

Immunsuppressive legemidler etter transplantasjon

RELIS Fagseminar for farmasøyster 2018

Ingrid Lunde

Master i farmasi, Legemiddelrådgiver RELIS Midt-Norge
Avdeling for Klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital

RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

Organtransplantasjon i media

VG NYHETER
Organkoen: Else (69) ventet på ny nyre i over tre år



VG NYHETER
Ble varslet om få transplantasjoner i desember



VG NYHETER
Rekordmange venter på organasjon:
Venstre vil opprette nytt senter for transplantasjon



VG NYHETER
"Nesten 1 av 3 sier nei til organasjon" Stadig flere trenger transplantasjon
Andreas (26) døde i organko



VG NYHETER
488 transplantasjoner i Norge i fjor:
Elisabeth (27) ga bort pappas organer



RELIS

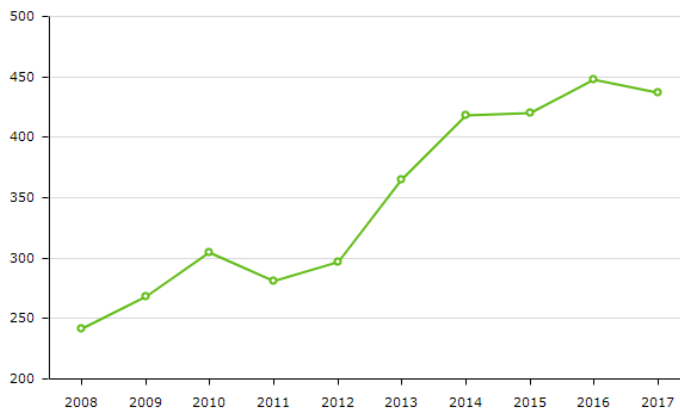
Statistikk (2017)

- 112 gjennomførte donasjoner fra avdød giver
- 77 organtransplantasjoner fra levende giver (en nyre)
- 436 organtransplantasjoner fra avdød giver
- 437 på venteliste for nytt organ (pr. 31.12.2017)
- 21 døde på venteliste (ulike dødsårsaker)
- 78 % JA til donasjon

<https://organdonasjon.no/om-oss/statistikk/>

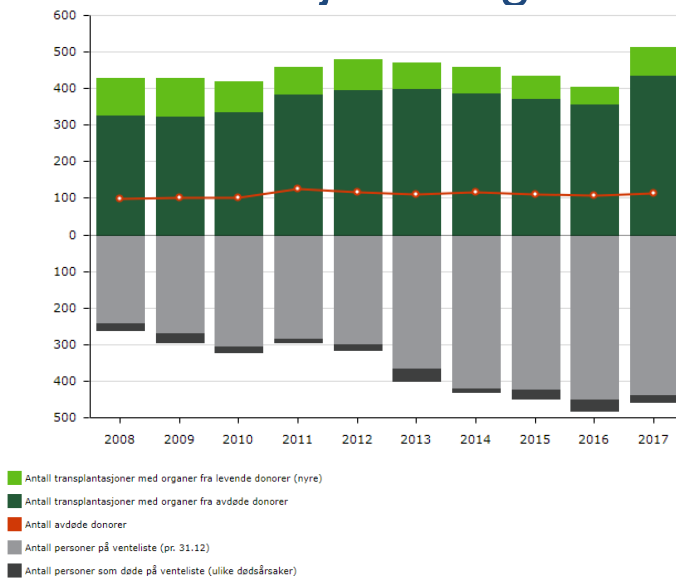
RELIS

Antall pasienter på venteliste per 31.12 - 2008-2017



RELIS

Antall donasjoner og venteliste



RELIS

Farmasøytens rolle

- Økende antall transplanterte lever lenge med sine nye organ
- Flere og flere av disse vil komme i primærapotek å trenge farmasøytens hjelp.
- Får store konsekvenser for pasienten om legemidlet ikke tas i rett dose til rett tid.

