

Expertgruppsutlåtande

Senast uppdaterat 2024-12-17 (ursprungligen publicerat 2008-12-22)

Riktlinjer för immunsuppression vid njurtransplantation

Sammanfattning av bästa tillgängliga evidens för val av immunsuppression vid njurtransplantation (innefattande perioden 2003-01-01 till 2024-07-22)

De flesta studier rörande immunsuppression vid njurtransplantation fokuserar på korttidsresultat. Möjligheten till slutsatser rörande långtidsresultat, baserat på studier där utvärdering skett efter något enstaka år är naturligtvis begränsad.

Vidare så är signifikanta skillnader i de mest intressanta variablerna patientöverlevnad, transplantatöverlevnad och njurfunktion ovanligt under en sådan relativt kort uppföljning. Detta har medfört att utvärderingen i många kliniska studier av olika immunsuppressiva läkemedel och protokoll istället har kommit att fokuseras på förmodade prognostiska markörer (så kallade surrogatmarkörer) för långtidsöverlevnad, ex. akut rejektion och transplantatöverlevnad vid sex månader eller ett år.

Det är tydligt visat att akut rejektion är betydelsefullt för transplantatfunktionen och överlevnaden på kort sikt, om detta samband gäller även för resultatet på lång sikt är ofullständigt klarlagt. Det är inte säkert att ett minskat antal akuta rejektioner leder till förbättrad graftöverlevnad på lång sikt för alla njurtransplanterade. Data från stora studier visar istället att den successivt minskande förekomsten av akuta rejektioner ännu inte har kunnat korreleras till en motsvarande förbättring av långtidsresultaten [1, 2].

Det definitiva svaret på vilken immunsuppression som är bästa val vid njurtransplantation kommer därför inte att vara tillgängligt förrän en verklig utvärdering av reella långtidsparametrar har kunnat genomföras. Denna situation har varit i allt väsentligt oförändrad sedan många år.

Allmän bakgrund

Trots att resultaten med dialys förbättrats successivt så är det klart visat att en lyckad njurtransplantation oftast är den bästa behandlingen för patienter med irreversibel njursvikt. De bästa resultaten ses vid njurtransplantation från levande donator (LD). Njurtransplantation från avliden donator kan ske från hjärndöda donatorer (DBD) eller donatorer som avlidit efter cirkulationsstillestånd (DCD).

Njurtransplantation (njurfunktionsmässigt) medför en längre förväntad överlevnad, ger en bättre hälsorelaterad livskvalitet och många patienter kan återgå till arbete, studier och normal livsföring. Det är klart visat att även äldre patienter kan transplanteras med gott resultat. Antalet njurtransplantationer har ökat successivt under de senaste 10 åren och 2023 utfördes 523 njurtransplantationer i Sverige (Svenskt Transplantationsregister 2024).

Njurtransplantationskandidater är förvisso en noggrant selekterad subpopulation av patienter med terminal njursvikt (till exempel så är de yngre, friskare), överlevnaden efter njurtransplantation är också bättre jämfört med de dialyspatienter som står på väntelista för njurtransplantation, men detta förklarar inte hela den observerade skillnaden i långtidsöverlevnad.

Dock, på kort sikt är överlevnaden för patienter som njurtransplanteras sämre jämfört med kontroller och kvarstår förhöjd (cirka tre gånger ökad mortalitet) under cirka 100 dagar postoperativt. Därefter avtar mortaliteten och är efter cirka 250 dagar lika i de två grupperna.

Varför patienter som njurtransplanteras lever längre jämfört med patienter i dialys är i dagsläget inte helt säkerställt men mycket talar för att en stor del av skillnaden förklaras av en minskad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Vidare så är njurtransplantation, trots en hög initial kostnad, den på lång sikt samhällsekonomiskt mest fördelaktiga behandlingen jämfört med dialys som är både dyrare och mer resurskrävande. Utgångspunkten bör därför vara att njurtransplantation ska övervägas för alla patienter med irreversibel njursvikt.

Efter njurtransplantation måste immunsuppression ges för att undvika avstötning av den transplanterade njuren. De immunsuppressiva medel som användes i kliniskt bruk idag hämmar framför allt immunförsvarets T celler, vilka orsakar allogen rejektion. Då antalet immuniserade patienter på väntelistorna ökat, och då anti-HLA antikroppar (DSA) under senaste åren tillskrivits en allt större betydelse för såväl akut som kronisk avstötning efter njurtransplantation, så har läkemedel som hämmar det humoral immunförsvaret fått en allt större användning.

I de vanligast förekommande immunsuppressiva protokollen ingår oftast en kalcineurinhämmare (cyklosporin A, takrolimus), ett antiproliferativt läkemedel (azatioprin, mykofenolatmofetil) och kortison (prednisolon). Behovet av immunsuppression varierar mellan olika individer, det går tyvärr inte i det enskilda fallet att säkert förutse detta behov.

Generellt har dock yngre individer ett större behov av immunsuppression jämfört med äldre. Vidare har immuniserade patienter, och patienter som förlorat ett tidigare transplantat av immunologiska orsaker, ofta ett större behov av immunhämning. Dessutom varierar behovet av immunsuppression med tiden på så sätt att behovet är störst tidigt postoperativt och därefter minskar successivt vilket medför att en mer kraftfull immunsuppressiv behandling måste ges. Detta uppnås vanligen med höga doser av de immunsuppressiva läkemedlen alternativt med så kallad induktionsbehandling med en mono- eller polyklonal antikroppspreparation riktad mot T-lymfocyter.

Förutom transplantatförlust orsakad av patientförlust (det vill säga patient avliden med fungerande njurtransplantat) så är den vanligaste orsaken till transplantatförlust så kallad kronisk njurtransplantatsdysfunktion eller kronisk transplantatnefropati. Detta är ett ofullständigt definierat tillstånd som karakteriseras av en successivt avtagande njurfunktion, proteinuri, hypertension och typisk histopatologi med interstitiell fibros och tubulär atrofi (IF/TA). Immunologiska riskfaktorer inkluderar HLA mismatch, akut rejektion, donatorsspecifika anti-HLA antikroppar och suboptimal immunsuppression (inkl. bristande följsamhet till läkemedelsbehandlingen, ”adherence/compliance”).

Viktiga icke-immunologiska riskfaktorer utgörs av donatorskarakteristika, fördröjd funktionsstart, recipientkarakteristika, hypertension och hyperlipidemi. Möjligen ökar också den nefrotoxicitet, som ibland uppkommer som en biverkan till den immunsuppressiva behandlingen, risken för kronisk njurtransplantatdysfunktion.

Under de senaste åren, och som en konsekvens av förbättrade diagnostiska metoder (så kallade singel-antigenmetoder, till exempel Luminex) samt nya behandlingsmetoder, har betydelsen av donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (DSA) för såväl akut rejektion som kronisk njurtransplantatsdysfunktion uppvärderats. Enligt vissa bedömare är DSA den mest betydelsefulla riskfaktorn för försämrade långtids transplantatöverlevnad. Då en majoritet av de som väntar på en njure från en avliden donator, och en icke obetydlig andel av de som utreds för transplantation med levande donator, är immuniserade mot HLA så är förekomsten av preformerade DSA av stor praktisk betydelse. Immuniserande orsak är vanligen tidigare transplantation, graviditet eller blodtransfusion. Dessutom, *de novo* DSA uppkommer postoperativt hos 20–30 procent av icke-immuniserade patienter som genomgår njurtransplantation. Att undvika transplantation mot DSA, och uppkomst av nya DSA postoperativt, är sannolikt betydelsefullt för långtidsresultatet.

Akut avstötning i någon form uppkommer efter 15–20% av alla njurtransplantationer. Hyperakut rejektion (minuter till dagar) som orsakas av höga nivåer av preformerade DSA ska normalt inte uppkomma vid negativa preoperativa korstetster. Akut antikroppsmedierad rejektion (AMR) orsakas också av DSA, preformerade eller *de novo*, och uppkommer hos 5–7 procent av alla njurtransplanterade. Bland HLA-immuniserade patienter är AMR betydligt vanligare och ses i olika material hos 20–55 procent av de immuniserade recipienterna. Tidig AMR ses oftast hos patienter med preformerade DSA.

Transplantatöverlevnaden har visats vara sämre för recipienter med preformerade DSA jämfört med både HLA-immuniserade patienter utan DSA och icke immuniserade. Högsta historiska DSA-nivå (uttryckt som ”mean fluorescence intensity”, MFI) är ofta en starkare prognostisk markör jämfört med aktuell eller senaste DSA-nivå. Exakt vilken nivå av DSA som är skadlig är inte känt. Antalet DSA, och den sammanlagda MFI-nivån, påverkar sannolikt risken. Andra studier har visat att *de novo* DSA eventuellt medför sämre prognos jämfört med preformerade DSA och att nivåerna av DSA samt C4d-status i biopsimaterial

fluktuerar över tid. Huruvida DSA också är en riskfaktor för försämrad patientöverlevnad är ofullständigt utrett, resultat från olika studier är motsägelsefulla.

Förekomsten av C4d i biopsimaterial korrelerar starkt till akut antikroppsmedierad avstötning (AMR) (upp till 95 % C4d-positivitet) medan kopplingen till antikroppsmedierad kronisk transplantatnefropati är mer osäker. AMR utan samtidig positivitet för C4d förekommer dock ibland. Det är klart visat att akut AMR är förknippat med försämrad transplantatöverlevnad samt till ökad förekomst av kronisk transplantatnefropati och transplantatarterioskleros.

Kronisk antikroppsmedierad transplantatnefropati uppträder månader till år efter transplantation och är en betydligt mer heterogen entitet i jämförelse med den akuta rejektionen. Gemensamt för både akut antikroppsmedierad rejektion och kronisk antikroppsmedierad transplantatnefropati är att relevanta RCT fortfarande är få till antalet och att ytterligare mekanistiska studier bör genomföras för att öka kunskap och förståelse kring utlösande, bakomliggande faktorer samt att förbättra möjligheterna till behandling.

Flera olika desensitiseringsprotokoll avsedda att minska eller helt avlägsna DSA, strategier för DSA monitorering samt behandlingsmetoder vid AMR har under de senaste åren utvärderats i kliniska studier. En svårighet i dessa studier har varit de inhomogena patientgrupperna samt det samtidiga användandet av ett stort antal olika, potenta immunhämmande läkemedel (inkl. monoklonala antikroppar). Kostnaderna för dessa nya metoder, protokoll och läkemedel är ofta mycket stora varför noggrann och kritisk utvärdering av effekter och patientnytta är nödvändig. Noterbart är också att 45–80% av patienterna med DSA inte får någon akut AMR och att det inte på något sätt är visat att en transplantation till en patient med DSA är ett sämre alternativ jämfört med fortsatt, långvarig dialys.

Då syftet med den immunsuppressiva behandlingen är att optimera både transplantat och patientöverlevnad så måste, vid val av lämpligt immunsuppressivt protokoll, hänsyn tas till både risken för rejektion och risken för biverkningar.

Risken för kardiovaskulära komplikationer efter njurtransplantation är väl känd. Dyslipidemi är vanligt vid kronisk njursvikt och vissa immunsuppressiva läkemedel kan ha en ogynnsam effekt på blodfetsprofilen. Hypertension och viktuppgång är andra möjliga biverkningar till vissa immunsuppressiva läkemedel. Även uppkomsten av de-novo diabetes är en möjlig komplikation till den immunhämmande behandlingen, så kallad transplantationsorsakad diabetes ("new onset of diabetes after transplantation", NODAT) eller post-transplantationsdiabetes. Nefrotoxicitet är en speciellt besvärande biverkan till en del immunsuppressiva protokoll och ökar möjligen också risken att utveckla kronisk njurtransplantatsdysfunktion.

En orsak till kroniska förändringar i den transplanterade njuren samt försämrad njurfunktion och som under de senaste 10–15 åren fått en ökad uppmärksamhet, är infektion med BK-virus (BK) medförande BK-virus associerad nefropati (BKVAN). Förekomsten av BKVAN är fortfarande osäker men kliniska studier

anger att 4–5 procent av alla njurtransplanterade patienter drabbas. Ett år efter diagnos så har 10–30 procent av dessa patienter förlorat sitt njurtransplantat på grund av BKVAN. Infektionen ger sannolikt kliniska symptom först sent i förloppet och då njurskadan hunnit bli irreversibel. En ökad förekomst av BKVAN har noterats under de senaste åren och kan troligen förknippas med användandet av nya mer potenta immunsuppressiva protokoll (det vill säga mer immunhämmande recipienter) men sannolikt även med en ökad vaksamhet samt förbättrad diagnostik. Olika immunsuppressiva protokoll har visats medföra ökad risk för BKVAN, data är dock relativt osäkra. Mest sannolikt är det den sammanlagda graden av immunhämning som är betydelsefull vilket också återspeglas i det faktum att en majoritet av alla BK-virusinfektioner diagnosticeras inom tolv månader efter njurtransplantation då den immunsuppressiva behandlingen är som mest intensiv.

I flera kliniska läkemedelsstudier har man kunnat observera en lägre förekomst av virusinfektioner (CMV och BK) hos patienter som behandlats med mTOR-hämmare, dessa läkemedel har även en effekt mot virus *in vitro*.

Risken för cancer är generellt förhöjd efter njurtransplantation men för många cancerformer är riskökningen endast liten. För de cancerformer som är associerade till virusinfektion är dock risken påtagligt ökad, detta gäller främst hudcancer, lymfom och cervixcancer. Hudcancer är den vanligaste formen av malignitet hos organtransplanterade. Den övervägande delen (95 %) utgörs av så kallad "non-melanoma skin cancer" (NMSC), framför allt basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC). Basaliom (Mb Bowen) kan vara ett förstadium till BCC och bör därför följas upp. Organtransplanterade har upp till 100 gånger ökad risk att utveckla potentiellt livshotande kutan SCC. Hos organtransplanterade blir hudtumörerna ofta fler, växer snabbare och har ökad risk för metastasering. Överlevnaden vid spridd sjukdom är sämre hos organtransplanterade och metastaserad SCC är en av de vanligaste dödsorsakerna hos njurtransplanterade i vissa länder. Hos organtransplanterade är fördelningen SCC:BCC = 4:1, det vill säga omvänt förhållande jämfört med förekomsten hos icke immunsupprimerad individ. Samtidigt har studier påvisat en anti-tumöreffekt av så kallade mTOR-hämmare som används som immunsuppressivt läkemedel efter organtransplantation. Möjlighet finns därför att uppnå både immunhämning och hämning av tumörtillväxt. Alla immunsupprimerade patienter bör erbjudas deltagande i förekommande screeningprogram och huden bör inspekteras regelbundet. Hur den immunsupprimerande behandlingen ska hanteras och eventuellt modifieras vid malignitet är inte säkert klarlagt. Data från studier visar dock att protokoll som inkluderar mTOR-hämmare kan vara av värde för patienter med malignitet efter transplantation.

Sammanfattningsvis så är den allmänna uppfattningen att valet av immunsuppressivt protokoll är betydelsefullt för både korttids- och långtidsresultatet vid njurtransplantation.

I Sverige och Skandinavien så föreligger idag endast mindre skillnader mellan olika centra i handläggningen av den immunsuppressiva behandlingen vid

njurtransplantation. Om dessa relativt små skillnader är av betydelse för resultatet är inte känt.

Resultatet vid njurtransplantation på tre av landets transplantationsenheter jämfördes retrospektivt 2009 [3] och visade dels att resultaten vid njurtransplantation förbättrats påtagligt sedan 1991 och att det efter 1999 inte förelåg några skillnader i resultat mellan deltagande centra. Dessa jämförelser har sedan, i samverkan mellan alla transplantationsenheter i landet och Svenskt Njurregister (SNR), upprepats regelbundet. Slutsatsen är i allt väsentligt den samma, resultaten är mycket goda både på kort och lång sikt jämfört med internationella data och det föreligger inte några signifikanta skillnader mellan de olika enheterna i Sverige eller Skandinavien (opublicerade data). Dock, jämförelserna inkluderade inte några uppgifter om den immunhämmande behandlingen.

Att söka underlag till evidensbaserade råd för val av immunsuppression vid njurtransplantation är svårt, tidskrävande och komplicerat. Utbudet av tillgänglig information är mycket omfattande och att inkludera allt som publicerats är inte praktiskt genomförbart. Ett uppenbart ”problem” är också de successivt förbättrade kliniska resultaten, en 1-års transplantatöverlevnad >95 procent är idag inte ovanligt. De förväntade relativa skillnaderna mellan olika immunsuppressiva protokoll har därför minskat. Antalet patienter som då måste studeras för att på ett säkert sätt kunna påvisa eventuella små skillnader i långtidsresultat är så pass stort att enbart komplicerade, långvariga och dyrbara internationella multicenterstudier är aktuella. Denna typ av kliniska studier är tyvärr ovanliga. Dessutom har snäva inklusionkriterier inneburit att vissa i klinisk vardag vanligt förekommande patientkategorier exkluderats vilket minskat studiernas betydelse och resultatens generaliserbarhet. Utgångna patent och introduktionen av generiska läkemedel kan också ha påverkat läkemedelsbolagens intresse och möjligheter genomföra stora och långa kliniska studier. Möjligheten till riktiga slutsatser rörande långtidsresultat, baserat på studier av ett mindre antal selekterade patienter med utvärdering efter sex månader eller ett år, är naturligtvis begränsad. Vidare så är signifikanta skillnader i de mest betydelsefulla variablerna - patientöverlevnad, transplantatöverlevnad och njurfunktion ovanligt under en sådan relativt kort uppföljning. Detta har medfört att utvärderingen i många kliniska studier av olika immunsuppressiva läkemedel och protokoll i stället har kommit att fokuseras på förmodat betydelsefulla prognostiska markörer (så kallade surrogatmarkörer) för långtidsöverlevnad, vanligast förekommande har varit akut rejektion (BPAR) och njurfunktion (eGFR) vid sex och tolv månader. Mot denna bakgrund har under de senaste åren endast ett fåtal helt nya immunhämmande läkemedel introducerats i kliniskt bruk. Ett undantag är ett antal nya läkemedel och monoklonala antikroppar som provats för desensitisering och för behandling mot AMR. Många av dessa nya terapier och protokoll är ännu ofullständigt studerade.

Antalet fristående, obundna organisationer som genomför egna utvärderingar (ex metaanalyser) och sammanställningar av tillgängliga data från kliniska studier förefaller ha minskat successivt vilket troligen är negativt för möjligheten att hitta bra och oberoende underlag (evidens) till rekommendationer eller riktlinjer.

Det är tydligt visat att akut rejektion är betydelsefullt för transplantatfunktionen och överlevnaden på kort sikt, om detta samband gäller även för resultatet på lång sikt är fortfarande ofullständigt klarlagt. Det är inte helt säkert visat att ett minskat antal akuta rejektioner leder till en motsvarande förbättring av graftöverlevnaden på lång sikt för alla njurtransplanterade. Data från stora studier visar i stället att den successivt minskande förekomsten av akuta rejektioner ännu inte har kunnat korreleras till en direkt motsvarande förbättring av långtidsresultaten [1, 2]. Betydelsen av olika former av kronisk avstötning, ex kronisk aktiv antikroppsmedierad rejektion och kronisk aktiv T-cellsmedierad rejektion, har uppvärderats under de senaste 10 åren. Här behövs fler studier för att klarlägga mekanismer och samband samt fortsatt utveckling och utvärdering av nya läkemedel och metoder som kan motverka dessa immunologiska processer.

Effekten av den immunhämmande läkemedelsbehandlingen efter njurtransplantation påverkas också av hur väl patienterna följer de givna ordinationerna (s.k. följsamhet till läkemedelsbehandlingen, även ”adherence/compliance”). Detta är ett komplext begrepp som påverkas av många olika patientspecifika faktorer såsom ålder, språkkunskaper, utbildningsnivå, socioekonomisk situation, men effekten och ev. biverkningar av läkemedelsbehandlingen kan också vara betydelsefull. Kliniska studier har visat att resultaten efter njurtransplantation är sämre för patienter med bristande följsamhet till läkemedelsbehandlingen och att dessa patienter i större utsträckning drabbas av rejektion samt utvecklar *de novo* DSA. Sannolikt kan metoder som förbättrar följsamheten till läkemedelsbehandlingen vara viktiga för att förbättra resultaten efter njurtransplantation men även kostnadseffektiva. Valet av immunsuppressivt behandlingsprotokoll kan påverka patienternas följsamhet och nya läkemedel bör därför utvärderas även utifrån denna aspekt. Nya lösningar och produkter, baserade på uppkopplad internetbaserad teknik (ex mobila applikationer) har blivit allt vanligare i kliniskt bruk. Betydelsen av interventioner aför att förbättra följsamheten till den immunsupprimerande behandlingen har utvärderats i en metaanalys (40 studier, n=3896) vilket även innefattade patienter <18 år (barn, ungdomar) Mellon L, Doyle F, Hickey A, Ward KD, de Freitas DG, McCormick PA, O'Connell O, Conlon P. Interventions for increasing immunosuppressant medication adherence in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 9). Inga säkra slutsatser kunde dras av denna analys, främst beroende på stor metodologisk heterogenitet bland inkluderade studier och att studierna ofta inkluderade patientens egen bedömning av följsamheten. Man kunde inte se några säkra effekter på ex patient och graftöverlevnad, BPAR, återinläggningar, livskvalitet (HRQoL) eller farmakologiska nivåer av immunhämmande läkemedel.

Organdonation efter cirkulationsstillestånd (”donation after circulatory arrest”, DCD) har nyligen införts i Sverige och Skandinavien, detta som komplement till donation efter hjärndöd (”donation after brain death”, DBD) och detta har sannolikt medfört en ökning av antalet organ för transplantation (och i synnerhet i Stockholmsregionen). Om njurtransplantation från DCD-donatorer kräver förändrad immunsuppression är inte känt och behöver därför studeras. Under de senaste åren har nya organpreservationstekniker införts i kliniskt bruk, ex kall maskinperfusion (”hypothermic machine perfusion”, HMP) och normoterm

regional perfusion ("normothermic regional perfusion", NRP). Om detta förändrar behovet av immunsuppression är inte heller studerat eller känt. De nya preservationsteknikerna ger även en möjlighet att prova olika typer av pre-operativ immunmodulerande behandling av organen *in vitro* vilket ev. kan minska behovet av immunsuppression postoperativt. Utvecklandet av nya organpreservationstekniker bedrivs i dagsläget (2024) minst lika intensivt som utvecklandet av nya immunhämmande läkemedel.

En konsekvens av återinförandet av njurtransplantation från DCD är en ökad förekomst av ischemiorsakad s.k. fördröjd funktionsstart ("delayed graft function", DGF), detta definieras vanligen som ett övergående behov av dialys i den tidiga postoperativa fasen. Det finns idag inga säkra evidens eller riktlinjer för hur den immunsuppressiva behandlinegn ska hanteras vid DGF. Samtidigt som det är särskilt betydelsefullt att upprätthålla tillräcklig immunhämning vid DGF (njuren blir då extra svår att monitorera och det är svårare att upptäcka och diagnosticera akut rejektion) bör läkemedelsorsakad nefrotoxicitet (av ex CNI)=minimeras.

Det är fortfarande till viss del oklart om de nya immunsuppressiva protokoll som introducerats under senare år verkligen är mer specifika och effektiva på lång sikt, och inte enbart mer potenta (mer immunhämmande). Det kan inte heller säkert uteslutas att nya immunsuppressiva protokoll, som i princip alla effektivt förebygger uppkomsten av akuta rejektioner och därmed förbättrar korttidsresultaten, samtidigt försämrar patientöverlevnaden på lång sikt beroende på en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer, infektioner, diabetes och malignitet.

En förhoppning inför framtiden är att nya immunhämmande läkemedel med god effekt på AMR och andra antikroppsmedierade immunologiska processer efter njurtransplantation kan förbättra långtidsresultaten, minska förekomsten av antikroppsmedierad kronisk allograftnefropati samt göra det möjligt att transplantera också immuniserade patienter med höga nivåer av anti-HLA antikroppar. Detta måste dock visas övertygande i väl genomförda kliniska långtidsstudier vilket till viss del ännu saknas.

Metodologi

Målsättning

Genomgång och beskrivning av bästa tillgängliga evidens för val av immunsuppression vid njurtransplantation.

Klinisk, patientrelaterad frågeställning

Vilken immunsuppression ger bäst patient- och transplantatöverlevnad samt bäst njurfunktion på kort och på lång sikt efter njurtransplantation?

Specifika jämförelser och analyser:

- A. Vilken calcineurinhämmare?
 - a. takrolimus eller cyklosporin A?
- B. Vilken antimetabolit?

- a. Mykofenolat mofetil eller azatioprin?
- C. Kortisonsparande och kortisonfria protokoll?
- D. mTOR-hämmare?
 - a. everolimus och sirolimus
- E. Induktionsbehandling?
 - a. anti-IL2 receptor antagonisterna och antilymfocyt antikroppar
 - b. Andra läkemedel för induktionsbehandling
 - i. Rituximab
- F. Kalcineurinsparande och kalcineurinfria protokoll?
- G. Immunsuppression vid kronisk transplantdysfunktion, kronisk aktiv antikroppsmedierad eller T-cellsmedierad rejektion samt vid upphörd njurtransplantatfunktion?
- H. Andra immunsuppressiva läkemedel och behandlingsprotokoll
 - a. Belatacept
 - b. Alemtuzumab
 - c. Alefacept
 - d. Rituximab
 - e. Tofacitinib
- I. Läkemedel och behandlingsprotokoll med effekt på antikroppsmedierad immunitet (ex. AMR) inklusive donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (DSA)
 - a. Imlifidas
 - b. Andra läkemedel med effekt på antikroppsmedierad immunitet och DSA
- J. Generiska läkemedel?
 - a. Takrolimus
 - b. Mykofenolat mofetil
- K. Takrolimus som tas oralt en gång dagligen (“extended-release tacrolimus”, ER-TAC)
- L. Immunsuppression vid BK-virusinfektion?

Strategi för sökande efter bästa tillgängliga evidens i form av relevanta, kliniskt inriktade publikationer i olika databaser

Hittills har 5 analyser genomförts:

2008: Genomgång av de senaste fem åren (2003–2007)

2013: Uppdatering rörande de senaste fem åren (2008–2012)

2016: Uppdatering rörande de senaste tre åren (2013–2015)

2019: Uppdatering rörande de senaste tre åren (2016-2018-08-31)

2024: Uppdatering rörande de senaste sex åren (2018-09-01- 2024-07-22)

Sökandet efter underlag för evidensbaserade rekommendationer har huvudsakligen genomförts i fem steg enligt nedan.

Steg 1: Systematiska översikter

- Cochrane Library (databaserna *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [Cochrane Central Register of Controlled Trials](#) (CENTRAL), och *Cochrane Clinical Answers* (CCA). Cochrane Library (ISSN 1465–1858) vilka innehåller högkvalitativa, oberoende medicinska sammanställningar och metaanalyser (<https://www.cochrane.org>)

(2 nya översikter för ”transplantation and immunosuppression” vid senaste uppdateringen 2024)

- NHS TRIP database (Free version) (sökmotor för databaser med evidensbaserad medicinsk information) (<https://www.tripdatabase.com>)

(63 nya publikationer vid sökning på ”renal transplantation and immunosuppression” i ”systematic reviews” eller ”controlled trials” vid senaste uppdateringen 2024)

- Peter Morris Centre for Evidence in Transplantation, Transplantation Library Trial Watch i samarbete mellan Royal College of Surgeons i England och European Society of Transplantation (ESOT). Tillhandahåller databas med, och analyser av, evidensbaserad information om organtransplantation (www.transplantevidence.com)

(3 nya publikationer vid senaste uppdateringen 2024)

Steg 2: Kliniska behandlingsguider

- BMJ Clinical Evidence
(databasen nedlagd vid senaste uppdateringen 2024)
- EBM Guidelines (BMJ)
(inga nya publikationer vid senaste uppdateringen 2024)

Steg 3: Internationella och nationella vårdprogram, rekommendationer och riktlinjer

- National Guideline Clearinghouse (US Department of Health & Services)
 - *Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. Comparative Effectiveness Review No. 166. AHRQ Publication No. 15(16)-EHC039-EF, March 2016*
(databasen nedlagd vid senaste uppdateringen 2024)
- National institute for Health and Clinical excellence (NHS NICE database)
 - *Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults. Technology appraisal guidance published: 11 October 2017*
(<https://www.nice.org.uk/guidance/ta481>)

- *Imlifidase for desensitisation treatment before kidney transplant in people with chronic kidney disease. Technology appraisal guidance published: 20 July 2022*
(<https://www.nice.org.uk/guidance/ta809>)
- Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)
 - *Clinical Practice guidelines for the care of Kidney Transplant Recipients* [4]
- The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)
 - *KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients* [5]
- Renal Association (UK)
 - *Clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient* [6]
- Folkhälsomyndigheten (FHM), referensgruppen för antiviral terapi (RAV):
 - *Handläggning av BK-virusinfektion – Rekommendation 2018* [7]
- British Transplantation Society (BTS)
 - *UK guideline for the management of the patient with a failing kidney transplant (publicerade 2014, reviderade 2022)*
(bts.org.uk/uk-guideline-for-the-management-of-the-patient-with-a-failing-kidney-transplant)
- The French Consensus Guidelines
 - *Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch* [8]
- The European Society for Organ Transplantation Working Group
 - *European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies* [9]
- European Association of Urology (EAU)
 - *Guidelines on Renal Transplantation* [10]
- The European Society for Organ Transplantation (ESOT)
 - *Managing immunosuppressive therapy in potentially cured post-kidney transplant cancer (excluding non-melanoma skin cancer): an overview of the available evidence and guidance for shared decision-making* [11]

Steg 4: PubMed

Söktermer: Renal transplantation and immunosuppression

Kriterier (sökning I)

- Only items with links to full text
- Humans
- Meta-Analysis and/or Randomized Controlled Trial
- English
- All ages

- Published during 2003-2008
- Published during 2008-2012 (uppdatering 2013)
- Published during 2013-2015 (uppdatering 2016)
- Published during 2016-2018 (uppdatering 2019)
- Published during 2019-2024 (uppdatering 2024)

(291 nya publikationer vid senaste uppdateringen tom 2024)

Kriterier (sökning II)

- Only items with links to full text
- Humans
- Clinical Trial
- English
- All ages

- Published during 2003-2008
- Published during 2008-2012 (uppdatering 2013)
- Published during 2013-2015 (uppdatering 2016)
- Published during 2016-2018 (uppdatering 2019)
- Published during 2019-2024 (uppdatering 2024)

(282 nya publikationer vid senaste uppdateringen tom 2024)

Steg 5. Övriga källor

1. Dessutom inkluderades resultat och data ifrån en så kallad "Horizon Scanning" inom Stockholms läns landsting 2011 rörande belatacept och en så kallad "Health Technology Assessment" (HTA) genomförd inom SLL 2012–2013 rörande betydelsen av monitorering av donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (DSA).
2. Vidare inkluderades resultat från ett examensarbete vid Sahlgrenska Akademien i Göteborg där användandet av basiliximab som induktionsbehandling vid njurtransplantation utvärderades (S Kattaari Gustavsson 2018, "*Basilixcontrol - The effects on the incidence of acute rejection after induction therapy with Basiliximab in renal transplant patients - a case-control study*")

Förkortningar:

RCT = randomiserad kontrollerad studie ("randomized controlled trial")

CNI = kalcineurinhämmare ("calcineurin inhibitor")

TAC = takrolimus

CsA = cyklosporin A

MMF = mykofenolat mofetil

MPA = mykofenolsyra

AZA = azathioprin

ERL = everolimus

SIR = sirolimus

mTOR = "mammalian target of rapamycin"

ALG/ATG = antilymfocyt/thymocyt-globulin

BPAR = biopsiverifierad akut rejektion ("biopsyproven acute rejection")

PTDM = post-transplantations diabetes

NODAT = "new onset diabetes after transplantation"

IF/TA = interstitiell fibros och tubulär atrofi

PTLD = post-transplantationslymfom ("post-transplantation lymphoproliferative disorder")

BKVAN = BK-virusassocierad nefropati

AMR = antikroppsmedierad rejektion

aIL2r = anti-IL2 receptor antikroppar

IL2-RA= anti-IL2 receptor antikroppar

CMV = cytomegalovirus

DSA = donatorsspecifika antikroppar (anti-HLA antikroppar)

DGF = fördröjd funktionsstart ("delayed graft function")

ER-TAC = "extended-release tacrolimus"

IR-TAC = "immediate-release tacrolimus"

TDM = "therapeutic drug monitoring"

Specifika jämförelser och analyser:

A. Vilken kalcineurinhämmare?

a. takrolimus eller cyklosporin A?

De flesta immunsuppressiva protokoll baseras idag på någon av de två kalcineurinhämmarna (kalcineurin inhibitorer, CNI) cyklosporin A (CsA) eller takrolimus (TAC). Nödvändigheten i detta har dock diskuterats, bl.a. med tanke på CNIs potentiella negativa långtidseffekter som nefrotoxicitet, post-transplantations diabetes, osteopeni/poros och negativa kardiovaskulära effekter varför CNI-fria eller CNI-reducerade protokoll har provats.

I en metaanalys (Cochrane) från 2005 baserad på 30 randomiserade kontrollerade kliniska studier (RCT) och sammanlagt 4 102 njurtransplanterade patienter behandlade med CsA eller TAC i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel och där patienterna följts i upp till fem år, minskade TAC risken för transplantatförlust (censurerat för patientförlust) vid alla tidpunkter [12]. Signifikanta skillnader i jämförelse med CsA påvisades för transplantatöverlevnad vid sex månader och tre år (44 % och 29 % minskad risk). Vidare minskade TAC risken för akut rejektion och steroidresistent rejektion med 31 procent och 51 procent under det första postoperativa året.

Kronisk transplantatnefropat (verifierad med njurbiopsi) sågs under det första postoperativa året hos signifikant färre patienter immunsupprimerade med takrolimus, detta fynd baserades dock på endast fem studier. Njurfunktionen (S-kreatinin) var vid alla tidpunkter bättre för patienter som fått TAC, en signifikant skillnad sågs dock enbart sex månader efter transplantation då S-kreatinin var i genomsnitt 15,88 $\mu\text{mol/l}$ lägre. Resultatet av metaregression visade att fördelen i transplantatöverlevnad minskade vid TAC-koncentrationer på mer än 10 ng/ml men inte påverkades av CsA-beredning (Sandimmun eller Sandimmun Neoral), CsA-koncentrationer, eller anti-proliferativt läkemedel (azatioprin eller mykofenolatmofetil). Noterbart är att dessa parametrar inte heller påverkade förekomsten av akut rejektion. Inte heller påverkades transplantatöverlevnaden av den immunologiska risken.

Patienter som behandlades med TAC löpte 2–3 gånger högre risk att drabbas av post-transplantationsdiabetes (PTDM eller NODAT) och neurologiska biverkningar (tremor, huvudvärk, i sällsynta fall encefalopati). Även gastrointestinala biverkningar (diarré, dyspepsi, kräkning) uppstod oftare vid behandling med TAC. CsA gav mer kosmetiska biverkningar (ökad behåring, tandkötthypertrofi) samt mer obstipation. Några säkra skillnader för infektioner och malignitet framkom inte. Förenklat uttryckt kan sex rejektioner och en graftförlust undvikas på 100 takrolimusbehandlade patienter med låg immunologisk risk. För patienter med hög immunologisk risk är motsvarande siffror 17 och 3 på 100 takrolimusbehandlade.

I en analys av 13 RCT drog brittiska sjukvårdsmyndigheter (NHS och NICE) liknande slutsatser [13]. Immunsuppression med TAC resulterade i färre akuta avstötningar, dock framkom inga säkra skillnader i patient eller

transplantatöverlevnad upp till fem år efter transplantation. Konklusionen blev att TAC sannolikt var ett minst lika effektivt alternativ som CsA, att den relativa betydelsen av skillnaderna i biverkningsprofil för TAC och CsA skulle bedömas i det individuella fallet men att långtidsresultaten var ofullständigt studerade. I riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade med stöd och ackreditering av NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022*) rekommenderas TAC som förstahandsalternativ framför CsA vid njurtransplantation till patienter med låg eller medelhög immunologisk risk och som inte har hög risk att utveckla PTDM. I riktlinjer från European Association of Urology (EAU) från 2023 ges en stark rekommendation ("strong recommendation") för användandet av CNI och i första hand TAC på grund av dess höga effektivitet (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10].

I en sammanställning och ny analys av resultat från RCTs där patienter med pågående behandling med CsA (70–150 ng/ml, 45 patienter) och stabil njurtransplantatsfunktion randomiserats till oförändrad behandling eller byte till TAC (5–8 ng/ml, 96 patienter) jämfördes förändring i beräknat eGFR (MDRD eller CKD-EPI) upp till 24 månader efter byte av CNI [14]. Efter byte till TAC sågs en signifikant förbättrad njurfunktion (4,5 ml/min/1,73 m²) och eGFR vid randomisering var en signifikant prediktor för förändring i eGFR.

I en kinesisk sammanställning från 2016 av resultat från olika meta-analyser och enskilda RCTs (totalt 6137 patienter, 27 RCT) blev slutsatsen att takrolimus minskade risken för mortalitet, transplantatförlust, akut rejektion, och hyperkolestrolemi jämfört med cyklosporin men att risken för transplantationsorsakad diabetes var större. Farmakoeconomiska beräkningar visade att takrolimus var mer kostnadseffektivt [15].

Ett minskat antal akuta rejektioner, men även mer de-novo diabetes, har också påvisats i en systematisk översikt av fyra RCT med sammanlagt 1 037 njurtransplanterade patienter (*EBM Guidelines. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation. Evidence Summaries 8.8.2003*). För patienter med kronisk hepatit C-infektion och därav ökad perifer insulinresistens kan ett byte från TAC till CsA vara fördelaktigt i ett metabolt perspektiv [16]. Om dessa skillnader kvarstår även efter behandling av hepatit C är inte känt.

KDIGO från 2009 rekommenderar att immunsuppression ges med CNI i kombination med en antimetabolit och med eller utan prednisolon (evidensgrad 1A) och att TAC används i första hand (evidensgrad 2A). På lång sikt rekommenderar KDIGO fortsatt behandling med CNI (evidensgrad 2B) [4]. Även amerikanska "National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) rekommenderar TAC som förstahandsval av CNI vid NTx [5].

Långtidsresultaten av immunsuppression med TAC jämfört med CsA analyserades 2022 i en metaanalys omfattande 13 studier (n=2220) där patienterna utvärderades 5 år postoperativt [17]. Jämfört med CsA så var förekomsten av akut rejektion (BPAR) och dyslipidemi signifikant lägre vid immunsuppression med

TAC. Vidare var GFR och transplantatöverlevnaden signifikant högre i TAC-gruppen. Det var däremot ingen skillnad i patientöverlevnad, hypertension eller i incidensen av infektion eller malignitet. Post-transplantationsdiabetes (PTDM) var vanligare vid behandling med TAC jämfört med CsA

En fördel med CNI, men samtidigt en logistisk utmaning, är möjligheten att monitorera och styra den immunsuppressiva behandlingen genom läkemedelskoncentrationsbestämningar (TDM), detta gäller vuxna patienter men även pediatrika som erhåller mixtur [18]. TDM ställer krav på tillräckliga resurser och det kan även innebära en belastning för patienten. En alternativ metod är egenprovtagning i hemmet och att patienten skickar in provmaterialet till laboratoriet med post, s.k. ”dried blood spot sampling”, vilket ev. skulle kunna förenkla och spara resurser [19].

Att mäta C_{12} av CNI rekommenderas allmänt. Vilken C_{12} -nivå (12-timmars dalvärde) av CNI (CsA eller TAC) som ger bäst långtidsresultat har utvärderats i en kohort av patienter (n=150) som följts 20 år efter transplantationen, höga nivåer kunde inte kopplas till bättre resultat [20] men sämre resultat sågs vid akut rejektion och för äldre donatorer. En dos-respons meta-analys har visat att risken för akut rejektion är lägst vid TAC-koncentrationer inom intervallet 5–9,5 ng/ml under det första året efter transplantationen [21]. Om det är bättre att dosera TAC med stöd av datoriserade farmakokinetiska modeller har provats i ett par studier, där man vanligen nådde målvärdet för TAC snabbare, såg mindre variabilitet och behövde färre dosjusteringar jämfört med om doseringen styrdes manuellt av läkare [22 {Nanga, 2019 #2084}].

I en RCT (n=432) jämfördes en fast dos av TAC med en dosering baserad på läkemedelskoncentrationsbestämningar (TDM) under den tidiga postoperativa fasen, resultaten i de två grupperna var lika [23].

TAC metaboliseras främst via cytokrom p450-systemet (CYP3A5) där stora inter-individuella genetiska skillnader föreligger, detta förklarar till stora delar de stora skillnaderna i biologisk tillgänglighet mellan olika patienter. Då enzymaktiviteten är åldersrelaterad innebär detta att äldre patienter ofta behöver lägre doser jämfört med yngre [24]. Även andra skillnader i läkemedelsomsättningen ses mellan äldre och yngre individer. Baserat på CYP3A5 genotypning används på somliga transplantationsenheter individuell startdos av TAC och studier har visat att, i jämförelse med konventionell startdos, baserad på kroppsvikt är det mindre risk för suboptimala TAC-koncentrationer i tidigt postoperativt skede [25, 26]. Det finns vidare några olika genotyper med större respektive mindre påverkan på omsättningen av TAC och man har i en studie visat skillnader i sammanlagda sjukvårdskostnader för dessa olika genotyper [27].

Man har jämfört utfallet vid graviditet för organtransplanterade patienter (njur- eller levertransplantation, n=1080) som behandlas med CNI. För patienter med TAC sågs färre fall av hypertension/pre-eklampsi, för CsA sågs lägre risk för kejsarsnitt och intra-uterin död [28] men kvaliteten på tillgängliga data bedömdes vara låg.

I en studie utvärderades ett protokoll för sublingual (SL) administration av TAC som alternativ till intravenös administration (IV) som är mer toxiskt och svårstyrt jämfört oral (PO) medicinering. Upptaget vid SL administrering var gott och dosen som krävdes i allmänhet lägre jämfört PO [29].

TAC och CsA har också jämförts i ett antal RCT (inkl.):

- I. I en tio-årsuppföljning av ett litet antal patienter behandlade med antingen TAC (n=15) eller CsA (n=11) sågs bättre transplantatöverlevnad, bättre njurfunktion och lägre systoliskt blodtryck bland patienter som erhållit TAC [30].
- II. Vid utvärdering två år efter njurtransplantation befanns antalet akuta rejektioner upp till sex månader postoperativt vara färre vid behandling med TAC (286 patienter) jämfört med CsA (271 patienter), ingen skillnad sågs under resterande uppföljning [31]. Ingen skillnad noterades för transplantatöverlevnad. Njurfunktionen vid två år var signifikant bättre med TAC-behandling, S-kreatinin 136,9 mmol/l jämfört med 161,6 mmol/l och även blodfetsprofilen ansågs mer fördelaktig. Ingen skillnad för de-novo diabetes mellitus framkom.
- III. I en studie av 186 patienter med förhöjt S-kreatinin (i 90 procent av fallen visade njurbiopsi kronisk transplantatsdysfunktion) och som tre månader postoperativt randomiserats till TAC eller CsA var S-kreatinin två år postoperativt lägre vid TAC behandling (2,3 mg/dl) jämfört med CsA (2,6 mg/dl)[32]. Transplantatöverlevnaden var dock lika. Blodfetsprofilen var även i denna studie mer gynnsam bland patienter som behandlades med TAC, likaså var antalet kardiovaskulära komplikationer färre. Ingen skillnad sågs med avseende på diabetes.
- IV. I en internationell multicenterstudie [33, 34] av 1 645 njurtransplanterade patienter resulterade immunsuppression baserad på lågdos TAC i en bättre njurfunktion (GFR 65,4 ml/min) ett år postoperativt jämfört med CsA-baserade protokoll, färre akuta rejektioner (12,3 % och 24–25,8 %) samt signifikant bättre ett-års transplantatöverlevnad (94,2 % och 93,1–89,3 %).
- V. Goda resultat med ett protokoll baserat på lågdos TAC rapporterades också från Oslo där 406 de novo njurtransplanterade patienter studerats. Njurfunktionen 1 år efter transplantationen var god (eGFR 76.8 ± 28.3 ml/min), förekomsten av BPAR var 14.5%. Patient och graftöverlevnad vid 3 år var 96.6% och 95% [35].
- VI. I en studie utförd i Kina [36] randomiserades respektive mottagare av de två njurarna från 38 avlidna donatorer till att antingen erhålla TAC eller CsA, uppföljningstiden var 6,1±1,8 år. Immunsuppression med TAC medförde signifikant färre akuta rejektioner jämfört med CsA (18,4 % vs 41,1 %) och en bättre njurfunktion från och med sex månader (kalkylerat GFR enligt Cockcroft-Gault). Signifikant färre patienter i TAC-gruppen utvecklade hyperkolestrolemi, ingen skillnad sågs med avseende på post-

transplantations diabetes, hypertension, infektion eller malignitet.

- VII. I en europeisk studie där TAC jämfördes med CsA genomfördes en extra ”intentio-to-treat” analys vid 7 år efter transplantationen på totalt 557 patienter. Ingen skillnad sågs för patientöverlevnad. Avsaknad av det kombinerade utfallsmåttet patientförlust, graftförlust och biopsiverifierad akut rejektion noterades för 60,2% av patienterna i takrolimusgruppen och 47% i cyklosporingruppen, störst skillnad sågs för akut rejektion. För patienter som behandlades med TAC var det också vanligare att kortison kunde avslutas [37].
- VIII. Slutligen har även monoterapi med TAC provats i studien på patienter med låg immunologisk risk (n=121), protokollet var kortisonfritt och MMF trappades ut efter 9 månader [38]. Uppföljning var i genomsnitt 62 månader. Ingen skillnad noterades i graftöverlevnad, *de novo* DSA eller njurfunktion (eGFR) jämfört med patienter som immunsupprimerades med TAC+MMF, risken för infektion var signifikant ($p<0.03$) lägre i monoterapigruppen.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att immunsuppression baserad på TAC minskar antalet akuta rejektioner och ger bättre långtids transplantatöverlevnad vid njurtransplantation jämfört med CsA. Protokoll baserade på lågdos TAC kan användas. Förbättrad njurtransplantatfunktion (eGFR) har också visats vid byte från CsA till TAC. Om TAC också minskar risken för kronisk transplantatdysfunktion är inte helt klarlagt. Allt detta uppnås dock till priset av en ökad incidens av *de-novo* diabetes mellitus samt neurologiska och gastrointestinala biverkningar. Valet av kalcineurinhämmare bör därför i det enskilda patientfallet baseras på en sammantagen bedömning av både möjliga fördelar och risker. Tidigt efter transplantationen bör CNI ges tillsammans med en anti-metabolit eller en mTOR-hämmare, och med eller utan kortison.

Behandlingen med CNI ska styras med hjälp av TDM (C_{12} nivåer), men exakt vilken nivå som ska eftersträvas vid olika tidpunkter är inte helt klarlagt

B. Vilken antimetabolit?

a. mykofenolatmofetil/mykofenolsyra eller azatioprin?

I flertalet av dagens immunsuppressiva protokoll ingår någon form av anti-metabolit, vanligen mykofenolat mofetil (MMF), mykofenolat natrium (EC-MPS, ”enteric coated mycophenolate sodium”) eller azathioprin (AZA). Såväl MMF som EC-MPS har samma aktiva metabolit, mykofenolsyra (MPA), men EC-MPS har en långsammare frisättning (s.k. ”slow release” beredning).

I en metanalys (Cochrane) baserad på 23 randomiserade kontrollerade kliniska studier (RCT) och sammanlagt 3 301 njurtransplanterade patienter behandlade med MMF eller AZA i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel [39]. Behandling med MMF minskade signifikant risken för transplantatförlust (icke censurerad samt censurerad för patientförlust) samt risken för akut rejektion.

Närmare analys visade att denna riskminskning var störst för patienter behandlade med cyklosporin A (CsA) och även påverkades av dosen AZA. Ingen skillnad kunde påvisas för patientöverlevnad eller njurfunktion. Risken för invasiv CMV var signifikant ökad hos patienter som behandlats med MMF men inte för CMV-viremi. Gastrointestinala biverkningar var vanligare vid behandling med MMF, leverpåverkan vid behandling med AZA. Några slutsatser kring förekomsten av malignitet kunde inte dras.

I brittiska riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade i samverkan med NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022*) rekommenderas MMF som förstahandsalternativ framför AZA, med undantag för fertila kvinnor utan kontraception. Man ser MMF och EC-MPA som likvärdiga alternativ. Betydelsen av att mäta MPA C₀ anses osäker, mätningar av MPA AUC kommenteras inte. Även riktlinjer från European Association of Urology (EAU) från 2023 rekommenderar MMF ("strong recommendation") som del av den initiala immunsuppressionen efter NTx men med särskild uppmärksamhet på risken för postoperativ infektion med CMV (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10].

I en brittisk metaanalys (*TRIP Database Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. NHS technology appraisal guidance 85. Issue date: September 2004. Review date: August 2007*) av sju RCT med MMF och AZA i kombination med CsA (fem studier) eller TAC (två studier) samt två separata jämförelser mellan AZA och MMF från UNOS-registret. I kombination med CsA gav behandling med MMF (2 g/24 timmar) färre akuta rejektioner vid sex månader och ett år postoperativt jämfört med AZA. Ingen skillnad sågs för transplantat eller patientöverlevnad. I kombination med TAC sågs inte några skillnader vare sig för akuta rejektioner, transplantatöverlevnad eller patientöverlevnad vid dessa tidpunkter. Tre år postoperativt fanns indikationer på en minskad mortalitet och bättre transplantatöverlevnad med MMF behandling i kombination med TAC, dessa skillnader var dock inte statistiskt signifikanta. Resultatet från UNOS-analyserna visade en signifikant minskad risk (27 %) för transplantatförlust efter fyra år för MMF jämfört med AZA. Slutsatsen blev att MMF minskade antalet akuta rejektioner jämfört med AZA och möjligen även risken för graftförlust. Mykofenolatmofetil bedömdes kunna vara värdefullt i synnerhet i situationer med ett behov av minskade doser kalcineurinhämmare.

I en metaanalys 2005 av sju RCT minskade MMF antalet akuta rejektioner med cirka 17 procent jämfört med AZA [13]. Ingen skillnad sågs för transplantatöverlevnad. Långtidsresultaten ansågs otillräckligt studerade och osäkerhet uttrycktes kring möjligheterna att utifrån prognostiska markörer, såsom antalet akuta rejektioner, kunna förutsäga effektiviteten på lång sikt. Mykofenolatmofetil och AZA kommenterades ha olika biverkningsprofiler.

I en ytterligare metaanalys från 2009 innefattande 19 RCT [40] minskade MMF i kombination med CNI risken för akut rejektion jämfört med AZA men nu också risken för transplantatförlust. Ingen skillnad sågs för patientöverlevnad,

njurfunktion eller risken för allvarliga biverkningar (till exempel CMV, anemi, leukopeni och malignitet). Dock, MMF ökade förekomsten av diarré.

KDIGO rekommenderar att MMF används som anti-metabolit i den immunhämmande underhållsbehandlingen vid njurtransplantation (evidensgrad 2B), samma rekommendation ges av KDOQI [5].

Vidare finns några RCT tillgängliga som underlag.

- I. I en RCT omfattande 169 patienter (72 % LD) med kronisk transplantatdysfunktion och immunsuppression med CNI (153 CsA, 14 TAC) kombinerat med AZA byttes AZA mot MMF varefter CNI seponerades [41]. Utvärdering ett år efter utbyte visade signifikant förbättrad njurfunktion och lägre blodtryck. Fyra patienter fick akut rejektion som behandlades med kortison.
- II. I en långtidsuppföljning (15 år!) av 133 patienter i en RCT från Australien [42] där CsA kombinerades med antingen AZA eller MMF (2 g eller 3 g) sågs ingen signifikant skillnad för vare sig patient eller transplantatöverlevnad, njurfunktion eller i förekomst av malignitet. En sådan lång uppföljningstid är ovanlig vilket gör studien intressant men dess vikt minskas samtidigt av det relativt låga patientantalet och att CNI behandling i första hand gavs med CsA och inte TAC.
- III. I en RCT med 128 de-novo njurtransplanterade patienter behandlade med CsA+prednisolon randomiserades 6 veckor postoperativt till EC-MPS eller intensifierad EC-MPS. Tolv månader post-operativt var incidensen akut rejektion signifikant lägre i gruppen patienter som fått intensifierad EC-MPS (4,8% och 18,5%). Ingen skillnad sågs i njurfunktion eller för biverkningar [43]
- IV. I en Italiensk RCT (ATHENA) från 2021 jämfördes MMF med AZA (n=233) som del i ett kortisonfritt protokoll baserat på CsA, man gav även induktionsbehandling med lågdos ATG plus basiliximab [44]. Uppföljning var 48 månader (mediatid). Inga signifikanta skillnader sågs i förekomst av BPAR, CAN, patient eller transplantatöverlevnad, DGF, njurfunktion (eGFR) eller biverkningar ("adverse events"). Man drog slutsatsen att AZA är ett fullgott alternativ till MMF och dessutom mer kostnadseffektivt.

I en större icke-randomiserad, retrospektiv analys 7 år efter njurtransplantation sågs inga säkra skillnader mellan AZA och MMF i kombination med TAC och prednisolon [45]. Författarna till denna analys ifrågasätter därför det ökade användandet av MMF.

Huruvida TDM (12h AUC alternativt C_0 bestämningar) är av värde vid immunsuppression med MMF eller EC-MPS är studerat men inte säkert visat. I en översikt från 2008 [46] dras slutsatsen att det vid den aktuella tidpunkten inte finns några säkra bevis från randomiserade, prospektiva studier som visar att

TDM ger signifikant ökad patient och/eller transplantatöverlevnad jämfört med fast dosering av MMF och att ytterligare studier därför bör genomföras.

För MMF är det MPA AUC (12-timmarsmätning alternativt vanligen 2–4 punktsmätning) som oftast framförs som den bästa metoden för TDM, det är dock en dålig korrelation mellan så kallade en-punkts mätningar (till exempel tolvtimmars dalvärde) och AUC. De flesta retrospektiva analyser talar för att MPA AUC korrelerar väl till risken för akut rejektion men sämre till risken för biverkningar, möjligen har dosen MMF här ett bättre prediktivt värde. I den så kallade ”fixed-dose concentration-controlled” studien publicerad 2008 [47] sågs inte heller någon säker fördel med TDM men samtidigt noterades att cirka 35 procent av patienterna initialt underdoserades med MMF vilket torde öka risken för akut rejektion. Då absorptionen av EC-MPS är annorlunda jämfört med MMF så finns det en risk för skillnader också med avseende på TDM. I en studie av kortisonfri immunsuppression hos patienter som även gavs TAC samt MMF (SAILOR-studien) noterades att kortison ökade expositionen för MMF (12h AUC) [48].

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att immunsuppression med MMF i kombination med CNI sannolikt minskar risken för akuta rejektioner och transplantatförlust jämfört med AZA. För många patienter kan dock AZA vara ett fullgott alternativ till MMF. Skillnaderna var mer uttalade då MMF gavs i kombination med CSA jämfört med TAC. Det är inte säkert visat att behandling med MMF också ger förbättrad patientöverlevnad och transplantatfunktion på lång sikt. Huruvida MMF medför en ökad risk för allvarliga infektioner eller malignitet är inte helt klarlagt. MMF och AZA har olika biverkningsprofiler. Resultaten med EC-MPS kan förväntas vara snarlika. Värdet av TDM för MMF (AUC eller C_0) är osäkert.

C. Kortisonsparande och/eller kortisonfria protokoll?

Med kortisonsparande protokoll avses i detta sammanhang primärt kortisonfria protokoll, lågdos kortisonprotokoll samt protokoll där kortison sätts ut vid en viss tidpunkt efter transplantationen.

I en uppdaterad metaanalys (Cochrane) av 7803 patienter i 48 RCT (uppföljning 1–5 år) [49] jämfördes helt steroidfria protokoll (sterioder <14 dagar) och protokoll där steroiderna satts ut tidigt (ofta 3–6 månader postoperativt), med steroidinnehållande protokoll. Vidare jämfördes steroidfria protokoll med protokoll där steroider satts ut tidigt men här fanns inte lika mycket data att analysera. Subgruppsanalyser gjordes för effekten av CNI-preparat (TAC eller CsA), och MMF eller mTOR-hämmare (endast en RCT). Uppföljningstiden var mellan ett och fem år. Ingen skillnad sågs i mortalitet eller graftöverlevnad i någon av dessa jämförelser, inte heller mellan subgrupperna. Inte heller kunde någon klar skillnad ses med avseende på NODAT. Risken för BPAR var förhöjd för patienter som hade behandlats med sterioder kortare tid än 14 dagar (58% ökad risk) eller där sterioder satts ut tidigt (77% ökad risk). En ökad risk för BPAR påvisades främst för patienter som fick CsA men ingen antimetabolit eller

induktionsbehandling. För de patienter som behandlades med TAC, MMF och som fick induktionsbehandling var risken för BPAR tvärtom minskad. Njurfunktionen (kreatinin eller kreatininclearance) skilde sig inte åt mellan grupperna vid ett eller fem år. Ingen skillnad sågs för infektioner (ex. CMV), kardiovaskulära komplikationer eller malignitet men här var graden av evidens låg. Patienter med ökad immunologisk risk var ofta exkluderade från dom analyserade studierna. Slutsatsen blev att steroidfria protokoll ökar risken för BPAR men att inga säkra positiva effekter kunde ses för patient- eller transplantatöverlevnad upp till 5 år postoperativt. Detta skiljer sig något från slutsatserna från den tidigare metaanalysen [50] som blev att steroidfria protokoll kunde användas säkert på patienter som erhöll induktionsbehandling och immunsuppression med TAC och MMF och med positiva effekter framför allt på NODAT. Utsättande av kortison efter 3–6 månader ansågs i den tidigare analysen [50]likaså säkert för patienter som behandlas med CNI och MMF och med positiva effekter framför allt på lipidprofilen.

Den ökade risken för BPAR har framkommit även i tidigare utförda metaanalyser av njurtransplantation men här sågs även en försämrad njurtransplantatöverlevnad med steroidfria protokoll [51, 52]. Dessa studier baserades dock främst på RCT där patienterna i övrigt erhölet immunhämmande behandling med CsA och AZA.

I en analys av 1 934 patienter (nio RCT) [53] med helt kortisonfria protokoll, eller med protokoll där kortisonet sattes ut mycket tidigt (mindre än två veckor) efter njurtransplantation, sågs ingen ökad risk för patient eller transplantatförlust förutsatt samtidig immunsuppression med CNI och om induktionsbehandling användes (IL2-receptor antagonist eller anti-lymfocytglobulin). För CsA-behandlade patienter sågs dock fler akuta rejektioner men samtidigt färre fall av NODAT, inga signifikanta skillnader sågs för TAC-behandlade patienter. Ingen effekt sågs på njurfunktion (eGFR), hypertension och hyperlipidemi

I en analys inkluderande 1 820 patienter (nio RCT) [54] där kortison sattes ut sent efter njurtransplantation (3–6 månader), och med upp till tre års uppföljning, var slutsatsen att detta kunde ske utan någon signifikant effekt på patient och transplantatöverlevnad men med en ökad förekomst av akuta rejektioner för patienter som behandlades med CsA.

I en översiktsartikel [55] summeras många av de ovan refererade analyserna och slutsatsen här är att kortisonfria protokoll, samt tidigt och sent utsättande av kortison, är säkert för immunologiska lågriskpatienter som i övrigt behandlas med potenta moderna immunsuppressiva protokoll.

Slutligen, i en ytterligare metanalys av 34 RCT och 5 637 patienter [56] så ökade steroidfria protokoll (helt utan kortison alternativt tidigt utsättande) risken för akut reaktion och medförde sämre njurtransplantatsfunktion (lägre kreatininclearance). Däremot reducerades kardiovaskulära riskfaktorer signifikant (diabetes, hypertoni, hyperkolestrolemi).

I en post-hoc analys [57] studerades om denna positiva effekt på kardiovaskulära riskfaktorer gick förlorad utifall lågdos steroider gavs (vilket är vanligt förekommande i moderna immunsuppressiva protokoll). Denna analys visade att risken för diabetes och hyperkolestolemi sannolikt är förhöjd vid lågdos kortisonprotokoll jämfört med helt steroidfria protokoll. Varken patient eller transplantatöverlevnad påverkades.

Långtidsuppföljning (>5 år) av patienter med kortisonfria protokoll är ovanliga. Studier av kortisonfria protokoll med mTOR-hämmare och/eller lågdos TAC saknas likaså.

KDIGO rekommenderar (evidensgrad 2B) kortisonfritt protokoll endast till patienter med låg immunologisk risk och som får induktionsbehandling. Vidare rekommenderar man att prednisolon sätts ut under den första postoperativa veckan, om inte bör kortisonbehandlingen fortsätta (evidensgrad 2C). Samma rekommendation ges av KDOQI [5].

EAU rekommenderar att steroider används som del i den immunhämmande behandlingen tidigt efter NTx ("strong evidence") men att kortisonfria protokoll kan användas vid låg-normal immunologisk risk och i kombination med CNI och MMF ("weak evidence") (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10].

Vidare finns ett stort antal RCT tillgängliga som underlag, dessa inkluderar:

- I. I en RCT multicenterstudie sattes kortison ut 7 dagar postoperativt hos patienter (n=386) med låg-måttlig immunologisk risk [58]. Utvärdering gjordes efter i genomsnitt 15,8 år (IR, 12,0–16,3 år). Ingen skillnad sågs i patient eller transplantatöverlevnad.
- II. I en RCT (CISTERT) jämfördes ett kortisonfritt protokoll med ett CNI-fritt, patienterna gavs då antingen CsA+MMF eller ERL+MMF+kortison (n=151) [59]. Ingen skillnad sågs i 5-års patient eller graftöverlevnad, malignitet eller kardiovaskulär sjukdom. Däremot sågs en bättre njurfunktion (CrEDTA) i ERL+MMF+kortison-gruppen men också högre incidens av BPAR, PTDM och infektioner.
- III. I en 5-års utvärdering av patienter med låg immunologisk risk (HARMONY, n=587) där kortison sattes ut inom 12 månader postoperativt och vid induktion med ATG eller basiliximab sågs ingen skillnad i förekomst av BPAR eller graftförlust, jämfört med patienter som stod kvar på steroider [60]. Patientöverlevnaden var dock bättre i den kortisonfria gruppen (HR 0,554, 95% CI, p<0,041). Ingen skillnad sågs för infektioner, malignitet, kardiovaskulär sjukdom, de novo DSA, eller njurfunktion (eGFR).
- IV. I en RCT multicenterstudie (SAILOR) studerades ett kortisonfritt protokoll hos patienter med låg immunologisk risk och som gavs induktionsbehandling med ATG (n=222) [61]. I kontrollgruppen gavs

induktion med basiliximab. Vid utvärdering efter 12 månader sågs ingen skillnad i förekomst av PTDM eller BPAR. Vid 24 månader förelåg ingen skillnad för en komposit effektparameter (BPAR, patient och graftöverlevnad), njurfunktion, eller biverkningar. Två år postoperativt var ca. 64 % av patienterna i den kortisonfria gruppen fortfarande utan steroider.

- V. I en RCT studerades utsättande av kortison 6 månader postoperativt (n=179) hos patienter med låg immunologisk risk och stabil transplantatfunktion (ingen BPAR, ingen proteinuri), utvärderingen gjordes 12 månader efter NTx [62]. Man noterade förbättrad metabol kontroll (OGTT), förbättrade kolesterolnivåer och bättre blodtryck hos patienter med kortisonfritt protokoll, dessutom bättre eGFR ($p<0,001$).
- VI. Värt att notera är resultaten i en RCT av njurtransplantatsbiopsier tagna 3 och 24 månader postoperativt från patienter med låg immunologisk risk och kortisonfritt immunhämmande protokoll där mer uttalade kroniska morfologiska förändringar sågs jämfört med patienter som behandlades med kortison [63].
- VII. I en RCT av pediatrika njurrecipienter med låg immunologisk risk (n=42, ålder $10,3\pm 4,3$ år) där kortison sattes ut under en 3-månadersperiod vid >12 månader postoperativt sågs efter 1 år inte någon skillnad i patient eller transplantatöverlevnad (båda 100 %), förekomst av BPAR eller njurfunktion [64]. Efter utsättande av kortison sågs en signifikant s.k. ”catch-up” effekt för tillväxt (längd $0,3\pm 0,1$ SDS/år, $p<0,05$ vs. kontroller), och BMI minskade ($0,68\pm 0,23$ SDS). Man noterade även i en subanalys (n=28) signifikant bättre blodtryck jämfört med kontroller [65].
- VIII. I en multicenter RCT gavs ett helt kortisonfritt protokoll till pediatrika recipienter (n=130) med låg immunologisk risk och som immunsupprimerades med TAC+MMF samt induktion med daclizumab, utvärdering gjordes 3 år postoperativt [66]. Patient och graftöverlevnaden samt incidensen av BPAR var lika jämfört med kontrollgruppen (kortisoninnehållande rutinprotokoll). Patienter i den kortisonfria gruppen hade bättre längdtillväxt samt lägre blodtryck och kolesterolnivåer.
- IX. I en centerspecifik sammanställning [67] jämfördes 10-års data för njurtransplanterade patienter (n=563, 2003–2013) där steroiderna satts ut under det första post-operativa vårdtillfället med motsvarande data för historiska kontroller (n=65, 2001–2002) med kvarstående kortisonbehandling. Det immunsuppressiva protokollet inkluderade induktion med thymoglobulin och högdos kortison samt underhållsbehandling med TAC och MMF. Inga demografiska skillnader fanns mellan de två grupperna förutom något fler patienter med diabetes mellitus och hypertoni i steroid-gruppen. I den steroidfria gruppen noterades bättre patientöverlevnad (0,23 [95% CI: 0,14–0,42; $P\leq 0,011$]) och lägre risk för transplantatförlust (0,57 [95% CI: 0,29–0,92; $P=0,026$]), dessa skillnader uppkom 7–8 år post-operativt. Ingen säker skillnad sågs

för uppkomst av BPAR. Risken för NODAT var lägre utan steroider men inte statistiskt signifikant. Patienter som inte behandlades med steroider hade signifikant färre kortisonorsakade biverkningar såsom hypertension, hyperkolestrolemi och viktuppgång.

- X. I en interim-analys 6 månader postoperativt av ALEGRO studien [68], en öppen randomiserad studie med 305 patienter där bl.a. tidigt utsättande av steroider jämfördes med standardbehandling (basiliximab, TAC, MMF och steroider) noterades inga skillnader i njurfunktion eller för patientöverlevnad, graftförlust, primär icke-funktion, eller BPAR. Slututvärdering kommer ske 2 år postoperativt. Studien innefattar även en grupp där TAC reduceras vid 6 månader.
- XI. I EVIDENCE-studien randomiserades 139 patienter till CsA+everolimus (ERL) och prednisolon alternativt CsA+ERL och prednisolon tidigt utsatt [69]. Vid 12 månader studerades ett s.k. sammansatt utfallsmått ("composite endpoint") för behandlingssvikt ("treatment failure") bestående av patientförlust, graftförlust, akut rejektion och "lost to follow-up". För patienter där prednisolon trappats ut tidigt efter transplantationen uppkom behandlingssvikt hos 14,7% jämfört med 2,8% hos patienter som fortsatte behandling med prednisolon, studien avbröts i förtid.
- XII. I FRANCIA studien randomiserades 197 patienter som fick induktion med ATG samt immunsuppression med CsA+MMF till att behandlas med prednisolon i ≥ 6 månader eller inte alls (kortisonfritt protokoll), utvärdering gjordes 1 och 5 år efter transplantationen [70]. Ingen säker skillnad sågs för patient- eller transplantatförlust eller för akut rejektion. Däremot noterades en signifikant sämre transplantatöverlevnad för patienter som behandlades med prednisolon och även drabbades av akut rejektion (55,6 % jämfört med 92 %). Vidare sågs fler sena rejektioner hos patienter med prednisolon.
- XIII. I en RCT med 10 års uppföljning (median 7 år) inkluderades 440 njurtransplanterade patienter (73 % LD) och randomiserades till 3 olika behandlingsgrupper, CsA+MMF, TAC (8–12 $\mu\text{g/l}$) + låg dos SIR (3–7 $\mu\text{g/l}$) och reducerad dos TAC (3–7 $\mu\text{g/l}$) + SIR (8–12 $\mu\text{g/l}$) [71]. Hos alla patienterna trappades prednisolon ut tidigt efter transplantationen. In skillnad sågs för patient- eller transplantatöverlevnad, akut rejektion, kronisk rejektion eller njurfunktion. Ökad incidens av PTDM och anemi sågs hos patienter behandlade med TAC + reducerad dos SIR, ökad incidens av anemi sågs även hos patienter immunsupprimerade med reducerad dos TAC + SIR. Någon kontrollgrupp med kortisonbehandlade patienter fanns inte.
- XIV. I en långtidsuppföljning av INFINITY studien där 166 de-novo patienter (låg immunologisk risk) randomiserades till antingen helt kortisonfritt protokoll ("steroid avoidance") eller snabbt utsättande av kortison ("steroid withdrawal") [72]. Utvärdering skedde efter 3 år av det kombinerade effektmåttet behandlingssvikt (akut rejektion, patientförlust,

transplantatförlust, ”lost to follow-up”). Behandlingssvikt sågs hos 21 % av patienterna i det helt kortisonfria protokollet jämfört med 16,4 % i protokollet med snabb uttrappning, skillnaden var inte statistiskt signifikant. Trettiosex månader postoperativt var kortison åter insatt hos 32,4 % av patienterna med initialt helt kortisonfritt protokoll och hos 51,7 % av patienterna där kortison trappats ut tidigt.

- XV. I ATLAS studien jämfördes under tolv månader två olika steroidfria protokoll (TAC+IL2RA och TAC+MMF) med sedvanlig CNI-baserad trippelterapi (TAC+MMF+prednisolon) [73]. Man kunde i denna studie notera en högre frekvens akuta rejektioner i de två steroidfria grupperna men ingen skillnad i transplantatöverlevnad. De flesta rejektionerna sågs under studiens första sex månader. Vid en nyligen publicerad uppföljning av 421 (93,3%) patienter tre år efter transplantationen [74] noterades att rejektionsfrekvensen från sex månader till tre år var låg och lika i grupperna (2,1 %, 2,1 % och 2,2 %). Såväl transplantat som patientöverlevnad var god och skilde sig inte mellan grupperna (92,7 %, 92,5 %, 92,7 % och 93,1 %, 96,4 %, 97,0 %). Njurfunktionen var lika i de tre grupperna, möjligen sågs en trend till lägre kardiovaskulär risk med TAC+IL2RA
- XVI. I en öppen randomiserad studie [75] av 200 patienter jämfördes induktionsbehandling med antingen ATG och daclizumab (Simulect) med induktionsbehandling med ATG och alemtuzumab (Campath) för patienter som behandlades med lågdos takrolimus plus mykofenolat och där kortison sattes ut tidigt (en vecka) efter transplantationen. Uppföljningstiden var upp till 48 månader, (mediantid 38 månader). Ingen skillnad sågs med avseende på akut rejektion, patient och transplantatöverlevnad, njurfunktion (GFR), NODAT, PTLD, och infektioner. Någon kontrollgrupp med kortisonbehandlade patienter fanns inte.
- XVII. I en öppen randomiserad studie [76] jämfördes tre olika CNI och steroidfria protokoll, belatacept plus MMF, belatacept plus SIR och TAC plus MMF. Samtliga 89 patienter erhöll också induktionsbehandling med ATG, uppföljningstiden var ett år. Samtliga protokoll bedömdes som säkra och effektiva, något fler rejektioner sågs för patienter som erhöll belatacept och MMF (n.s.). Njurfunktionen (GFR) var sämre för patienter som behandlades med TAC och MMF (8–10 ml/min). Slutsatsen var att belatacept kunde användas säkert och effektivt för att möjliggöra CNI och steroidfria protokoll.
- XVIII. Efter induktionsbehandling med IL2 receptorantagonist (IL2-RA) och prednisolon (dag 0, 1 och 2) gavs steroidfri immunsuppression med TAC+MMF (n=45) alternativt TAC och sirolimus (SIR, n=37), patienterna (LD och DD) följdes under tre år [77]. Behandling med TAC+MMF resulterade i signifikant bättre njurfunktion (GFR) och transplantatöverlevnad.

- XIX. I en annan randomiserad studie utsattes prednisolon två dagar postoperativt efter njurtransplantation (LD och DD, PRA <11 %) hos hälften av patienterna (n=150+150) [78]. Det immunsuppressiva protokollet i övrigt bestod av induktion med IL2-RA och därefter TAC kombinerat med MMF alternativt SIR. Inga skillnader sågs med avseende på akut rejektion eller kronisk transplantatdysfunktion upp till tre år efter transplantationen. Dock sågs de-novo diabetes mellitus hos signifikant färre patienter som erhöll steroidfritt protokoll.
- XX. Bland patienter som initialt erhållit immunsuppression med TAC+MMF samt prednisolon, satts antingen MMF (n=246) eller prednisolon (n=235) ut tre månader postoperativt [79]. Under den treårigaåriga uppföljningen kunde inga skillnader ses för njurfunktion, transplantatöverlevnad eller patientöverlevnad. Däremot sågs bland patienter som erhållit steroidfritt protokoll mindre hypertension, hyperlipidemi och diabetes, det vill säga viktiga kardiovaskulära riskfaktorer.
- XXI. Efter transplantation till patienter med låg immunologisk risk (LD och DD, S-kreatinin <2,5 mg/dl och inga akuta rejektioner) och initial immunsuppression med CsA+MMF och prednisolon, randomiserades 120 stycken till att få prednisolon utsatt och 60 till att fortsätta med trippelbehandling (446 ± 202 respektive 456 ± 217 dagar postoperativt) [80]. Uppföljningen skedde årligen under i genomsnitt 3,7 år. Inga skillnader sågs för njurfunktion, transplantatöverlevnad, patientöverlevnad eller kronisk transplantatdysfunktion. Hos patienter på steroidfritt protokoll sågs signifikanta förbättringar in S-kolestrol och bentäteth (DEXA). Inga skillnader framkom för S-triglycerider, hypertension och de-novo diabetes mellitus.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att helt steroidfria protokoll, alternativt tidigt utsättande av kortison, är ett möjligt och rimligt säkert alternativ för patienter med låg immunologisk risk och med potent immunsuppression i övrigt t.ex. induktionsbehandling, TAC i kombination med MMF och möjligen även mTOR-hämmare. Frekvensen av akuta rejektioner är dock ofta förhöjd, särskilt för patienter som behandlas med CsA. Kortison sätts sannolikt bäst ut tidigt (<7–14 dagar postoperativt) men även utsättande av kortison >12 månader postoperativt har provats framgångsrikt.

En möjlig vinst är en förbättring med avseende på viktiga metabola och kardiovaskulära riskfaktorer (ex. blodtryck, dyslipidemi, PTDM, osteopeni/poros). Tillgången på långtidsdata (>5 år) är dock fortfarande begränsad

Kortisonfria protokoll har även provats med framgång på pediatrika recipienter och man har då kunnat observera en förbättrad längdtillväxt samt lägre blodtryck och kolesterol.

D. mTOR-1 hämmare?

- a. everolimus och sirolimus

I en metaanalys från 2019 (Cochrane) omfattande totalt 70 RCT (n=17 462 njurtransplanterade patienter) och med uppföljning upp till 3 år postoperativt. Man sammanfattar att i jämförelse med CNI i kombination antimetabolit (MMF eller AZA) så medför ett utbyte av CNI mot mTOR-hämmare sannolikt inte någon förbättring av patientöverlevnaden eller minskning i förekomsten av malignitet. Däremot så ökar byte av CNI mot mTOR-hämmare troligen risken för transplantatförlust, BPAR och sårkomplikationer men risken för CMV minskar (Hahn D, Hodson EM, Hamiwka LA, Lee VWS, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD004290. DOI: 10.1002/14651858.CD004290.pub3). Man har även jämfört lågdos mTOR-hämmare plus standarddos CNI med högdos mTOR-hämmare plus lågdos CNI utan att se några säkra skillnader i patient eller transplantatöverlevnad, BPAR eller CMV-infektion. Sannolikt fanns inte heller några tydliga skillnader i sårkomplikationer, eller malignitet. Vidare ser man det som osäkert om det föreligger några skillnader i effekt mellan everolimus och sirolimus men graden av evidens är i detta avseende låg. Vidare noterades för mTOR-hämmare en ökad risk för behov av byte av immunsuppression. Man ser inte något behov av nya studier men däremot långtidsutvärdering av patienter som deltagit i genomförda RCTs för att studera effekten av mTOR-hämmare bortom 3 år efter transplantationen.

I en tidigare metaanalys från 2006 (Cochrane) av 33 RCT, och sammanlagt 7 114 njurtransplanterade patienter (LD och DD, 1a Ntx och reNtx), ingick 27 studier med sirolimus (SIR, 5 370 patienter) och sex med everolimus (ERL, 1 767 patienter) [81, 82]. Everolimus/sirolimus utvärderades som ersättning för en CNI (TAC eller CsA), som ett tillägg till CNI och i olika doser och som ersättning för en antimetabolit (AZA eller MMF).

En metanalys (24 studier, n=7356) jämfördes immunsuppression med CNI+mTOR-hämmare med standardterapi (TAC+MMF) vid NTx [83]. Man kunde inte visa några säkra skillnader i effekt mellan de två protokollen beträffande patient och grasftöverlevnad eller BPAR. Biverkningar var vanligare förekommande hos patienter som behandlades med mTOR-hämmare (sämre sårhäkning, lymfocele, dyslipidemi) men virusinfektioner och malignitet var mindre vanligt.

I en metaanalys inkluderades 1633 patienter i 11 RCT där behandling med CNI konverterats till behandling med ERL med det primära syftet att minska nefrotoxicitet [84]. Resultaten visade att patienter som konverterats till ERL hade signifikant ($p > 0.0005$) bättre njurfunktion vid 1 år och 5 år efter transplantationen, skillnaden i eGFR var i medeltal 5,36 ml/min/1,73 m². Dock, patienter i ERL-gruppen löpte signifikant större risk för BPAR eller studieavslut på grund av biverkningar ($p < 0,02$ och $0,03$, RR 1,82 och 2,63). Immunsuppression med ERL ökade också risken för anemi, hyperlipidemi, hyperkolestrolemi, proteinuri, hypokalemi, stomatit, munsår samt akné. Ingen säker skillnad kunde påvisas för

patientöverlevnad, graftöverlevnad eller allvarliga biverkningar ("serious adverse events")

Risken för infektion inom 1 år efter njurtransplantation har utvärderats i en metaanalys (19 studier, n=9861) där man jämförde immunsuppression med mTOR-hämmare med CNI [85]. Analysen visade en signifikant (OR 0.7) minskad risk för infektion (inkl. CMV) vid immunsuppression med mTOR-hämmare plus CNI jämfört med CNI-baserad behandling enbart, men ingen skillnad för mTOR-hämmare enbart där risken för pneumoni var ökad. Ingen skillnad sågs för patientöverlevnad, men graftöverlevnaden var sämre vid monoterapi med mTOR-hämmare.

I en metaanalys av data från Scientific Renal Transplant Registry (SRTR) mellan 2000 och 2004 (totalt 44 915 patienter) där 3 524 patienter fick immunsuppression med TAC+SIR framkom signifikant försämrad treårs transplantatöverlevnad (censurerat för patientförlust) jämfört med TAC+MMF (n=27 007) och i synnerhet bland patienter med hög immunologisk risk [86]. Incidensen av akut rejektion inom sex månader postoperativt var lika mellan grupperna (11,5–12,6 %).

Ingen av de inkluderade studierna i denna metaanalys sträckte sig bortom två år postoperativt. I denna metaanalys framkom inga säkra effekter eller skillnader för transplantatöverlevnad, patientöverlevnad, kardiovaskulär morbiditet eller malignitet. Detta var inte heller förväntat då signifikanta skillnader i dessa variabler inom två år postoperativt är osannolikt. En majoritet av de i analysen inkluderade studierna fokuserade på så kallade surrogatmarkörer för långtids patient och transplantatöverlevnad. Immunsuppression med SIR/ERL hade en ogynnsam effekt på viktiga riskfaktorer för patientmorbidity och eventuellt mortalitet (framför allt hyperlipidemi och benmärgshämning).

Vidare sågs, jämfört med CNI, inga uppenbara skillnader med avseende på den immunsuppressiva effekten, den viktigaste skillnaden var en bättre njurfunktion (cirka 15 ml/min bättre GFR) samt lägre kreatinin (cirka 18 µmol/l) hos patienter som behandlats med SIR/ERL samt mindre besvär med tremor. Då SIR/ERL gavs i olika doser och i kombination med vanlig dos CNI så minskade högdos SIR/ERL risken för akut rejektion med 23 procent i jämförelse med lågdos SIR/ERL, dock var njurfunktionen något sämre (cirka 4 ml/min lägre GFR). Lågdos SIR/ERL plus vanlig dos CNI minskade risken för akut rejektion med cirka 33 procent jämfört med högdos SIR/ERL plus lågdos CNI, njurfunktionen var dock sämre (cirka 10 ml/min lägre GFR).

Då en antimetabolit (AZA eller MMF) ersattes med SIR/EVR minskade antalet akuta rejektioner med 20 procent, antalet CMV infektioner med 51 procent, men njurfunktionen var sämre (cirka 8 ml/min lägre GFR). Då SIR/ERL gavs i stället för CNI eller antimetabolit så ökade risken för hyperlipidemi, benmärgshämning och lymfocele. Den ogynnsamma effekten på blodfetsprofilen och den hematologiska bilden var dosberoende och mer uttalad vid högdos SIR/ERL. Inga säkra slutsatser kunde i denna metaanalys dras om förekomsten av maligniteter. I allmänhet var det relativt stor andel av de mTOR-behandlade patienterna som

avbröt eller togs ur studierna (20–30 %), ofta på grund av misstänkta biverkningar.

I en ny bedömning från brittiska myndigheter (*NICE Technology appraisal; no. 481*) rekommenderas ERL som ett andrahandsalternativ vid njurtransplantation till patienter med låg eller intermediär immunologisk risk och då tillsammans med CsA och steroider. Även SIR rekommenderas som ett andrahandsalternativ till patienter med låg eller intermediär immunologisk risk och tillsammans med CsA och steroider. NIH anser dock att SIR inte kan användas mer än 2–3 månader postoperativt såtillvida inte CsA därefter kan trappas ut successivt. NIH anger också att ERL möjligen inte är kostnadseffektivt, särskilt inte om det ökar förekomsten av anemi.

Tidigare har brittiska myndigheter också sammanställt data från två RCT omfattande sammanlagt 771 patienter (*TRIP Database Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. NHS technology appraisal guidance 85. Issue date: September 2004. Review date: August 2007*). Här jämfördes ett protokoll där SIR/ERL initialt gavs tillsammans med CNI, varefter CNI sattes ut och dosen SIR/ERL ökades enligt koncentrationsbestämningar, med ett protokoll där CNI och SIR/ERL gavs kontinuerligt, SIR/ERL i en oförändrad dos (2 mg/24 timmar).

Ingen skillnad sågs mellan de två olika protokollen med avseende på akut rejektion upp till tre år efter transplantation. I gruppen där CNI avslutades sågs däremot en bättre njurfunktion och färre patienter med hypertoni. Vidare analyserades två studier där SIR/ERL (2 eller 5 mg/24 timmar) jämfördes med AZA (n=719) och placebo (n=576) i kombination med CsA och prednisolon. Incidensen av akut rejektion var lägre för patienter som behandlades med SIR/EVR. Två mindre studier jämförde SIR/ERL -baserad trippelterapi med CsA-baserad sådan, några skillnader kunde inte ses ett år efter transplantation. Slutsatsen blev att SIR/ERL utgjorde ett alternativ till CNI enbart då behandling CNI var olämpligt.

Från amerikanska hälsovårdsmyndigheter konstateras att mTOR-hämmare kan vara ett alternativ till CNI och att en konvertering till mTOR-hämmare kan förbättra njurfunktionen (*National Guideline Clearinghouse, US Department of Health & Services. Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. Comparative Effectiveness Review No. 166. AHRQ Publication No. 15(16)-EHC039-EF, March 2016*).

Ytterligare en metaanalys av två RCT visade att tillägg av SIR/ERL till CsA-baserade immunsuppressiva protokoll minskade antalet akuta rejektioner under det första året postoperativt, utbyte av AZA mot SIR/ERL gav en liknande effekt [13]. Inte heller i denna analys framkom någon effekt på transplantatöverlevnad, dock var frekvensen av biverkningar högre då SIR/ERL användes.

I en poolad analys av tio RCT (n=581) inkluderades patienter som behandlats med CNI i kombination med en antimetabolit (n=124), SIR (n=329) eller ERL (n=128), och uppföljningstiden var upp till 10 år postoperativt [87]. Ingen skillnad

kunde konstateras för patientöverlevnad, graftöverlevnad eller BPAR. Däremot var risken att drabbas av en CMV-infektion lägre för dom patienter som fick SIR eller ERL Fem år efter transplantationen var njurfunktionen signifikant sämre i SIR och ERL-grupperna jämfört med antimetabolit-gruppen (49,6 versus 43,9 versus 53,2 ml/min, P = 0,006), samtidigt var det mer vanligt förekommande med proteinuri i mTOR-grupperna

Slutligen, i en metaanalys (n=2148, 7 RCT) av olika doser av ERL (1,5 mg/dygn och 3 mg/dygn) konstaterades att den lägre dosen var att föredra i kombination med andra immunhämmande läkemedel efter njurtransplantation [88].

I brittiska riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade i samverkan med NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022*) rekommenderas mTOR-hämmare endast som ett andrahandsalternativ (vid exempelvis malignitet) då man anser att långtidsresultaten vid behandling med mTOR-hämmare inte är tillräckligt väl studerade.

I riktlinje från EAU anses mTOR-hämmare vara alternativ till annan immunsuppression men att risken för biverkningar (sår läkning, lymfocele) och BPAR är ökad jämfört med CNI i den tidiga postoperativa fasen (<3 månader) men att risken för CMV är lägre (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10]. Man skriver också att mTOR-hämmare har befunnits vara ett bra alternativ i första hand till CsA men att dom eventuella fördelarna inte är lika säkra i jämförelse med TAC och MMF. Man ser även mTOR-hämmare som ett alternativ vid CNI-orsakad nefrotoxicitet ("strong evidence"), då i kombination med reducerad dos CNI men att risken för utvecklandet av *de novo* DSA då är ökad. Baserat på den anti-proliferativa effekten ser EAU även mTOR-hämmare som ett alternativ för patienter med malignitet eller ökad risk för malignitet. EAU skriver i sina rekommendationer att mTOR-hämmare inte bör användas vid proteinuri (>800 mg/24h) och dålig njurfunktion (GFR <30 ml/min) ("strong evidence"). EAU anser att effekten och biverkningarna för everolimus och sirolimus är lika men att vissa farmakokinetiska och farmakologiska skillnader bör beaktas, ex har sirolimus en t_{1/2} på 60 timmar och everolimus 24 timmar. Vidare bör mTOR-hämmare inte administreras samtidigt som CsA utan 4h efter, denna interaktion gäller inte för TAC vilket kräver ökad dos av mTOR-hämmaren. EAU rekommenderar TDM vid immunsuppression med mTOR-hämmare.

KDIGO rekommenderar att mTOR-hämmare inte används primärt efter transplantationen, utan först efter avslutad sår läkning och vid god och stabil njurfunktion (evidensgrad 1B), samma rekommendation ges av KJDOQI [5].

I en italiensk, multicenter, retrospektiv observationsstudie (CESIT) analyserades utfallet efter njurtransplantationer utförda mellan 2009 och 2019 (n=5318) med fokus på olika immunsuppressiva behandlingsprotokoll, man fann mTOR-hämmare vara ett gott alternativ till MMF i kombination med TAC [89].

I en registerstudie undersöktes 5-årsresultatet efter NTx inom 5 olika RCTs med ERL, ingen skillnad sågs i patient eller transplantatöverlevnad mellan immunsuppression med ERL jämfört standardbehandling [90].

Vidare finns ett stort antal RCT rörande immunsuppression med SIR/ERL vid njurtransplantation (studier av mTOR-hämmare är den vanligaste kliniska läkemedelsstudien idag vid njurtransplantation), dessa inkluderar:

- I. Everolimus och sirolimus (samma 12h dalvärde) har jämförts i en RCT (n=266) tillsammans med TAC och induktion med ATG, och med 12 månaders uppföljning [91]. Inga skillnader kunde påvisas mellan everolimus och sirolimus
- II. I en RCT (n=77) jämfördes den kumulativa 1-års incidensen av PTDM/NODAT vid immunsuppression med ERL och lågdos TAC med TAC plus MMF, ingen skillnad sågs mellan grupperna. Ingen skillnad noterades för BPAR eller njurfunktion (eGFR) [92].
- III. I ATHENA-studien (n=388) resulterade immunsuppression med ERL och TAC/CsA i likvärdiga resultat jämfört med TAC/CsA och MMF, detta inkluderade njurfunktion (eGFR). Däremot sågs signifikant lägre incidens av BK och CMV-infektion i ERL-gruppen [93]
- IV. I en RCT med NTx från s.k. ”expanded criteria donors” (n=171) jämfördes immunsuppression med ERL plus lågdos TAC (fördröjd introduktion) alternativt MMF och efter induktion med ATG, här noterades ett sämre resultat hos patienter i ERL-gruppen [94].
- V. Försämrad sårhäkning är en vanlig farhåga vid behandling med mTOR-hämmare. I en RCT (NEVERWOUND) utvärderades effekterna på sårhäkning under 3 månader postoperativt vid tidig alternativt sen introduktion av ERL (n=394) [95], ingen skillnad sågs mellan grupperna. Dock, ingen grupp som inte fick ERL var (märkligt nog?) inkluderad.
- VI. I en sub-analys av en RCT (n=288) jämfördes tre behandlingsgrupper med avseende på kliniska och subkliniska (ultraljud) sårhäkningskomplikationer [96]. Sårhäkningskomplikationer (såväl kliniska som totalt) var signifikant vanligare i de två grupperna där patienterna behandlades med ERL istället för MMF.
- VII. Immunsuppression med ERL har även utvärderats i en RCT (n=106) vid pediatrik (<18 år) NTx (CRADLE) och med 3 års uppföljning [97, 98]. I denna studie introducerades ERL vid 4–6 veckor efter transplantationen, vid 6 månader sattes kortison ut. Jämfört med kontrollgruppen (standardbehandling) sågs inga signifikanta skillnader i patient eller graftöverlevnad, inte heller för BPAR eller njurfunktion. Man drog slutsatsen att immunsuppression med ERL gjorde att utsättande av kortison och minskad CNI-nivå var möjlig vid pediatrik NTx vilket skulle

kunna vara värdefullt.

- VIII. I ADHERE-studien immunsupprimerades patienterna med en-dos TAC i kombination med antingen SIR (n=287) eller MMF (n=282), utvärdering genomfördes efter 12 månader [99]. Ingen skillnad sågs i mGFR (iohexolclearance), eGFR, kreatininclearance, patientöverlevnad, eller transplantatöverlevnad. Biverkningar var vanligare i SIR-gruppen. I en 5-årsuppföljning av patienterna i ADHERE-studien (n=587) sågs fortsatt god patient och transplantatöverlevnad (90,8 och 84,0 %) samt god njurfunktion (eGFR 54,5±21,6 ml/min), ingen skillnad mellan grupperna [100].
- IX. I TRANSFORM-studien (n=2037) jämfördes ERL plus lågdos TAC med standarddos TAC och MMF [101] vid NTx till patienter med låg-måttlig immunologisk risk och efter induktion med basiliximab eller ATG. Vid 2-årsuppföljning sågs ingen skillnad i mellan grupperna för BPAR eller njurfunktion (eGFR), risken för *de novo* DSA var dock lägre i ERL-gsgruppen (12,3 och 17,6 % respektive). Dessutom var risken för CMV (2,8 och 13,5 %, p<0,0001) och BK-virus (5,8 och 10,3 %) infektion i ERL-gruppen. I en 5-årsuppföljning av patienterna i TRANSFORM sågs ingen skillnad mellan grupperna med avseende en sammansatt effektparameter (BPAR ≥1A, samt graft eller patientförlust), nu inte heller för *de novo* DSA [102].
- X. I SENATOR-studien utvärderades immunsuppression med ERL vid NTx inom "Eurotransplant senior program" (ESP), dvs vid transplantation till äldre patienter (n=207) [103]. Byte till från standardterapi (CNI+MMF) till ERL+MMF utfördes vid 7 veckor postoperativt. Basiliximab gavs vecka 7 och 12. Vid utvärdering 6 månader efter transplantation sågs inga säkra skillnader för njurfunktion (eGFR) men fler i ERL-gruppen hade bytt behandling pga biverkningar (27 % jämfört med 0 %).
- XI. I en RCT har immunsuppression med ERL+MMF utvärderats (n=97) i jämförelse med TAC+MMF, byte till ERL-baserad terapi utfördes 4 månader postoperativt och patienterna följdes i 3 år [104]. Inga uppenbara eller signifikanta skillnader noterades mellan grupperna.
- XII. I en RCT jämfördes immunsuppression med ERL+ reducerad dos CsA + prednisolon med TAC+MMF+prednisolon hos totalt 60 patienter [105]. Alla patienter erhöll induktionsbehandling med basiliximab. Vid 3 år efter transplantationen sågs ingen säker skillnad i patient- eller transplantatöverlevnad eller njurtransplantatfunktion. Akut rejektion var vanligare hos patienter som fick ERL men skillnaden var inte signifikant, samt även hyperkolestrolemi och anemi.
- XIII. I SPIESSER studien randomiserades patienter till de-novo immunsuppression baserad på SIR eller CsA [106], patienterna följdes i 8 år. Ingen skillnad sågs med avseende på patient- eller transplantatöverlevnad, Njurfunktionen var bättre i SIR-gruppen (eGFR 74

ml/min jämfört med 49,5 ml/min). Ingen skillnad kunde påvisas för uppkomst av de-novo DSA eller uppkomst av malignitet

- XIV. Vid utvärdering fem år efter transplantation till patienter med låg till måttlig immunologisk risk och som behandlats med SIR+MMF (n=31), sågs bättre njurfunktion (GFR 66,7 jämfört med 50,7 cc/min) och färre fall av kronisk njurtransplantatsdysfunktion jämfört med patienter som fått CsA+MMF (n=30) [107]. I denna studie användes induktion med IL2-RA och koncentrationerna av SIR övervakades (10–12 ng/ml). Patientöverlevnaden, antalet akuta rejektioner, blodfettssnivåerna, U-protein/kreatinin kvot, och medicinsk/kirurgisk morbiditet var lika i de två grupperna. Sex de-novo maligniteter uppstod i CNI-gruppen, två i SIR-gruppen.
- XV. I en RCT utvärderad efter två år, fick sammanlagt 132 patienter (LD) induktion med IL2-RA+steroider och därefter antingen TAC+SIR eller MMF+SIR [108]. Signifikant bättre njurfunktion (S-kreatinin 1,25 jämfört med 1,43 mg/dl, GFR 94,9 jämfört med 79,6 ml/min) noterades för patienter som behandlats med MMF+SIR. Inga skillnader framkom för patientöverlevnad eller transplantatöverlevnad.
- XVI. I en annan RCT, randomiserades 40 patienter (sex månader till 8 år efter transplantation) till att antingen fortsätta med CNI (TAC eller CsA) eller byta CNI mot SIR [109]. Ett år efter byte till SIR noterades en signifikant förbättring i njurfunktionen (GFR 12,9 ml/min lägre). Inga akuta rejektioner uppkom. Biverkningar av SIR var främst munsår (32 %) och hudutslag (68 %, framför allt akne).
- XVII. En 1-årig RCT omfattande 185 patienter som behandlades med TAC+SIR och 176 som fick TAC+MMF, inga generella skillnader sågs med avseende på patient eller transplantatöverlevnad [110]. Däremot noterades specifikt för patienter som inte hade en fördröjd funktionsstart ("delayed graft function", DGF), signifikant bättre transplantatöverlevnad vid behandling med TAC+MMF (99 %) jämfört med TAC+SIR (93 %). Även vid transplantation med levande donator (LD) sågs en bättre transplantatöverlevnad med TAC+MMF, dock var skillnaden inte signifikant (98 % jämfört med 91 %; $P=0,07$). Patienter som fått TAC+MMF hade också signifikant bättre S-kreatinin och en trend mot bättre kreatininclearance. Signifikant fler patienter som fick TAC+SIR hade S-kreatinin $>2,0$ mg/dl (20,4% jämfört med 11,0 %).
- XVIII. ASCERTAIN [111] var en öppen, randomiserad multicenter studie med två års uppföljning där 394 patienter med stabil njurfunktion (GFR 30–70 ml/min/1,73 m²) >6 månader efter transplantation randomiserades till att erhålla antingen I) enbart everolimus (CNI-fritt protokoll, n=127), II) everolimus med lågdos CNI (CNI-minimeringsprotokoll, n=144) eller III) oförändrat CNI-baserat protokoll (kontroller, n=123).

Ingen skillnad mellan grupperna sågs för primär endpoint GFR eller någon annan effektivitetsparameter (patientförlust, transplantatförlust, biopsiverifierad akut rejektion). I en post hoc analys noterades att patienter med GFR >50 ml/min vid inklusion och som behandlades med everolimus enbart (CNI-fritt protokoll) förbättrade sin njurfunktion signifikant jämfört med kontrollgruppen. Tjugoåtta procent av de patienter som erhöll everolimus enbart (CNI-fritt protokoll) avbröt studien i förtid på grund av biverkningar.

XIX. ZEUS [112] är en öppen, randomiserad multicenterstudie där 300 njurtransplanterade patienter immunsupprimerade med ett CsA-baserat protokoll randomiserades vid 4,5 månader postoperativt till antingen ERL (n= 155) eller fortsatt CsA-behandling (n=145). Dessa patienter har nu följts i 5 år efter transplantationen. Signifikant bättre eGFR (67,2 vs 60,8 ml/min/1,73 m² och medelskillnad 6,4 ml/min/1,73 m²; p = 0,031) noterades i ERL-gruppen men också en ökad förekomst av akut rejektion (22 % jämfört med 7 %, n.s.). Biverkningar som hyperlipidemi, anemi, proteinuri, trombocytopeni, aftös stomatit, och diarré var vanligare i ERL-gruppen. Hyperuricemi var vanligare i CNI-gruppen.

XX. CONVERT [113] var en öppen, randomiserad multicenterstudie där 830 njurtransplanterade 6–120 månader post-operativt randomiserades till antingen fortsatt CNI-baserad immunsuppression (n=275, takrolimus, cyklosporin A) eller byte till sirolimus (n=555, CNI-fritt protokoll).

Uppföljning har genomförts vid 12 och 24 månader efter randomisering, ingen signifikant skillnad i GFR mellan grupperna sågs för patienter med basalt GFR >40 ml/min/1,73 m² vid så kallad intention-to-treat analys men väl vid så kallad on-therapy analys. Byte till everolimus var särskilt fördelaktigt för njurfunktionen för patienter med basal GFR >40 och basal U-protein/kreatinin <0,11. Ingen skillnad sågs för patient eller transplantatöverlevnad, eller akuta rejektioner. Urin protein-kreatinin kvoten var högre i everolimusgruppen (det vill säga proteinuri). Färre maligniteter sågs i everolimusgruppen vid både 12 och 24 månader [114], den stora skillnaden gällde så kallad non-melanoma skin cancer (NMSC), det vill säga i huvudsak skivepitelcancer.

XXI. I EVEREST studien [115] där 285 patienter randomiserades till antingen CsA (C2 150–300 ng/ml) plus everolimus (C0 8–12 ng/ml) eller CsA (C2 350–500 ng/ml) plus everolimus (C0 3–8 ng/ml) var transplantatöverlevnaden vid ett år signifikant bättre för gruppen som behandlades med mycket låg CsA-koncentration i kombination med högre everolimus-koncentration, 98 procent jämfört med 90 procent (p=0,007). Även vid två år var transplantatöverlevnaden signifikant bättre (p=0,048, ej censurerat för patient death). Antalet patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 7,2 % och 3,6 %. Mortaliteten i de två grupperna var lika

- XXII. I en öppen, randomiserad multicenterstudie med ettårsuppföljning [116] så randomiserades njurtransplanterade patienter med låg immunologisk risk till att sju veckor efter transplantationen byta till everolimus enbart (n=102, CNI-fritt protokoll) eller fortsatt CNI-baserad immunsuppression (n=100). Förändringen i GFR var signifikant större för patienter i everolimusgruppen jämfört med kontrollgruppen. Ingen skillnad sågs för patient eller transplantatöverlevnad. Fler akuta rejektioner sågs bland de everolimusbehandlade recipienterna jämfört kontroller (27,5 % vs 11 %) och fler i everolimusgruppen avbröt studien på grund av biverkningar
- XXIII. I en öppen studie [117] randomiserades 122 patienter en månad postoperativt till antingen takrolimus och mykofenolat eller sirolimus och mykofenolat. Kortison sattes ut på samtliga patienter dag 4 efter transplantationen, uppföljningstiden var två år. Patient och transplantatöverlevnad var lika mellan de två grupperna. Fler rejektioner noterades i sirolimus gruppen (13 % vs 5 %) men skillnaden var inte signifikant. Njurfunktionen vid ett år var lika mellan grupperna. Så många som 63 procent av patienterna i sirolimusgruppen avbröt studien i förtid, den vanligaste orsaken var biverkningar, i jämförelse med 18 procent i takrolimusgruppen.
- Slutsatsen var att byte från CNI till sirolimus inte förbättrar njurfunktionen och tolereras dåligt på grund av biverkningar.
- XXIV. I den så kallade "Spare The Nephron" studien [118] randomiserades 305 patienter 1–3 månader efter transplantation till öppen behandling med antingen CNI och mykofenolat eller sirolimus och mykofenolat. Uppföljning skedde under två år. Vid ett år förelåg en signifikant skillnad i GFR mellan grupperna men inte vid två år. Dock, signifikant färre patienter avled i sirolimusgruppen och det fanns en trend (n.s.) mot färre rejektioner.
- XXV. I en sammanställning analyserades 138 patienter som behandlats med sirolimus som monoterapi i mer än en månad och med mer än sex månaders uppföljning [119]. Tidpunkten för byte till monoterapi med sirolimus var $6,5 \pm 4,1$ år efter transplantationen och den vanligaste orsaken var malignitet. