

Bättre immunsuppression ger bättre njurtransplantationer

Allt fler lever nu allt längre med god graftfunktion efter njurtransplantation. Detta beror huvudsakligen på de allt bättre immunsuppressiva läkemedlen. Nu introduceras dock allt fler generika, och de håller inte alltid måttet.

HENRIK EKBERG, adjungerad professor i transplantationskirurgi, överläkare, transplantations-

centrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö
henrik.ekberg@med.lu.se

Under de senaste decennierna har resultaten efter njurtransplantation förbättrats i mycket stor omfattning. Det vanligaste sättet att mäta resultaten är att analysera patientöverlevnaden och graftöverlevnaden. Den senare definieras som tillräcklig graftfunktion för att patienten ska vara fri från dialys.

Många förbättringar av de kliniska rutinerna kan förmodas ha bidragit till resultatutvecklingen. Till dessa hör mer specifik vävnadstypning och korstest, förbättrad diagnos av akut rejektion (avstötningsepisod) och behandling av dessa tillstånd. Vidare har förbättrad diagnos och behandling av infektioner haft stor betydelse (vad gäller tex cytomegalvirus och BK-virus), och bristen på nya antibiotika kan innebära en framtida ökad risk. Men den sannolikt viktigaste komponenten är utvecklingen av de immunsuppressiva läkemedlen.

Livslång behandling

Efter njurtransplantation behandlas patienterna livet ut (eller så länge transplantatet fungerar) med immunsuppressiva läkemedel, vanligen i en kombination bestående av en kalcineurinhämmare, en proliferationshämmare och oftast även kortikosteroider (Tabell I). Kalcineurinhämmare har varit basen för immunsuppressionen sedan 30 år och dominerar fortfarande. De är säkra och effektiva, men inte helt utan kompromisser. Det finns två alternativ: ciklosporin som kom i början på 1980-talet och takrolimus som kom i slutet av 1990-talet och som i dag är vanligast av de två.

Om vi ser på utvecklingen av immunsuppressiv behandling under olika tidsperioder, kan det vara av intresse att relatera till resultaten. Låt oss se hur utvecklingen har varit vid transplantationsenheten på Skånes universitetssjukhus i Malmö avseende patienter som transplanterats för första gången och med en njure från en avliden donator. Vi exkluderar retransplantation eftersom den ger högre risk och likaså transplantation från levande donator eftersom den ger lägre risk.

Under den första perioden sedan verksamheten startade 1969 och fram till 1982 behandlades patienterna med en kombination av azatioprin och prednisolon, de enda då tillgängliga immunsuppressiva läkemedlen. Fem år efter transplantationen hade 47 procent av patienterna kvar funktion i transplantatet (Figur 1); många hade förlorat sitt transplantat tidigt,

»Med fortsatt noggrann uppföljning av immunsuppressionen, av patientens följsamhet ... kan resultaten förbättras ytterligare framöver.«

under första året. I denna och följande analyser har data censurerats för mortalitet med fungerande transplantat.

Ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus lanseras

År 1982 introducerades ciklosporin, och beslutet baserades på en europeisk randomiserad multicenterstudie [1], som visade att ciklosporin i monoterapi gav 72 procents graftöverlevnad 1 år efter transplantationen jämfört med 52 procent för kombinationen azatioprin och prednisolon. Detta var mycket goda nyheter och innebar ett genomslag för ciklosporin, som då i klinisk praxis kombinerades med azatioprin och prednisolon. I våra data från Malmö verifierades de goda resultaten med 72 procent, men inte bara vid 1 år utan även vid 5 år (Figur 1).

I mitten av 1990-talet introducerades mykofenolatmofetil. Mykofenolatmofetil är en antimetabolit, som företrädesvis verkar på lymfocyterna genom att hämma den primära nysyntesvägen för puriner. Genom tre stora multicenterstudier i USA, Europa och Australien hade dess effektivitet påvisats, och det var framför allt reduktion av akut rejektion som var det viktigaste resultatet [2]. Vi kunde under åren 1996 till 1998 notera liknande minskning av akut rejektion (från 60 procent till 41 procent) och en viss uppgång i 5-årig graftöverlevnad från 72 procent till 78 procent (Figur 1).

