

Region Skåne

Transplantationsenheten Sus Malmö



DOKUMENTTYP

Process	Byte eller justering av immunsuppressionsregim för njurtransplanterade	Godkänt datum	2023-06-12
		Version	1
		Ärendenummer	Ange ärendenummer
Skapad av	Carin Wallquist, Laila Bruun, Alireza Biglarnia, Gustav Lund, Clara Paul, Kerstin Westman	Gäller fr.o.m.	2023-06-12
		Gäller t.o.m.	2025-06-11
Godkänd av	Carin Wallquist, Laila Bruun, Alireza Biglarnia, Gustav Lund, Clara Paul, Kerstin Westman		
Gäller för	Transplantationsenheten Sus Malmö		

Byte eller justering av immunsuppressionsregim för njurtransplanterade

Introduktion

Vissa transplanterade patienter utvecklar intolerans eller allvarliga biverkningar mot immunsuppressiva farmaka och kan därför behöva byta regim. Andra transplanterade patienter som drabbas av upprepade allvarliga infektioner eller diagnosticeras med maligniteter efter transplantation kan också komma i fråga för byte av regim. Risken för avstötning vid byte är överhängande varför det är viktigt att indikationen noga övervägs och bytet görs i samråd med / konsultation av transplantationsnefrologer eller transplantationskirurger. Screening för DSA bör göras innan och efter genomfört byte/justering av immunsuppression. Lindriga biverkningar (ex håravfall, tremor) är INTE en indikation för byte.

Prednisolon

Generellt så rekommenderas inte en sänkning av Prednisolon under 5 mg dagligen. Evidensen är bristfällig och ger inte stöd för att underhållsdosen 5 mg Prednisolon ökar risken för viktuppgång, osteoporos eller svårreglerat blodsocker. Däremot ökar dossänkning under 5 mg risken för rejektion och kronisk allograftnefropati.

För patienter med aggressivare grundsjukdom (nefrit, vaskulit) eller de med recidiv av grundsjukdom i transplantatet (framför allt IgAGN) bör en underhållsdos på 7,5 mg övervägas.

Yngre patienter anses ha ett mer aktivt immunförsvar och kan behöva en högre immunsuppressionsregim initialt. Äldre patienter (> 65-70år) med normal immunologisk riskprofil har visat sig klara sig med lägre dos MMF (initialt 500 mg x 2) utan fler rejektioner och med färre infektioner. Det är dock viktigt att göra en individuell bedömning i varje enskilt fall.

MMF (Mycophenolate Mofetil)

Det finns inga evidens för att MMF skall styras med MPA-AUC efter första året som transplanterad. Under första året så är målkoncentrationen satt till 30–60 mg/ H *L. Koncentration över 60 har inte visat ytterligare riskminskning för rejektioner. Hänsyn måste dock tas till viremier, penier, frekventa infektioner och andra biverkningar. MMF biverkningar kan vara dosberoende på individnivå men det finns inga övertygande evidens att biverkningsfrekvensen ökar vid MPA-AUC > 60. Uteslut andra orsaker till GI-biverkningar före MMF-dosminskning. Vid svåra GI-biverkningar (esofagit, kolit) kan byte till Myfortic övervägas. Observera att vid behandling med Myfortic (Mycophenolsyra) så kan inte MPA AUC analyseras i och med annorlunda farmakokinetik.

Om MMF har blivit seponerat på grund av till exempel penier eller virusreakivering bör försök göras att återinsätta med försiktig upptrappning av dosen MMF. MPA-AUC kan i vissa fall vara av värde vid återinsättningen (till exempel immunologisk högrisk patient, unga patienter).

Antimetaboliter (MMF, Azatioprin) har visat sig vara den klass av immunsuppressiva som kan vara mer malignitetsdrivande varför det kan finnas skäl att minska på dessa. Innan eventuell sänkning rekommenderas ny LAB screen.

