

## **RUTIN IMMUNSPRESSION EFTER HJÄRTTRANSPLANTATION**

Vid hjärttransplantation, som vid all annan transplantation av solida organ, påbörjas immunsuppressionen redan under operationen. Den immunhämmande behandlingen måste fortgå för all framtid. Risken för avstötning är störst under första 12 månaderna, men upphör aldrig.

### **Induktionsbehandling**

#### **Anti-Tymocyt-Immunoglobulin (ATG)**

ATG är antikroppar mot T-lymfocyter som erhållits genom immunisering av kaniner. ATG påbörjas 1 timme efter administration av antihistamin (2mg Klemastin) och Methylprednisolon. Första dos ges i samband med operationen enligt lokal rutin. ATG ges i en första dos av 1 mg/kg/dygn som intravenös infusion i en central ven under 8-12 timmar. Den andra ATG-dosen påbörjas 24 timmar efter att den första dosen startades och ges med 1 mg/kg/dygn. En timme före påbörjande av varje ATG-infusion ges 2 mg Klemastin iv. Effekten av ATG på T-lymfocyter kan vid behov kontrolleras efter 2:a dosen (totala antalet och procentandel CD-3 positiva celler föreslås då ligga under  $0,05 \times 10^9/l$  eller under 10 % av referens).

En tredje dos ATG kan ges vid 48h efter individuell bedömning.

#### **Metylprednisolon**

*Preoperativt:* 500 mg iv vid narkosinduktion

*Peroperativt:* 500 mg vid maskinavgång

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

### **Underhållsimmunsuppression**

#### **Prednisolon**

Ingår standardmässigt i trippel immunsuppressionsunder första 6-12 månaderna post-transplantation

*Dosering:* Vg se tabell nedan.

*Vanliga biverkningar:* Cushingoida förändringar, viktuppgång, hudatrofi, muskelatrofi, muskuloskeletala smärtor, osteoporos.

Dosjusteringar under första 12 månaderna efter transplantationen sker efter biopsikontroll. Dosreduktion av steroider föregår biopsikontroll med 2-4 veckor. Individuell handläggning och dosjustering vid ev tecken på rejektion  $\geq$  grad 2. Vid lättgradig rejektion 1R utan tecken till cellsönderfall, kan normalt sätt nedtrappning följas enligt schema.

#### **Kalcineurinhämmare (CNI)**

## **Takrolimus**

Förstahandsval avseende CNI. Har liknande effekt som Ciklosporin, men är mindre nefrotoxiskt och sannolikt mer prognostiskt gynnsamt.

*Postoperativt:* 0,03-0,075 mg/kg uppdelat på två doser per dygn dag 1-3. Därefter dosering enligt blodnivåer. Doseras med anpassning till njurfunktionen. Ges per os/v-sond, sublinguallt med krossade tabletter eller intravenöst.

*Målvärde:* Vg se tabell nedan

På grund av lång halveringstid bör inte dagliga dosjusteringar göras när patient nått steady-state. Man kan med fördel vänta 2-3 dagar mellan dosförändringar och koncentrationsprover.

**OBSERVERA!** Vid byte från Ciklosporin till Takrolimus eller tvärtom bör serumkoncentrationen av båda preparat följas parallellt och dagligen tills det läkemedel man sätter ut uppnått subterapeutiska nivåer. Detta för att inte belasta njurfunktionen. Normalt kan byte ske 12 - 24 timmar efter senaste intag av endera läkemedel. Omständigheterna får avgöra hur länge man vill "lufta" det läkemedel som ska ersättas, innan det nya läkemedlet sätts in.

*Vanliga biverkningar:* Njurpåverkan, diabetes, gastrointestinala symptom, tremor, hyperlipidemi.

## **Ciklosporin**

*Postoperativt:* Första dosen ges normalt ca 12 timmar efter sista dos ATG.

Dosering 3-4mg/kg x 2 per os. Doseringen ökas successivt under kontroll av njurfunktionen, tills adekvat serumkoncentration erhållits. Läkemedlet kan ges via v-sond. Vid intravenös administrering reduceras dosen till ca 30% av peroral dos. Administreras långsamt under 2-6h. Mixtur har en svår bismak och ges företrädesvis enbart via sond.

Målvärde

Vecka 1-4: 300-350 ng/ml

Månad 1-3: 200-300 ng/ml

Månad 4: 100-200 ng/ml

Månad >12: 80-120 ng/ml

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

Grapefruktjuice innehåller ett ämne som interagerar med metabolismen av Ciklosporin och kan öka serumkoncentrationen av detsamma. Patienterna bör avrådas från intag.

## **Proliferationshämmare**

### **Mykofenolatmofetil**

Normalt förstahandsval av proliferationshämmarna..

Behandlingen påbörjas inom första dygnet efter transplantationen. I första hand används peroral beredning, men intravenös form i ekvipotenta doser kan användas.

*Normaldosering:* 1 g x 2 i kombination med Takrolimus  
1.5 g x 2, alternativt 1g x 3 i kombination med Ciklosporin

*Koncentrationsbestämning:*

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

MPA-AUC kan bestämmas med en 3-punktsmätning ("mini-AUC", C-0, C-30 min och C-120 min). Beräkna AUC via Transplantationscentrum Sahlgrenskas hemsida (<https://www.sahlgrenska.se/omraden/omrade-5/verksamhet-transplantationscentrum/vardgivare/berakning-av-mpa-auc/>).

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

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

*Målintervall:* 45 ± 15 mg/L\*h.

Uppmätt AUC (mg/Lxh):	Dosförändring/dag:
<20	+50%
20-30	+25%
30-60	Ingen ändring
61-70	-25%
>70	-50%

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

*Vanliga biverkningar:* Illamående, diarréer samt benmärgshämning.