Under slutet av 1990-talet introducerades ytterligare en kalcineurinhämmare, nämligen takrolimus. Basen var en internationell randomiserad studie där man jämförde takrolimus och ciklosporin. Man såg där en klar skillnad i frekvensen akut rejektion: 46 procent med ciklosporin och 31 procent med takrolimus [3]. Emellertid gav man stora doser takrolimus, vilket medförde en hel del biverkningar (såsom induk-

SAMMANFATTAT

Dagens goda resultat efter njurtransplantation beror på utvecklingen av effektiv och säker immunsuppression.

Stora framsteg sågs i kliniska studier som introducerade ciklosporin, takrolimus och mykofenolatmofetil under 1980- och 1990-talen. Framstegen bekräftades i klinisk praxis.

Bättre långtidsresultat med färre akuta rejektionsepisoder och längre graftöverlevnad har uppnåtts genom förfinad användning av immunsuppressiva läkemedel.

Immunsuppressiva läkemedel har nu förlorat sina patient och ersätts i stor utsträckning av generika.

Immunsuppressiva läkemedel är inte utbytbara, och transplantationsläkarens ordination måste följas. Personal i sjukvården och på apoteken måste vara medvetna om detta liksom patienterna.

Biverkningar av immunsuppression och komorbiditet efter njurtransplantation inkluderar kardiovaskulär sjukdom, diabetes, infektion och malignitet.

TABELL I. Förteckning över immunsuppressiva läkemedel. Vid transplantationstillfället ges ofta en kortvarig induktionsbehandling. Den vanligaste kombinationen för underhållsbehandling består av en kalcineurinhämmare och en proliferationshämmare med eller utan kortikosteroider. I vissa fall kan ett alternativt läkemedel utgöra ersättning eller tillägg i kombinationen. Behandling av en avstötningsepisod är hög dos kortikosteroid; vid steroidresistens ges ett immunglobulin.

Generiskt namn	Originalpreparat	Generikapreparat
<i>Induktion (vid transplantationstillfället)</i>		
Basiliximab	Simulect	Saknas
<i>Kalcineurinhämmare (underhållsbehandling)</i>		
Ciklosporin	Sandimmun Neoral ¹	Ciklosporin IVAX
Takrolimus	Prograf ²	Tacrolimus Sandoz Tacrolimus Accord
		Tacni
Takrolimus (depåkapsel)	Advagraf	Saknas
<i>Proliferationshämmare (underhållsbehandling)</i>		
Mykofenolatmofetil	CellCept	Mykofenolatmofetil Actavis Mykofenolatmofetil Stada Mycophenolate mofetil Sandoz Mycophenolate mofetil Arrow Mycophenolate mofetil Accord Myfenax Myclausen
Natriummykofenolat	Myfortic	Saknas
Azatioprin	Imurel	Azatioprin Mylan Azathioprin Actavis Azathioprin Orifarm Immunoprin
<i>Kortikosteroider (underhållsbehandling)</i>		
Prednisolon		Prednisolon Pfizer
<i>Alternativa läkemedel (underhållsbehandling)</i>		
Sirolimus	Rapamune	Saknas
Everolimus	Certican	Saknas
Belatacept	Nulojix	Saknas
<i>Rejektionsbehandling (vid eventuell avstötningsepisod)</i>		
Metylprednisolon		Solu-Medrol
Antitymocyttimmunglobulin ³	Thymoglobuline	Saknas

¹ Sandimmun Neoral med annat företag än Novartis (Cross Pharma, Medartuum, Omnia Läkemedel, Orifarm, Parallell Pharma, Paranova, Parx AB, Pharmachim och Qdoxx Pharma) är parallellimporterade originalpreparat.

² Prograf med annat företag än Astellas (Medartuum, Orifarm och Pharmachim) är parallellimporterade originalpreparat.

³ Används ibland även som induktionsbehandling.

tion av diabetes) hos de transplanterade. I våra händer blev kombinationen takrolimus, mykofenolatmofetil och prednisolon en regim som sänkte frekvensen akut rejektion till 32 procent (31 procent i nämnda studie) och ytterligare förbättrade den 5-åriga graftöverlevnaden till 84 procent (Figur 1).