CNI

Byte mellan olika CNI (Tak < – > CyA) kan vara indicerat vid ex svåra synoviter, myalgi eller GI-symtom och ibland byte helt till Belatacept eller mTOR-hämmare.

Malignitet

Patienter med tumörsjukdom som är aktuella för cytostatikabehandling bör få en reduktion (men ej seponering!) av immunsuppressiva. Vanligen kan antimetaboliten sättas ut efter diskussion med transplantationsnefrolog/transplantationskirurg och CNI-målintervall sänkas. Ibland höjs Prednisolon kompensatoriskt till 10 mg. Det är viktigt att göra en SIR-klassificering (Standard incidence ratio), vilket är en kategorisering av tumörtyp efter ev. virusinverkan på tumörutveckling och potentiell negativ effekt av immunsuppressiva på progress. Viktigt att diskutera varje fall individuellt där faktorer som bland annat DSA-historik, risk/nytta-bedömning och komorbiditetsbeaktande ingår. Det finns evidens för att byta CNI till mTOR-hämmare vid non-Melanoma hudcancer om den inte har metastaserat. Det är en avsevärd del patienter som utvecklar biverkningar på mTOR-hämmare (till exempel proteinuri, hyperlipidemi, ödem, alveolit) vilket hindrar byte. Vissa patienter tolererar lågdos av mTOR-hämmare i kombination med lågdos CNI. Everolimus är att föredra framför sirolimus.

Patienter med disseminerad tumörsjukdom som inte är aktuella för aktiv onkologisk behandling bör kvarstå på en del immunsuppressiva (CNI + prednisolon) för att förebygga rejektion och bibehålla transplantatfunktionen.

PTLD – post transplantation lymfoproliferativ sjukdom

EBV-driven PTLD är vanligast under första året. Patienter som erhållit induktionsbehandling eller rejektionsbehandling med thymoglobulin löper högre risk att utveckla PTLD. EBV negativa lymfom inträffar vanligen senare efter transplantation. Viktigt med verifierad diagnos innan större ändring av immunsuppressiva, vanligen utsättning MMF och 30–50% reduktion av CNI-dos

Infektion

Recidiverande infektioner av allvarligare typ (febril UVI, pneumoni, sepsis) och reaktiverade viroser (BK) och de med kliniska manifestationer (CMV, EBV) samt långdragna gastroenteriter (norovirus, enetero, clostridium difficile) kan innebära att immunsuppressionen behöver minskas. MMF dossänks i första hand men även sänkning av målkoncentration av CNI kan komma i fråga. Ibland krävs behandling med IvIg för utläkning utöver gängse antivirala.

Graviditet

MMF måste skiftas till Azatioprin efter TPMT test vid planering av graviditet för att minska teratogen risk av MMF. Finns inga data som stödjer att manliga transplanterade behöver byta ut MMF.

Vid konstaterad graviditet bör man vara uppmärksam på takrolimuskoncentrationen. Det är värt att notera att takrolimusdosen vanligen behöver höjas av metabola skäl (placentanedbrytning) vilket är mest uttalat framför allt under den första trimestern. Från den andra trimestern ökar plasmavolymen varför den fria fraktionen takrolimus i blodet ökar och det uppmätbara (erytrocytbundna delen) blir falskt låg. Detta innebär att en risk för överdosering föreligger. Målkoncentrationen för takrolimus sänks därför till 4–5 µg/L (SUS lab) för att hamna i rätt målområde.

