gruppen. Dødelighed og akut afstødning var ikke forskellig mellem grupperne. Infektioner, leukocytopenie, hyperlipidæmi, og afbrudt behandling forekom hyppigere i EVE-gruppen.

I et randomiseret forsøg blev patienter behandlet med CsA de første 10 dage, og herefter randomiseret til a) EVE i kombination med CsA indtil dag 30, hvorefter der fortsættes med EVE monoterapi, eller b) vedligeholdelsesbehandling med CsA med/eller uden MMF afhængig af nyrefunktionen. Forsøget fandt ingen forskel i mortalitet eller alvorlige komplikationer, men bedre nyrefunktion i EVE-gruppen efter et år (56).

I alt 119 patienter blev randomiseret til 4 grupper i et forsøg med EVE (57). Patienter blev randomiseret til en af følgende grupper: a) EVE 0.5 mg 2 gange dagligt, b) EVE 1.0 mg 2 gange dagligt, c) EVE 2 mg 2 gange dagligt d) placebo. Alle patienter blev behandlet med CsA og steroider. Primære og sekundære effektmål blev vurderet efter 12 måneder, og patienter blev i alt fulgt i 36 måneder. Der var ingen signifikant forskel i akut afstødning blandt grupper (EVE 0,5 mg: 39,3 %; EVE 1,0 mg: 30,0 %; EVE 2 mg: 29,0 %; placebo: 40,0 %). Der var flere bivirkninger i grupper, som blev behandlet med EVE, specielt i gruppen som fik den højeste EVE dosis. Der var dog ingen forskel i forekomst af trombocytopeni samt leukopeni. Desuden fandtes ingen forskel i nyrefunktion målt som serum-kreatinin. Disse 5 randomiserede forsøg finder ingen forskel i dødelighed eller graft overlevelse. EVE blev (i monoterapi-armen) i et forsøg stoppet pga. øget forekomst af afstødninger (54). Det er ikke afklaret om EVE på grund af stoffets anti-proliferativ effekt har en fordel i behandling af patienter, som har udviklet en kræftsygdom efter levertransplantation, eller til forebyggelse af kræftsygdom efter levertransplantation. Generelt er nyrefunktionen lidt bedre, når EVE anvendes som led i et CNI-regime sammenlignet med konventionel CNI-behandling. En meta-analyse (58) har undersøgt om der er øget forekomst af sårkomplikationer i forbindelse med brug af EVE og/eller sirolimus hos organtransplanterede patienter. I modsætning til hjerte- og nyretransplanterede patienter fandtes ingen øget forekomst af dette hos levertransplanterede patienter. Brugen af PSI direkte efter transplantation er dog ualmindeligt hos levertransplanterede patienter (58).

Delkonklusion: RADS anbefaler, at EVE kan anvendes senere i forløbet hos levertransplanterede patienter, som led i en CNI-besparende behandling for eksempel ved forekomst af nyrepåvirkning eller nyreinsufficiens, cancersygdom, eller terapieresistent/recidiverende rejektioner (4-stofsterapi, empirisk brug).

Der er kun et forsøg, som har undersøgt brugen af EVE inden for de første 4 uger efter transplantation og der mangler sikker evidens for brug af EVE ved start allerede direkte efter levertransplantationsoperationen.

EVE er således ikke førstevalg i standardprotokollen efter de novo levertransplantation.

Sirolimus

Sirolimus (SIR) er også en proliferation signal inhibitor som EVE. SIR har fået en såkaldt "black-box label" af FDA i 2002 på grund af øget risiko for leverarterie trombose. Dette studie er for nyligt frigivet og publiceret (59) og det viste en øget forekomst af arteria hepatica trombose, sepsis og dødelighed.

En meta-analyse undersøgte konvertering til sirolimus hos patienter med nyrepåvirkning (60) og inkluderede 3 randomiserede forsøg og 8 observationelle studier. Meta-analysen ingen forskel i mortalitet. Akut afstødning var dog øget i sirolimusgruppen, og der var ingen signifikant forskel i nyrefunktion mellem grupperne.