Symphony-studien med lägre doser

Nästa stora kliniska genombrott kom med Symphony-studien [4]. I denna multicenterstudie med 1645 patienter från 83 transplantationsenheter i 15 länder jämfördes de mest aktuella kombinationsbehandlingarna med avsikt att ge lägre doser och därmed begränsa biverkningarna. En viktig sådan är den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus; därför låg fokus i studien på graftfunktionen. Lägre doser kunde ges med motiveringen att patienterna även fick induktionsbehandling (potent immunglobulin under den första tiden efter transplantation): daclizumab, en humaniserad monoklonal antikropp mot interleukin-2-receptorn på T-cellerna. Studien visade att en låg dos takrolimus, monitorerad med dalvärden 3–7 ng/ml och som del i en kombinationsbehandling (med my-

kofenolatmofetil och prednisolon), var den mest framgångsrika regimen.

Med denna behandling har vi i Malmö nu kunnat uppnå 94 procent 5-årig graftöverlevnad (Figur 1). I Symphony-studien påvisades 94 procent graftöverlevnad efter 1 år, och vi har således inte bara kunnat verifiera resultaten utan även förbättrat dem ytterligare.

Denna kombinationsbehandling med takrolimus, mykofenolatmofetil och prednisolon är nu den allra vanligaste både i Sverige och internationellt. I USA får närmare 90 procent av patienterna denna behandling efter njurtransplantation.

En viktig faktor för de förbättrade överlevnadssiffrorna är att akut rejektion har blivit alltmer ovanligt. Under de senaste fyra tidsperioderna med olika behandlingsregimer (Figur 1) har frekvensen akut rejektion i Malmö minskat från 60 procent till 10 procent. En episod med akut rejektion upptäcks med ett förhöjt serumkreatinin och kan vanligtvis behandlas framgångsrikt, men risken finns att skador uppstår i njuren, vilket så småningom kan leda till fibrosutveckling och graftförlust. Initial behandling vid akut rejektion är metylprednisolon 500 mg dagligen i 3 dagar, och i ett fåtal fall, om episoden är steroid-

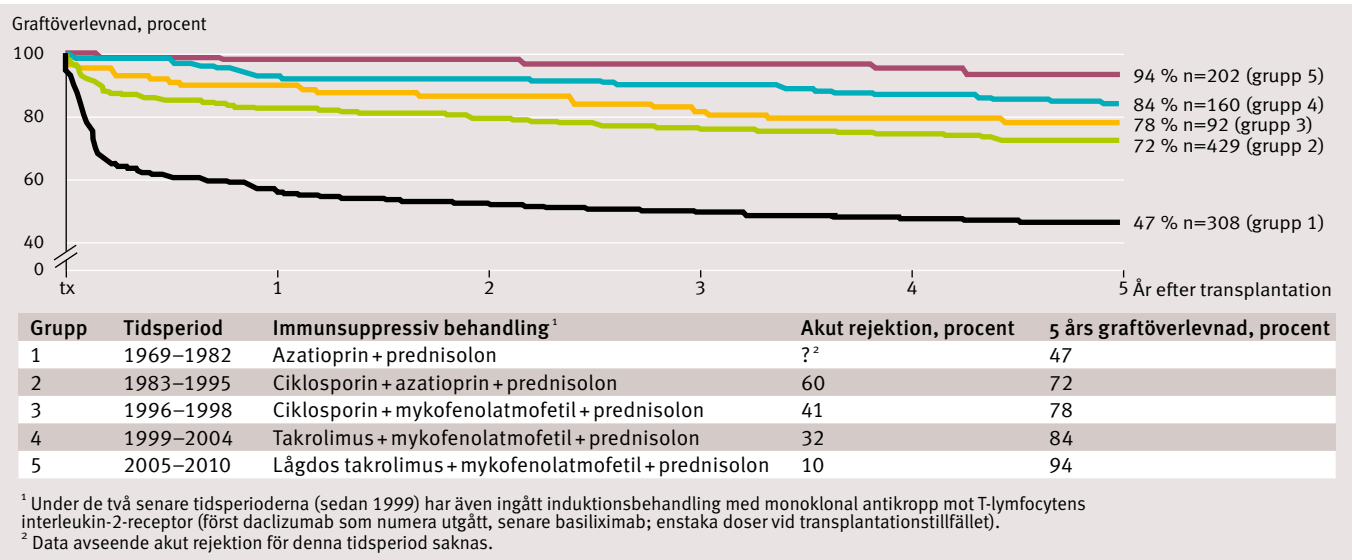
resistent, ges immunglobulin (antikroppar mot humana T-lymfocyter eller subpopulationer av dem) (Tabell I).