### **Natriummykofenolat (Myfortic)**

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

*Normaldosering:* 720 mg x 2 i kombination med Takrolimus  
1080 mg x 2 i kombination med Ciklosporin

*Koncentrationsbestämning:*

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

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

*Vanliga biverkningar:* Illamående, diarréer samt benmärgshämning.

## **Azathioprin**

Alternativ till MMF vid graviditet, biverkningar eller terapivikt trots optimala koncentrations-nivåer av MMF

*Dosering:* 0,5-4 mg/kg/dygn. Individuell dosjustering och även hänsyn till hematologisk tolerans.

Före administrering skall man utreda eventuell brist på tiopurinmetyltransferas (TPMT). TPMT-utredning omfattar både TPMT-aktivitet och TPMT-genotypning. Cirka 10% av patienterna har brist på TPMT på grund av genetisk polymorfism. Vid avsaknad av TPMT-aktivitet skall behandling med AZA undvikas. Vid ev graviditet är AZA att föredra i stället för MMF pga dess teratogenicitet.

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

*Interaktion:* Med Allopurinol som kräver dosreduktion av Azathioprin med 1/3. Undvik om möjligt kombinationen. Risk för kraftig benmärgshämning då Azathioprin effekten förstärks.

## **mTOR-inhibitorer**

### **Everolimus**

Kan förskrivas i stället för CNI alternativt i kombination med CNI.

Tänkbara indikationer är bristande rejektionskontroll eller sjunkande njurfunktion. Har sannolik förebyggande effekt mot transplantationsvaskulopati. Kan kombineras med CNI vid preop GFR < 50 eller postoperativ kreatinin > 200. Påverkar sårläkningsförmågan (risk för serombildning), och postoperativ uppstart bör diskuteras med kirurg.

*Dosering:* Rekommenderad startdos 0,75 mg x 2. Därefter styrt av koncentrationsbestämningar.

*Målvärde:* Målkonc Everolimus månad 1-6: 4-6 ng/ml vid komb med Tacrolimus 5-7 ng/ml eller vid Cyklosporin 75-175 ng/ml.

Målkoncentration Everolimus månad > 6: 3-6 ng/ml vid kombination med Takrolimus koncentration 3-6 ng/ml. Sammanlagd koncentration av EVR + TCR bör ligga i nivå 8-10 ng/ml.

Målkoncentration Everolimus månad > 6: 3-6 ng/ml Vid kombination med Cyklosporing ( 50-80)

*Biverkningar:* Hyperlipidemi, akne, ödem, after, pneumonit. I övrigt av samma karaktär som för Ciclosporin/Tacrolimus.

Ett alternativ till Everolimus är Sirolimus (Rapamune®), vg se FASS för detaljer.

## **Övrig underhållsbehandling med Viss immunmodulerande egenskaper**

### **Statiner**

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

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

Hjärttransplanterade patienter insätts på statinbehandling under första veckorna efter transplantation oberoende av blodlipidernas nivå. Vid behandling med statiner använder man lägre doser än på icke transplanterade patienter. De läkemedel som är aktuella är Simvastatin 10-20 mg, Pravastatin 20-40 mg, Fluvastatin 20-40 mg, Atorvastatin 20-40mg eller Rosuvastatin 10-20mg.

Om man går upp i statindos utöver ovanstående, krävs ökad observans på biverkningar. Risken för rhabdomyolys är förhöjd pga. interaktion med CNI-hämmarna. I först hand kan kombinationsbehandling med Ezetimib 10 mg övervägas. Någon målnivå för transplanterade patienter är inte etablerat, utan vi rekommenderar att man följer gängse riktlinjer för primär- eller sekundärförebyggande behandling relaterad till patientens övriga riskfaktorer Speciellt för hos patienter med känd aterosklerotik hjärtsjukdom före transplantation kan ha behov av effektivare kolesterolsänkande behandling.

### **Acetylsalicylsyra (ASA)**

ASA 75mg dagligen har visat sig minska förekomsten av transplantationsvaskulopati (CAV) på sikt, och rekommenderas om patienten inte har indikation av antikoagulantia..

## SCHEMA – ÖVERSIKT IMMUNSUPPRESSION

Tidpunkt	ATG	Steroider	TCR som basbehandling	MMF	EVR som basbehandling	TCR + EVR		
						Dos	Dos	Dos (mg/kg) Koncentration (ng/ml)
Preoperativt (övervägas)				1000mg				
Dag 0 före påsläpp	1 mg/kg	500mg x 2						
Dag 0 postop	X	125mgx3						
Dag 1	1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,0375mg/kg x1	1000mg x 2				
Dag 2	1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,0375mg/kg x2	”				
Dag 3		0,2 mg/kg	”	”				
Dag 4		0,2 mg/kg	”	”				
Dag 5		0,2 mg/kg	”	”				
Dag 6		0,2 mg/kg	10-12 ng/ml	”				
Dag 7		0,2 mg/kg	”	”				
Vecka 2		0,15 mg/kg	”	MPA AUC 30-60 mg/Lxh				
Vecka 3-4 Dos + konc		0,1 mg/kg	”	”		5-7 ng/ml	0,75mg x 2 4-6 ng/ml	
Månad 2-3		7,5-10 mg x 1	9-11 ng/ml	”		”	”	
Månad 4-6		5-7,5 mg x 1	8-10 ng/ml	”		”	”	
Månad 7-12		0-5 mg x 1	6-9 ng/ml	”	7-9 ng/ml	3-6 ng/ml	3-6 ng/ml	
Månad > 12		0-5 mg x 1	5-8 ng/ml	”	5-8 ng/ml	”	”	