Delkonklusion:

RADS kan ikke anbefale PSI som standardbehandling til *de novo* levertransplanterede patienter, men kan anvendes i visse situationer for eksempel ved malignitet, terapi-resistente afstødninger samt nyrepåvirkning. RADS fraråder brug af SIR som standardbehandling til *de novo* levertransplanterede patienter, da der ikke er overbevisende evidens herfor. Der foreligger ej heller overbevisende evidens for brug af SIR senere i forløbet.

Er der indikation for behandling med en PSI fortrækkes indtil videre behandling med EVE.

Akut afstødning

Akut cellulær rejektion

Steroid, da empirisk behandling har vist klinisk ofte god effekt. Der er ingen evidens fra randomiserede forsøg.

ATG; empirisk behandling af steroid-resistente afstødninger, klinisk ofte god effekt. Der er ingen evidens fra randomiserede forsøg.

Akut antistofmedieret rejektion

Rituximab: empirisk behandling. Der er ingen evidens fra randomiserede forsøg.

Konklusion: RADS anbefaler fortsat brug af disse stoffer til ovennævnte indikationer.

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 immun-suppressiv behandling. Herunder vurderes bivirkningerne at være afgørende for valg af hvilken behandlingsprotokol den nye transplanterede pt. skal tildeles.

6.3 Compliance/convenience

FU vurderer, at depotformulering af CNI kan bidrage til forbedret lægemiddelkompliance, men finder det ikke bevist, at depotformuleringen generelt vil være at foretrække for transplanterede patienter, da compliance 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, der ikke er "klar til brug" er alle potentielt forbundet med risiko for dispenseringsfejl. Enkelte 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. FU 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 almindelige 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 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 (61). 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) CsA og 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 ressourcemæssige og patientsikkerhedsmæssige konsekvenser, der er forbundet med præparatskifte indenfor immunsuppressiva og anbefaler, at EU-udbud fremover laves med længst mulig aftaleperiode.

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Levertransplanterede patienter får livslang behandling med immunsupprimerende lægemidler. RADS har baseret valg af lægemidler på randomiserede forsøg med disse lægemidler samt meta-analyser af disse randomiserede forsøg, suppleret hvis nødvendig med registerstudier og andet evidens.

RADS anbefaler ikke induktionsterapi med ATG eller IL-2 RA som standard behandling for *de novo* levertransplantation, idet der ikke er fundet fordel ved brug af disse stoffer på dødelighed og graft overlevelse.

For vedligeholdelsesbehandling af immunsuppressiv behandling anbefales brug af calcineurin-hæmmere, hvor Tac foretrækkes fremfor CsA som standardbehandling. Tac depot-formulering som Advagraf (depotkapsler) anbefales fremfor Tac konventionel formulering, der kan overvejes. Tac depotformulering som Envarsus (depottabletter) kan overvejes.

Antimetabolitter kan anvendes som led i vedligeholdelsesbehandlingen, men ikke som monoterapi. RADS anbefaler brug af MMF fremfor AZA på grund af fordele ved nyrefunktion. AZA anbefales ved graviditet efter levertransplantation pga. størst erfaring.

MMF anbefales som første valg fremfor EC-MS, idet MMF er væsentlig bedre gennemundersøgt end MS-EC.

Steroider kan anvendes som standardbehandling til vedligeholdelsesbehandling. Vedligeholdelsesbehandling uden steroid giver flere akutte afstødninger men færre kardiovaskulære bivirkninger.

PSI anbefales ikke som standard del af vedligeholdelsesbehandlingen, men kan anvendes i visse situationer for eksempel ved malignitet, terapi-resistente afstødninger samt nyrepåvirkning. Ved brug af PSI anbefales brug af EVE fremfor SIR.