Andra alternativ för underhållsbehandling

På senare år har det utvecklats alternativa läkemedel för underhållsbehandling efter njurtransplantation. De viktigaste är de sk mTOR-hämmarna (mTOR; mammalian target of rapamycin): sirolimus och everolimus. Man har under flera år försökt definiera en roll för dessa nya medel i behandlingsstrategierna. Intresset har varit stort, eftersom mTOR-hämmarna till skillnad från kalcineurinhämmarna inte är nefrotoxiska.

En nyligen avslutad stor studie [5], där man jämförde takrolimus plus mykofenolatmofetil med sirolimus plus mykofenolatmofetil, konkluderade dock att den sirolimusbaserade regimen inte medförde några fördelar. Orsaken var framför allt ökad rejektionsfrekvens (31 procent med sirolimus jämfört med 8 procent för takrolimusgruppen). Tidigare har en annan stor studie [6] avvisat hypotesen att ett byte från takrolimus eller ciklosporin till sirolimus skulle vara en fördel.

Således bör dessa alternativ numera övervägas endast hos



Figur 1. Resultaten efter njurtransplantation har förbättrats med förbättrad immunsuppression. Graftöverlevnad (frihet från dialys) upp till 5 år efter njurtransplantation (första gången och med avliden donator) vid transplantationsenheten, Skånes universitetssjukhus, Malmö. Fem olika perioder med olika immunsuppression anges. Censurerad för patientdöd med fungerande graft.

ett mindre antal patienter, tex de med multipla hudcancerar eller Kaposi sarkom (eftersom mTOR-hämmare har påvisats motverka progress av dessa) eller om patienten är i behov av ett ytterligare tillägg i sin kombinationsbehandling.

En helt ny form av immunsuppressiv underhållsbehandling har introducerats det senaste året. Det gäller belatacept, som är ett fusionsprotein med effektiv kostimuleringsblockad, dvs blockad av signal 2 i T-lymfocytens aktivering. Ett flertal multicenterstudier har påvisat en acceptabel grad av immunsuppression med belatacept i kombination med mykofenolatmofetil och steroider [7].

Fördelen med belatacept är framför allt att man kan undvika den nefrotoxiska effekten av kalcineurinhämmarna, vilket ger bättre graftfunktion. En nackdel är att läkemedlet ges endast intravenöst, om än bara 1 gång i månaden. En annan nackdel är att risken för utveckling av lymfoproliferativa tillstånd efter transplantation ökar med belatacept, vilket dock kan undvikas om man behandlar endast patienter som är serologiskt positiva för (har IgG mot) Epstein-Barr-virus (EBV). Incidensen av lymfoproliferativa tillstånd var i nämnda studie 0,74 procent och 8,8 procent hos belataceptbehandlade patienter som var EBV-positiva respektive EBV-negativa.

Graftförlust på lång sikt – kronisk rejektion

Med tiden förlorar en del patienter sin graftfunktion. Många patienter avlider med fungerande transplantat; det är naturligtvis målet – att de ska ha kvar sin transplantatfunktion livet ut. Vår uppgift som ansvariga läkare är att så långt möjligt förhindra förtida död i cancersjukdom, infektion eller kardiovaskulär sjukdom. Men en stor del av patienterna förlorar graftfunktionen i kronisk rejektion. Det innebär en långsamt utvecklad skada i transplantatet på basis av framför allt specifika antikroppar [8], dvs anti-HLA-antikroppar mot donators (njurens) vävnadstyp, sk donatorspecifika antikroppar.

Det innebär att immunsuppressionen har varit otillräcklig. Ett skäl kan vara att antikropsproduktionen inte påverkas tillräckligt av tillgängliga läkemedel. En annan anledning kan vara att patientens följsamhet har varit dålig; ett flertal kliniska studier har påvisat att mellan 15 procent och 55 procent

mer eller mindre ofta glömmer att ta sina mediciner. Mer än hälften (53 procent) av sena rejektionsepisoder beror på dålig följsamhet [9].