Byte mellan takrolimus och cyklosporin

Förslag på upplägg för byte av takrolimus till cyklosporin (CyA)

Dag 1: Halvera kvälldosen takrolimus alternativt halvera morgondosen av långtidsverkande takrolimus

Dag 2: Startdos CyA 1.5mg/kg/x2. Utsättning av takrolimus

Målkoncentration CyA (normalrisk 80–120, högrisk 150–200 med individuell bedömning)

Förslag på upplägg för byte av cyklosporin till takrolimus

Dag 1: Startdos takrolimus 0.05mg/kg/x2. Utsättning av cyklosporin

Målkoncentration takrolimus (normalrisk 5–8, högrisk 8–10 med individuell bed)

Obs! Vid leversvikt: halvera CyA kvälldosen dag 0 då halveringstiden för CyA kan vara kraftigt förlängd. (medelvärde 20,4 h). Vid oklara fall-kontakt med TP-nefrolog för individuell dosering med hjälp av kalkylator

Byte MMF till AZA (Azatioprin)

- TPMT-utredning före insättning av AZA behandling
- MMF utsättning samma dag som AZA insättning
- AZA dos: 1–1,5 mg/kg x 1 (2 mg/kg vid högrisk, 0.75 mg/kg vid låg enzymaktivitet av TPMT)

Kontroll blodstatus med diff och leverprover 1g/v i 4 veckor, därefter v8 och v12.

Byte från takrolimus i 2-dos till depotpreparat

Byte från två-dosförfarande till långverkande beredning kan förbättra chanserna till att få en stabil takrolimuskoncentration vid svårinställda värden eller minska toppkoncentrationsdrivna biverkningar som migrän eller myalgi och tremor. Det kan även finnas följsamhetsgynnande skäl till ett byte. Patienter med enteropatier kan dock vara svårare att få jämna i koncentration om de står på depotpreparat i och med ojämnt upptag. Vid byte från 2-dos till depot så öka den totala dygnsdosen med ca 20 % (till exempel har patient Adport 2+2 mg så ändra doseringen till Tacforius eller Dailiport 5 mg x 1 om syftet är att hamna i samma koncentrationsnivå). Efter byte tas ny koncentration tidigast efter 4–5 dagar.

Byte till/tillägg av everolimus

Tillägg everolimus till CNI

Dag 1 Normal dos Tak/CyA på morgonen 50% av kvällsdosen Tak/CyA+ everolimus 0.75 mg

Dag 2 Everolimus 0.75 mg morgon och kväll 50 % av ursprungsdosen Tak/CyA morgon och kväll.

Dag 4–5 Kontroll everolimuskonc med målvärde 3–5 µg/L och takrolimuskonc 4–5 µg/L eller cyklosporinkonc 40–70 µg/L.

Byte från CNI till everolimus

Dag 1 Normaldos Tak/CyA på morgonen 50% av kvällsdosen Tak/CyA + 3 mg everolimus

Dag2 Everolimus 2 mg x 2 och utsättning av Tak/CyA

Dag 4–5 Sikta på everolimusmålvärde på 5–8 µg/L

Kontroll blodstatus, leverstatus 1 gång per vecka i 4 veckor. Tillägg av u-alb/kreaindex och lipidstatus v2 och v 4. Everolimus analyseras i nuläget 3 ggr/vecka (måndag, tisdag och torsdag i Lund).

Byte CNI till belatacept

Byte från CNI till belatacept görs under fortsatt behandling med MMF och steroider. Innan byte kontrollera att patienten har immunitet mot EBV! Ta kontakt med transplantationsmedicinare på SUS före switch till Belatacept.

Indikation är patienter med positiv EBV-status och följande kriterier:

- 1 Anamnes på bristande följsamhet
- 2 CNI-intolerans.

Belatacept ges 6 mg/kg dag 0, 14, 28, 42 och 56 (8 v)

Underhållsdos därefter med 6 mg/kg var 4:e vecka

CNI skall trappas ut enligt följande schema:

- Vecka 1 ges oförändrad dos
- Vecka 2 ges 75 % av ursprunglig dos
- Vecka 3 ges 50% av ursprunglig dos
- Vecka 4 sätts CNI ut

För behandlingsdetaljer och induktionsschema var god se separat PM, under rubrik Njure/njurtransplantation/immunsuppression

<https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/transplantation>

DokumentID Ange dokumentID

Original lagras elektroniskt. Användaren ansvarar för att gällande version används.