	Lever Tx - induktion	Lever Tx - vedligeholdelse
Anbefales	Steroider	Tac depotform. som Advagraf depotkapsel Mycophenolatmofetil Steroider
Kan overvejes	Basiliximab Anti-thymocytglobulin	Tac konventionel formulering Tac depotform. som Envarsus depottablet Ciclosporin Azathioprin Everolimus
Kan ikke anbefales rutinemæssigt		EC-MS
Kan ikke anbefales		Sirolimus

7 Kriterier for igangsætning af behandling

Når patienten kaldes til operationsgangen initieres immunosuppressiv behandling.

8 Monitorering af effekten (immunosuppression)

Monitorering af immunosuppression 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).

9 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.

10 Kriterier for seponering af behandling

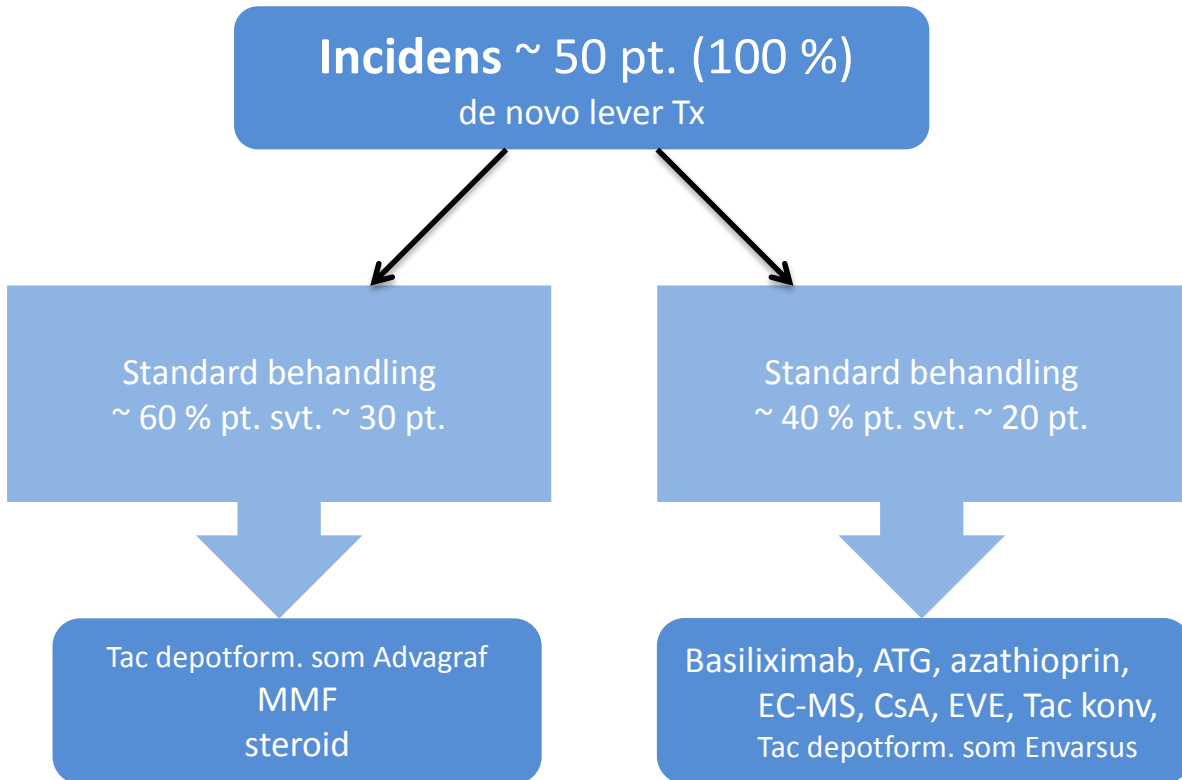
Immunosuppressiv behandling af levertransplanterede patienter er en kompleks intervention, hvor der anvendes flere forskellige immunosupprimerende lægemidler. Behandlingen er en fin balance mellem at forhindre afstødning af det transplanterede organ samt at forhindre over-immunosuppression. Desuden tages hensyn til de forskellige bivirkninger af de forskellige lægemidler hos de levertransplanterede patienter. Valg og seponering af de forskellige immunosupprimerende stoffer hviler på en overvejelse af mange faktorer hos den individuelle patient, og der kan ikke fremføres generelle kriterier for seponering af et stof.