En annan studie visade att 5-årig graftöverlevnad var 65 procent hos följsamma och bara 19 procent hos icke-följsamma patienter [10]. Även hos de patienter som nästan alltid är följsamma (tar mykofenolatmofetil korrekt i 81–98 procent av dosstillfällena) ökar risken för graftförlust med 32 procent jämfört med fullständig följsamhet [11]. Det finns nu också starka belägg för att ökad variabilitet i immunsuppressionen (mätt som standarddeviation i uppmätta dalvärden av takrolimus) är associerad med ökad risk för graftförlust [12]. Därför är stabil immunsuppression av mycket stor betydelse.

Mot bakgrund av detta och att de hittills stora förbättringarna av resultaten efter njurtransplantation baserades på förfinad immunsuppression finns en risk att resultaten nu kan försämrats med framväxten av generika.

Generika kan innebära ökad risk

De viktigaste originalpreparaten (takrolimus och mykofenolatmofetil) har nyligen förlorat sina patent och en rad olika generika introduceras; i dag finns tre för takrolimus och sju för mykofenolatmofetil (Tabell I). Patentet för ciklosporin har tidigare utgått. Det finns risk för förväxlingar och oplanerade byten med förändringar i immunsuppressionens stabilitet och effektivitet som följd. Information till patienter, läkare, sjuksköterskor och apotekspersonal är därför av största vikt.

Kravet för registrering av generika är att företaget i liten skala har visat att bioekivalens föreligger mellan originalpreparatet och dess produkt. Man mäter genomsnittligt upptag utan hänsyn till individuella variationer. Dessa studier utförs på en handfull friska frivilliga, oftast unga män. Inga uppgifter krävs avseende patienter som har olika sjukdomar och som samtidigt använder andra läkemedel. Inte heller krävs att bioekivalens är visad för olika åldrar eller för båda könen. Detta trots att skillnader i absorptionsförmåga mellan olika patientgrupper har påvisats för en del preparat.

Klinisk ekvivalens definieras som likvärdig effekt och säkerhet. Den antas föreligga om två produkter innehåller sam-

ma substans och är bioekvivalenta, men krav på kliniska studier föreligger inte. Detta innebär en osäkerhet, eftersom olika formuleringar av samma läkemedel kan ge olika exponering och olika korrelation mellan dalvärden och exponering. Vi ordinerar dosen baserat på dalvärden, vilket därför kan leda till skiftande exponering.

Två generika behöver inte vara bioekvivalenta med varandra även om de har påvisats vara bioekvivalenta med originalet. Det kan vara stor skillnad mellan olika generika, och det blir således särskilt riskfyllt att byta från ett generikum till ett annat. Apotekspersonal liksom personal på sjukhusen är vana vid att generika är »likamedel« och därmed utbytbara. Det stämmer inte när det gäller immunsuppressiva läkemedel. Trots detta har det hänt att patienter blivit övertalade att ta emot ett generikum om originalet (eller ett annat generikum som patienten blivit ordinerad) inte finns till hands. Det får inte förekomma.

Avseende ciklosporin, takrolimus och mykofenolatmofetil ska apoteken expediera det preparat som står på receptet – utbyte får inte ske. Detta gäller oavsett om rutan »Får ej bytas ut« är förkryssad eller inte. Med många nya apoteksbolag innebär det ökade svårigheter att informera personalen.

Om ett generikum ges som en del av den initiala regimen från transplantationstillfället, kan dalvärden monitoreras inom det terapeutiska fönstret. Byte från original till generikum senare efter transplantationstillfället bör endast ske under noggrann kontroll med upprepade koncentrationsbestämningar. Byte mellan olika generika rekommenderas inte.

Inom en transplantationsenhet och dess region bör man ha ett gemensamt beslut och använda original och ett generikum för varje original – för att minimera de praktiska problemen och risken för oplanerade byten eller förväxlingar.

Det är naturligtvis billigare med generiska produkter. Ett byte från tex takrolimus original till ett generikum med en genomsnittlig dosering av 4 mg/dag innebär en besparing på knappt 10 000 kronor/år/patient. Men detta bör relateras till kostnaden vid eventuell grafförlust med en dialyskostnad på minst 750 000 kronor/år/patient. Om en enda patient förlorar sitt graft på grund av missförstånd kring användningen eller bristande effekt av ett tillhandahållt generikum och därför tvingas återgå i dialys, kostar det således mer än vad skiftet till billigare generika för 75 patienter inbringar – merarbetet för sjukvården kring skiften till generika oräknat.

Biverkningar av immunsuppression

Det finns inte så mycket kunskap om biverkningar av immunsuppressiv behandling på riktigt lång sikt. Det beror främst på att kliniska studier under mer än 1–3 år är ytterst

svåra att genomföra. Det är dock väl känt att njurtransplanterade patienter drabbas mer och/eller tidigare än normalbefolkningen av kardiovaskulär sjukdom, diabetes, infektioner och maligniteter. Till viss del kan kardiovaskulär sjukdom utvecklas på basis av riskfaktorer i samband med grundsjukdomen (njursvikt), men även hypertoni, hyperlipidemi och diabetes (nyttillkomna eller sedan tidigare) och eventuell rökning kan vara bidragande orsaker.

Avseende biverkningar på några års sikt efter transplantation har vi betydligt mer data. I Symphony-studien utfördes noggrann uppföljning i 3 år [13]. I den tidigare refererade bästa behandlingsgruppen, dvs patienter som fick takrolimus, mykofenolatmofetil och kortikosteroider, hade 71 procent någon form av infektion under de 3 åren, varav 13 procent under år 2 och 3; vanligast var urinvägsinfektion. Opportunistiska infektioner såsom Candida, cytomegalvirus och herpesvirus (27 procent) var vanligast första året och ovanliga år 2–3 (0,8 procent). Gastrointestinala besvär (såsom diarré) förekom hos totalt 33 procent, varav 7 procent under de senare 2 åren. Hyperlipidemi och anemi var likaså vanligt (totalt 26 procent och 27 procent), men mindre vanligt senare än 1 år efter transplantationen (7 procent och 4 procent). Kardiella händelser (3,2 procent tidigt och 2 procent sent) och nyttillkommen diabetes (2,7 procent första året och 1,4 procent under år 2–3) drabbade patienterna både tidigt och senare [4, 13]. Till morbiditet som inträffar senare hör framför allt maligniteter (1 procent första året och 3 procent under år 2–3).

Resultaten kan förbättras ytterligare

Dagens goda resultat efter njurtransplantation är baserade på utvecklingen av effektiv och säker immunsuppression. Nya läkemedel tillkom framför allt under 1990-talet, och vi har i stora studier lärt oss att förfina användningen av dem. Även om vi måste se till sjukvårdens ekonomi, bör inte ekonomiska argument för generika tillåtas äventyra verksamhetens resultat; det kan visa sig öka kostnaderna.

Med fortsatt noggrann uppföljning av immunsuppressionen, av patientens följsamhet, biverkningar och komorbiditet (såsom hypertoni, hyperlipidemi, diabetes, infektioner, kardiovaskulär sjukdom och maligniteter) samt eventuell utveckling av donatorspecifika antikroppar kan resultaten förbättras ytterligare framöver.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit konsultarvode av Astellas och LifeCycle Pharma, föreläsningsarvode av Astellas och Hoffman-La Roche och har deltagit i en klinisk studie sponsrad av Hoffmann-La Roche.*

REFERENSER

1. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet*. 1983;2(8357):986-9.
2. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation*. 1997;63(1):39-47.
3. Pirsch J, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1997;63(7):977-83.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:2562-75.
5. Flechner S, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:1633-44.
6. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87(2):233-42.
7. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):535-46.
8. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010;90(1):68-74.
9. Morrissey PE, Reinert S, Yango A, et al. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proc*. 2005;37:2044-7.
10. Michelon TF, Piovesan F, Pozza R, et al. Noncompliance as a cause of renal graft loss. *Transplant Proc*. 2002;34(7):2768-70.
11. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2704-11.
12. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manliot C, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant*. 2010;14(8):968-75.
13. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: Observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:1876-85.