

## Immunsuppression

### *Induktionsbehandling*

#### **Peroral Kalcineurinhämmare**

Preoperativt på vårdavdelning innan op. ges peroral dos Tacrolimus som engångsdos i dosen 0,05 mg/kg. Om sandimmun bedöms lämpligast ges den i dosen 2 mg/kg som endos.

#### **Thymoglobulin®**

Thymoglobulin® påbörjas 1 timme efter administration av antihistamin (Tavegyl®) och metyhylprednisolon (Solumedrol®), som ges i samband med narkosinduktion. Thymoglobulin®, ges i en dos av 1,5 mg/kg/dygn som intravenös infusion i en central ven under 8-12 timmar. Endast en dos gives enligt rutin. Om mer ges skall detta dokumenteras i läkemedelsmodul samt med motivation i journaltext.

#### **Metylprednisolon**

Preop: 500 mg iv vid narkosinduktion, minst 1 timme före Thymoglobulin® start.

Perop: 500 mg vid maskinavgång, respektive efter reperfusion av lungan (vid enkellungstransplantation).

#### **Klemastin (Tavegyl®)**

En timma före påbörjande av Thymoglobulin®-infusion ges 2 mg Tavegyl® iv. vilket ges vid narkosinduktion.

## ***Underhållsimmunosuppression***

### ***Kalcineurinhämmare***

#### **Takrolimus**

(Ingår standardmässigt i trippelimmunosuppressionsprofilax)

#### **Preoperativt:**

Takrolimus ges peroralt på vårdavd. i dosen 0,05 mg/kg.

#### **Postoperativt:**

**Första dosen** ges normalt per os då patienten kan inta föda, vilket innebär 12-24 timmar efter transplantationen.

**Dag 1** ges 0,1 mg/kg fördelat på två doser. Depotpreparat skall ej ges medan pat. är kvar på TIVA

**Dag 2** och vidare sker dosering enligt koncentrationsbestämning av tacrolimus. Doseringen ökas successivt under kontroll av njurfunktionen, tills adekvat koncentration erhållits. Läkemedlet kan ges via V-sond. När stabil dosering uppnåtts skall preparatet bytas till endos depottablett.

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

Eftersträvade specifika takrolimusnivåer ( $C_0$ ) i helblod är:

<b>Månad 1-3:</b>	10-14 ng/ml
<b>Månad 3-6:</b>	8-12 ng/ml
<b>Månad 6-12:</b>	8-10 ng/ml
<b>Månad 12-96:</b>	6-8 ng/ml
<b>Månad &gt; 96:</b>	ca 6 ng/ml

På grund av lång halveringstid, längre än för ciklosporin, bör inte dagliga dosjusteringar göras. Man bör vänta i 2-3 dagar mellan dosförändringar och koncentrationsprover.

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

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

Vid tecken på njurpåverkan kan calciumkanalblockerare insättas för att förbättra njurcirkulationen samt andra njurtoxiska läkemedel undvikas om möjligt. Vid persisterande njurpåverkan kan måldos sänkas om preparatet kombineras med everolimus, se nedan. Interaktion med andra läkemedel skall beaktas.

NSAID får ej användas på grund av interaktion med njurpåverkan. Voriconazol och itraconazol kräver sänkning av dos.

### Ciklosporin

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

#### **Preoperativt:**

Sandimmun neoral ges peroralt på vårdavd. i dosen 2 mg/kg

#### **Postoperativt:**

**Första dosen** ges normalt per os då patienten kan inta föda, vilket innebär 12-24 timmar efter transplantationen.

**Dag 1** ges 3 mg/kg x 2,

**Dag 2** och vidare sker dosering enligt koncentrationsbestämning av ciklosporin. Doseringen ökas successivt under kontroll av njurfunktionen, tills adekvat ciklosporinkoncentration erhållits.

Läkemedlet kan ges via V-sond.

Om ciklosporin måste ges iv sker dosreducering enligt FASS.

#### **Dosering:**

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

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

Eftersträvade specifika ciklosporinnivåer i helblod är:

<b>Månad 0 - 3:</b>	250-300 ng/ml
<b>Månad 4 - 6:</b>	200-250 ng/ml
<b>Månad 6 - 12:</b>	150-200 ng/ml
<b>Månad 12 - 36:</b>	100-150 ng/ml
<b>Månad 36 – 96:</b>	80-100 ng/ml
<b>Månad &gt; 96:</b>	60-80 ng/ml

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

Vid tecken på njurpåverkan kan calciumkanalblockerare sättas för att förbättra njurcirkulationen samt andra njurtoxiska läkemedel undvikas om möjligt. Vid persisterande njurpåverkan kan måldos sänkas om preparatet kombineras med everolimus, se nedan. Patienterna bör avrådas från intag av grapefruktjuice vid medicinering med ciklosporin. Grapefruktjuice innehåller ett ämne som interagerar med metabolismen av ciklosporin och kan öka serumkoncentrationen av detsamma (Information från Läkemiddelsverket 1997). Interaktion med andra läkemedel skall beaktas. NSAID får ej användas på grund av interaktion med njurpåverkan. Voriconazol och itraconazol kräver sänkning av dos.

### ***Proliferationshämmare***

#### **Mykofenolatmofetil**

**Normaldosering:** 1,0 g x 2

Dosering i regel 2 ggr/dag, som vid gastrointestinala besvär kan ändras till 3 doseringstillfällen. Behandlingen skall påbörjas inom två dygn efter transplantationen. I första hand används peroral beredning, men i observera att i intravenös form är maxdosen 1gx2.