11 Algoritme

Der henvises til afsnit 6.5.

12 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.



13 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 godkendte.

14 Referencer

- (1) Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg* 2000 Jul;24(7):759-782.
- (2) Lechler RI, Sykes M, Thomson AW, Turka LA. Organ transplantation--how much of the promise has been realized? *Nat Med* 2005 Jun;11(6):605-613.
- (3) Perera MT, Mirza DF, Elias E. Liver transplantation: Issues for the next 20 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 Oct;24 Suppl 3:S124-31.
- (4) Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. *N Engl J Med* 2008 Jan 24;358(4):407-411.
- (5) Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbruchel DA, Gluud C. Antibody induction versus placebo, no induction, or another type of antibody induction for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 5;6:CD010253.
- (6) Penninga L, Wettergren A, Wilson CH, Chan AW, Steinbruchel DA, Gluud C. Antibody induction versus corticosteroid induction for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 May 31;5:CD010252.
- (7) Cameron J, Fairfield, Ewen M, Harrison, Luit Penninga, James J. Powell, et al. Meta-Analysis of Steroid-Containing Versus Steroid-Sparing Immunosuppression for Liver Transplanted Patients: Preliminary Findings of a Cochrane Review. ILTS; London, UK 2014.
- (8) Penninga L, Wettergren A, Chan AW, Steinbruchel DA, Gluud C. Calcineurin inhibitor minimisation versus continuation of calcineurin inhibitor treatment for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14;3:CD008852.
- (9) McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *American Journal of Transplantation* 2006 July;6:1578-1585.
- (10) Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18:CD005161.
- (11) Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007 Jan;13:21-9.
- (12) Levy G, Villamil FG, Nevens F, Metselaar HJ, Clavien PA, Klintmalm G, et al. REFINE: a randomized trial comparing cyclosporine A and tacrolimus on fibrosis after liver transplantation for hepatitis C. *Am J Transplant* 2014 Mar;14(3):635-646.
- (13) Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet* 2015 Jun 3.
- (14) Trunecka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2010 October;10:2313-2323.

- (15) Trunecka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A, et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant* 2015 Jul;15(7):1843-1854.
- (16) Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Punch J, Bak T, Melancon J, et al. Once-daily tacrolimus extended release formulation: Experience at 2 years postconversion from a prograf-based regimen in stable liver transplant recipients. *Transplantation* 2007 June;83:1639-1642.
- (17) Heffron TG, Pescovitz MD, Florman S, Kalayoglu M, Emre S, Smallwood G, et al. Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1-Year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2007 June;7:1609-1615.
- (18) Adam R, V. Karam, V. Delvart, P. Trunecka, D. Samuel, W. Bechstein, P. Nemecek, G. Tisone, J. Klempnauer, M. Rossi, O. Rummo, J. Belghiti, M. Krawczyk, J. Pratschke, O. Kollmar, K. Boudjema, M. Colledan, B. Ericzon, G. Manton, U. Baccarani, P. Neuhaus, A. Paul, P. Bachellier, F. Zamboni, P. Muiesan. Prolonged-Release Tacrolimus (ADVAGRAF) Improves Survival Outcomes in De Novo Liver Transplantation: the European Liver Transplant Registry (ELTR). ILTS, June 2014, London, UK (P-121).
- (19) Adam R, Karam V, Delvart V, Trunecka P, Samuel D, Bechstein WO, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015 May;15(5):1267-1282.
- (20) Kramer BK, Charpentier B, Backman L, Silva HT, Jr, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant* 2010 Dec;10(12):2632-2643.
- (21) Ho ET, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2013 May 15;95(9):1120-1128.
- (22) Garnock-Jones KP. Tacrolimus prolonged release (Envarsus(R)): a review of its use in kidney and liver transplant recipients. *Drugs* 2015 Feb;75(3):309-320.
- (23) Alloway RR, Eckhoff DE, Washburn WK, Teperman LW. Conversion from twice daily tacrolimus capsules to once daily extended-release tacrolimus (LCP-Tacro): phase 2 trial of stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014 May;20(5):564-575.
- (24) Feng S, Chapman WC, DuBay D. A phase 2 randomized study of the pharmacokinetics, safety and efficacy of LCP-Tacro tablet once-a-day vs. Prograf capsules twice-a-day in de novo liver transplants. *Am J Transplant* 2012;12 (Suppl. S3):239.
- (25) Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant* 2014 Dec;14(12):2796-2806.
- (26) Bansal S, Verma A, Heaton N, Rel aM, Dhawan A. Prospective randomised controlled trial of mycophenolate mofetil as a primary immunosuppressant with tacrolimus in paediatric liver transplantation recipients. *Liver Transplantation* 2007;13; 6(Suppl 1):178.