RELIS

Immunsuppressive legemidler

- Balansegang mellom bivirkninger og reaksjon av nyren
- Problemer knyttet til livslang immunsuppresjon
 - Bivirkninger
 - Langtidskomplikasjoner
 - Interaksjoner med andre legemidler
 - Betydelig individuell variasjon

RELIS

Immunsuppressive legemidler

Produktnavn	Virkestoff	Forkortelse
Simulect	basiliximab	
Kalsinevrinhemmere		CNI
Sandimmun Neoral	ciklosporin	CsA
Prograf	takrolimus	Tac
Cytostatika		
Cellcept	mykofenolat	MPA
Glukokortikoider		
Prednisolon	prednisolon	
mTOR hemmere		
Rapamune	sirolimus	Sir
Certican	everolimus	Evr

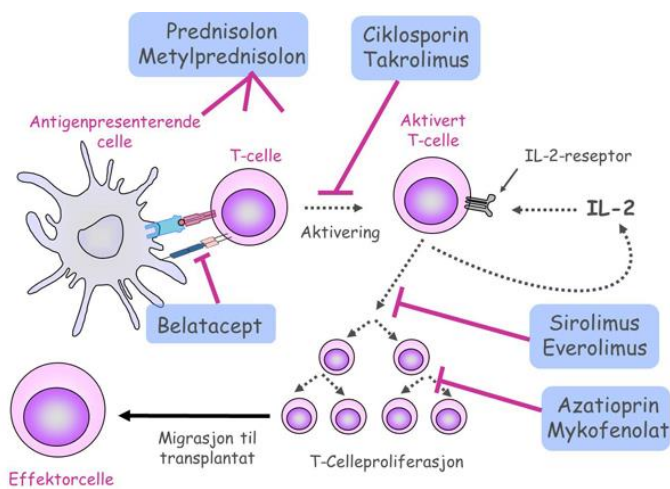
RELIS

Immunsuppressive legemidler

- Kvadrupel behandlingsregime
 1. Basiliximab som induksjonsbehandling
 2. Kalsinevrinhemmer
 - ciklosporin (CsA), takrolimus (Tac)
 - eller mTOR-hemmer
 - Everolimus (Evr), sirolimus (Sir)
 3. Cytostatikum
 - Mykofenolat
 - Azatioprin
 4. Glukokortikoid
 - prednisolon
- Gjerne en rekke andre legemidler for grunnsykdommen(e)

RELIS

Immunsuppressiva sine angrepspunkter

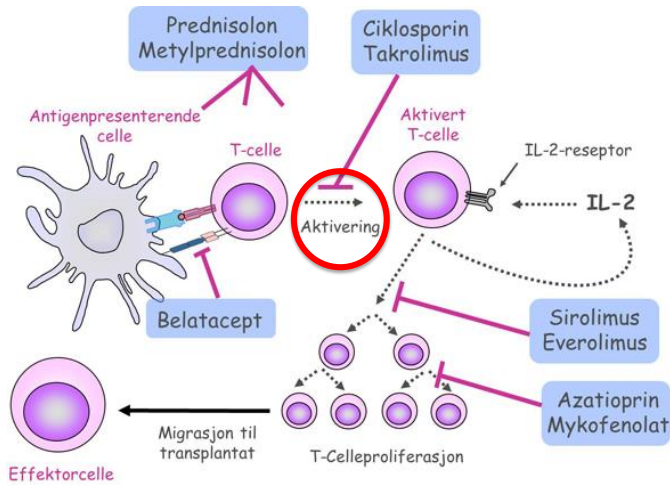


Figur: Vethe NT, Bergan S. Immunsuppresjon ved organtransplantasjon. Indremedisineren 2016; 03.

RELIS

Virkningsmekanisme:

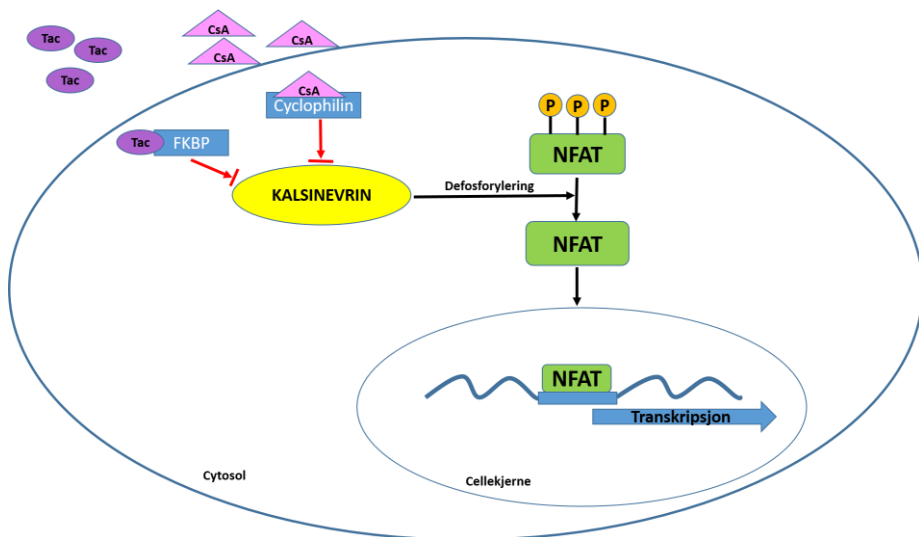
Kalsinevrinhemmere, CsA og Tac



RELIS

Virkningsmekanisme:

Kalsinevrinhemmere, CsA og Tac



RELIS

Kalsinevrinhemmere, CsA og Tac

- Tac førstevalg
- Kun de med nedsatt glukosetoleranse skal ha CsA
- Både Tac og CsA er substrat for P-glykoprotein og omdannes via CYP-enzymmer
- Startdose Tac ut fra genotype på CYP3A5 (2014)
- Videre dosering Tac ut fra konsentrasjonsmålinger
 - Co 3-7ng/ml (dag 0-180) Co 3-5ng/ml etter dag 180

RELIS

Bivirkninger

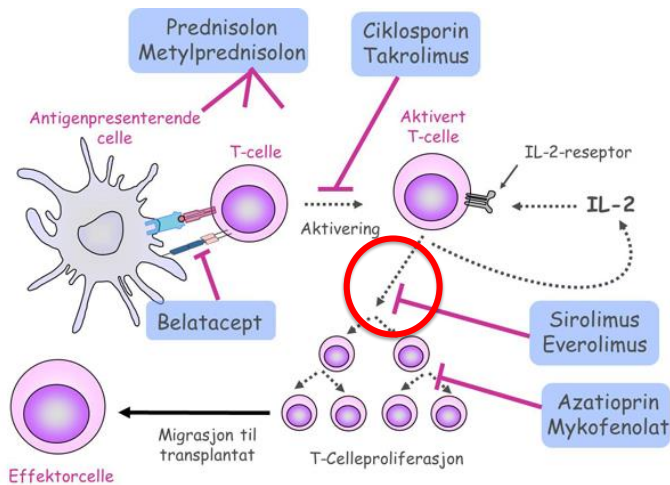
Kalsinevrinhemmere, CsA og Tac

- Nefrotoksisitet, fallende GFR
- Hypertensjon
- Blodlipider
- Infeksjoner
- Maligniteter, hudkreft
- CsA
 - Hirsutisme
 - Tannkjøttthyperplasi
 - Tremor (forsvinner ved fortsatt behandling)
- Tac
 - NODAT
 - Hårtap
 - OBS Tac-konsentrasjon ved diaré

RELIS

Virkningsmekanisme:

mTOR-hemmere, Evr og Sir



RELIS

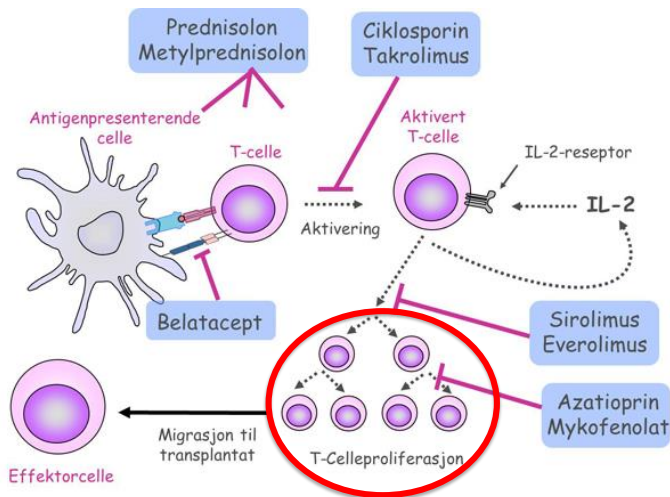
mTOR-hemmere, Evr og Sir

- Hemolytisk uremisk syndrom (HUS)
- Malign sykdom før transplantasjon
 - Etter 7 uker skal pasienten vurderes for switch fra CNI til mTOR med anti-cancer potensiale
- Ved sviktende graftfunksjon/kronisk reaksjon/kronisk allograft nefropati
- Dersom pasienten ikke kan behandles med CNI

RELIS

Virkningsmekanisme:

Cytostatikum, MPA (og AZA)



RELIS

Cytostatikum, MPA

- Foretrukket over AZA pga bedre evne til å forhindre akutte reaksjoner, muligens også forbedret graftoverlevelse og en bedre bivirkningsprofil
- Bivirkninger
 - Benmargsdepresjon (leukopeni og trombocytopeni)
 - Gastrointestinale plager; diaré, kvalme og brekninger
 - Infeksjoner
 - Sirkulasjonsforandringer
- OBS! Teratogent, kontraindisert ved graviditet

RELIS

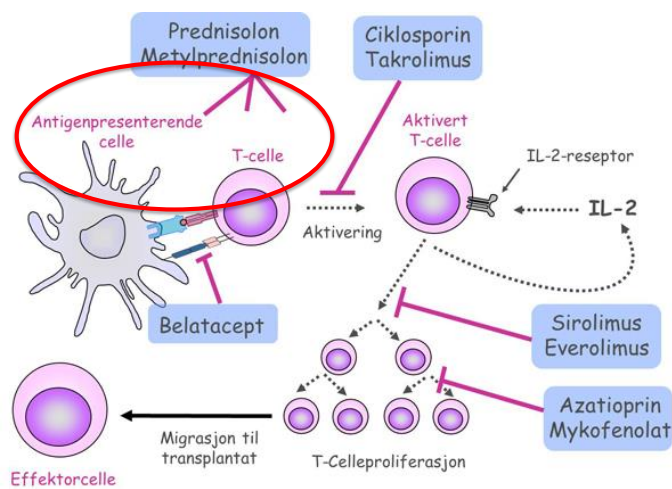
Cytostatikum, AZA

- I stor grad erstattet av MPA
- Brukes som alternativ til MPA hos kvinner som planlegger graviditet og i andre situasjoner hvor MPA ikke er ønskelig
- Bivirkninger:
 - Benmargsdepresjon
 - Gastrointestinale bivirkninger
 - Infeksjoner
 - Malginitet (hud)
 - Sjeldne med alvorlige, pankreatitt og toksisk hepatitt med transaminaseøkning

RELIS

Virkningsmekanisme:

Glukokortikoider



RELIS

Glukokortikoider

- Svært sammensatt virkning på immunresponsen
 - Hemmer transkripsjon av proinflammatoriske proteiner
 - Induserer transkripsjon av antiinflammatoriske proteiner
 - I tillegg noen ikke-genomiske effekter
- **Fører samlet til en antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt**
- Bivirkninger
 - Velkjente → gjort mye for å minimalisere eller eliminerer bruken i transplantasjonssammenheng.
 - Bruken etter transplantasjon omdiskutert

RELIS

Kvadruppel behandlingsregime

1. Basiliximab som induksjonsbehandling
2. Kalsinevrinhemmer
 - ciklosporin (CsA), takrolimus (Tac)eller mTOR-hemmer
 - Everolimus (Evr), sirolimus (Sir)
3. Cytostatikum
 - Mykofenolat
 - Azatrioprin
4. Glukokortikoid
 - prednisolon

RELIS

Komorbiditet og andre legemidler

- Antihypertensiva
- Diuretika
- Antikoagulasjon
- Profylakse infeksjoner
- Ulcus-profylakse

- Laxantia
- Smertelindring
- Væske og ernæring

RELIS

Potensielle interaksjoner

- Legemidler som øker konsentrasjonen av Tac eller CsA ved å hemme metabolismen
 - Kalsiumkanalblokkere– verapamil, diltiazem, og amlodipin
 - Antifungale midler– ketokonazol og flukonazol
 - Antibiotika – erytromycin og claritromycin
 - Grapefruktjus
- Legemidler som gir redusert konsentrasjon av Tac eller CsA ved å indusere metabolismen
 - Antiepileptika – barbiturater, phenytoin, og karbamazepin
 - Antituberkulose midler– isoniazid og rifampin

RELIS



Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

RELIS