#### **Koncentrationsbestämning:**

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

MPA-AUC kan bestämmas med en 3-punktsmätning ("mini-AUC", C-0, C-30 min och C-120 min). Algoritmen för den mini-AUC som användes i FDCC-studien finns på [www.tpmas.com](http://www.tpmas.com). (för formler se ADD1\*)

Tidpunkter för mini-AUC: vid första vårdtillfället ca 3-4 veckor samt efter 12 månader.

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

**Målintervall:** 30 - 60 mg/L\*h, men man skall eftersträva en nivå så nära 45 som möjligt.

## Vårdprogram lungtransplantation, Immunsuppression

**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

Natriummykofenolat eller mykofenolsyra (MPA) är huvudmetaboliten av MMF och ger således samma immunsuppressiv effekt som MMF. Preparaten skiljer sig åt avseende farmakokinetiska egenskaper och det finns vissa data talande för en något annorlunda biverkningsprofil för Myfortic ('enteric coated' MPA, EC-MPA). Eventuella skillnader är i vår erfarenhet små, men preparatet kan användas om MMF tolereras dåligt p.g.a. gastrointestinala biverkningar. Preparatet är godkänt på indikationen profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter njurtransplantation använt i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

#### Normaldosering:

*I Kombination med ciklosporin: 1080 mg x 2 (motsvarar MMF 1,5 g x 2)*

*I Kombination med takrolimus: 720 mg x 2*

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

#### Koncentrationsbestämning:

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

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

**Vanliga biverkningar:** Illamående, diarréer samt benmärgshämning.

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

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

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

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

**Interaktion:** Allopurinol kräver dosreduktion av azathioprim med 1/3.

### ***Steroider***

#### **Prednisolon®**

(Ingår standardmässigt i trippelimmunosuppressionsprofilax)

#### **Postoperativt:**

**Månad 0-3:** 0.2 mg/kg/dygn

**Månad 3-6:** 0.1 mg/kg/dygn

**Månad >6:** <0.1 mg/kg/dygn

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

#### **Utsättning av steroider**

Många transplantationscentra försöker efter ett tag sätta ut steroiderna. Detta har ofta lett till att patienterna haft en högre rejektionsfrekvens och i cirka 40 % av fallen har steroiderna fått sättas in igen. Hos vuxna lungtransplanterade patienter har vi därför inte generellt strävat efter utsättning av steroider. Detta till skillnad från barnen där steroiderna regelmässigt sätts ut efter 6 månader.

Om man ändå av speciella skäl, t.ex. instabil diabetes med höga insulindoser, osteoporos eller okontrollerad viktuppgång, väljer att sätta ut steroider, måste utsättningen ske genom stegvis minskning av Prednisolon® och noggrann kontroll av microspirometrivärdena hos patienten.

### ***mTOR-inhibitorer***

#### **Everolimus (Certican®)**

Kan kombineras med lågdos ciklosporin (konc 30 - 70 ng/ml) alternativt lågdos takrolimus (konc 3 - 6 ng/ml).

Tänkbara indikationer är bristande rejektionskontroll, sjunkande njurfunktion och begynnande kronisk rejektion. Singelterapi utan samtidig kombination med calcineurininhibitorer är dåligt dokumenterad vid lungtransplantation och bör undvikas.

#### **Dosering:**

Rekommenderad startdos 0,75 (0,5) mg x 2, därefter styrt av koncentrationsbestämningar.

#### **Målkoncentration:**

Vid kombination med ciklosporin/takrolimus 3 - 6 ng/ml. För studier kan särskilda anvisningar finnas.

#### **Biverkningar:**

Dålig sårhäkning, stomatit, akne, ödem, bakteriella infektioner, pneumonit, i övrigt av samma karaktär som för ciklosporin/takrolimus. Allvarlig pneumonit med dödsfall har rapporterats.

**OBS! Interaktioner, voriconazol eller itraconazol får ej användas samtidigt.**

### Övrig tidig underhållsbehandling med immunmodulerande egenskaper

#### Statiner

Statiner används för behandling av hyperlipidemi efter både lung- och hjärttransplantation. Vi rekommenderar att alla lungtransplanterade patienter insätts på statinbehandling under första veckan efter transplantation utan att man analyserat blodlipider. Vid behandling med statiner använder man lägre doser än på icke transplanterade patienter. De läkemedel som är aktuella är simvastatin 10-20 mg, pravastatin 20-40 mg, eller atorvastatin.

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

**Biverkningar:** huvudvärk, gastrointestinala besvär, muskelsmärter, rhabdomyolys (ovanligt).

#### Azitromycin

**OBS! Interaktioner, voriconazol eller itraconazol får ej användas samtidigt.**

#### \* Referensalgoritmer för mykofenolatbestämning

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

1- For fasted adults on MMF+ Tacrolimus:

Reference 'Tomasz Pawinski, Mike Hale, Magda Korecka, William E. Fitzsimmons and Leslie M. Shaw, *Clinical Chemistry* 48:9, 1497-1504

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

2- For fasted adults on MMF+ CsA:

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

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

3- For not fasted pediatric patients on MMF and Tacrolimus:

Calculated by Dr Guido Filler, Division of Pediatric Nephrology, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, CANADA. To be published.

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

4- For fasted pediatric patients on MMF and CsA:

Prof. Dr Burkhard Toenshoff, Abt. Kinderheilkunde I, Universitätsklinik Heidelberg, calculated this algorithm. The 30 minute timepoint was approximated from the 20 and 40 minute experimental data.

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