- (27) Beckebaum S, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner FH, Gerken G, Paul A, et al. Combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor therapy in liver transplant patients: clinical results of a prospective randomized study. *Transplant Proc* 2009 Jul-Aug;41:2567-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.152.
- (28) Becker T, Foltys D, Bilbao I, D'Amico D, Colledan M, Bernardos A, et al. Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 2008 27 Dec;86:1689-1694.
- (29) Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salame E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. Standard-dose tacrolimus in liver transplantation: A randomized study. *American Journal of Transplantation* 2011 May;11:965-976.
- (30) Cuervas-Mons V, Herrero J, Gomez M, Gonzalez I, Serrano T, Mata De La M, et al. Impact of an steroid-free immunosuppression regime (tacrolimus + mycophenolate mofetil) versus a conventional regimen (tacrolimus + steroids) in cardiovascular risk factors after liver transplantation: preliminary results. *American Journal of Transplantation* 2009;9(Suppl S2):329.
- (31) Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2000 Nov;32(7):2125-2127.
- (32) Herlenius G, Felldin M, Norden G, Olausson M, Backman L, Gustafsson B, et al. Conversion from calcineurin inhibitor to either mycophenolate mofetil or sirolimus improves renal function in liver transplant recipients with chronic kidney disease: results of a prospective randomized trial. *Transplant Proc* 2010 Dec;42(10):4441-4448.
- (33) Jain A, Kashyap R, Dodson F, Kramer D, Hamad I, Khan A, et al. A prospective randomized trial of tacrolimus and prednisone versus tacrolimus, prednisone and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplantation: a single center report. *Transplantation* 2001 Sep 27;72(6):1091-1097.
- (34) Junge G, Neuhaus R, Schewior L, Klupp J, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Withdrawal of steroids: a randomized prospective study of prednisone and tacrolimus versus mycophenolate mofetil and tacrolimus in liver transplant recipients with autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* 2005 May;37(4):1695-1696.
- (35) Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transplantation* 2011 December;17:1394-1403.
- (36) Langrehr JM, Klupp J, Glanemann M, Junge G, Pfitzmann R, Bahra M, et al. Long-term results of mycophenolate mofetil as part of immunosuppressive induction therapy after liver transplantation. *Clin Transplant* 2006 May/June;20:272-283.
- (37) Lu A, Zheng S, Wu J, Liang T, Wang W, Shen Y, et al. Dual, triple, and quadruple oral tacrolimus-based immunosuppression regimens after orthotopic liver transplantation: a randomised comparative study of regimens. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86(48):3389-92.

- (38) Mogl M, Neumann U, Langrehr J. A prospective randomized trial comparing steroid-free immunosuppression induction with tacrolimus and MMF versus tacrolimus and steroids in patients with HCV. *American Journal of Transplantation* 2004;4(S8):364.
- (39) Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: The 'ReSpECT' study. *American Journal of Transplantation* 2009 February;9:327-336.
- (40) Otero A, Varo E, De Urbina JO, Martin-Vivaldi R, Cuervas-Mons V, Gonzalez-Pinto I, et al. A prospective randomized open study in liver transplant recipients: Daclizumab, mycophenolate mofetil, and tacrolimus versus tacrolimus and steroids. *Liver Transplantation* 2009 November;15:1542-1552.
- (41) Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006 December;12:1755-1760.
- (42) Pascher A, Selke F, Reutzel-Selke A, Bauer S. Evaluation of the early iv and po pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (MMF) after liver transplantation in combination therapy with tacrolimus or cyclosporine a - a prospective randomized single center trial. *Transplantation International* 2010;23:0143.
- (43) Saliba F, Durand F, Gugenheim J, Radenne S, Leroy V, Neau-Cransac M, et al. Steroid-free regimen and optimization of mycophenolic acid (MPA) exposure in liver graft recipients: final results of the Celleste study. *American Journal of Transplantation* 2012;12(Suppl S3):239.
- (44) Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001 Feb 24;357(9256):587-591.
- (45) Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011 Oct 27;92:923-9. doi: 10.1097/TP.0b013e31822d880d.
- (46) Takada Y, Kaido T, Asonuma K, Sakurai H, Kubo S, Kiuchi T, et al. Randomized, multicenter trial comparing tacrolimus plus mycophenolate mofetil to tacrolimus plus steroids in hepatitis C virus-positive recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2013 August;19:896-906.
- (47) Zanutelli M, Gleisner A, Fleck A, Schlindwin E, Cassal A, Leipnitz I, et al. Mycophenolate mofetil in liver transplant patients with calcineurin inhibitor withdrawal. *American Journal of Transplantation* 2004;4(Suppl 8):365.
- (48) Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001 May;7(5):442-450.

- (49) Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One* 2014 Feb 19;9(2):e89151.
- (50) Day C, O'Grady J, Simpson K, Millson C, Solomons N, Duncan J, et al. A randomised controlled trial of calcineurin inhibitor (CNI) replacement with mycophenolate mofetil and steroids in liver transplant patients with renal dysfunction. *Hepatology* 2004;40(4 Suppl 1):547A.
- (51) Demirkiran A, Metselaar H, Weijde J. Conversion to mycophenolate mofetil improves kidney function and increases circulating regulatory T cells in long-term liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2006;15((5)):C-43.
- (52) de Vera M, Hope L, Kikla S, Fedorek S, Durant S, Lopez R. Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) has less GI side effects compared to mycophenolate mofetil (MMF) in liver transplant patients. *American Journal of Transplantation* 2010;10(Suppl S4):533.
- (53) Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014 Mar;14(3):701-710.
- (54) De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation* 2012 November;12:3008-3020.
- (55) Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *American Journal of Transplantation* 2012 July;12:1855-1865.
- (56) Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *Am J Transplant* 2010 Oct;10(10):2252-2262.
- (57) Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in De Novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transplantation* 2006 November;12:1640-1648.
- (58) Pengel LHM, Liu LQ, Morris PJ. Do wound complications or lymphoceles occur more often in solid organ transplant recipients on mTOR inhibitors? A systematic review of randomized controlled trials. *Transplant Int* 2011 December;24:1216-1230.
- (59) Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, Klintmalm G, Katz E, Maller E, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2014 Feb;14(2):356-366.
- (60) Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010 Oct;52(4):1360-1370.

(61) 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 transplantationsselskab/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>Michael Munch, Overlæge, 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 Transplantationsselskab, hjertetransplantation</p> <p>Martin Iversen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, lungetransplantation</p> <p>Allan Rasmussen, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, 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
1.1	Nov. 2015	Tilføjelse af Tac depotformulering (depottablet) baseret på EMA godkendelse og markedsføring i Danmark af Envarsus samt ny evidens vedr. Tac depotformulering i form af Advagraf (depotkapsel) sammenlignet med Tac konventionel formulering. Opdatering af dok nr. 170585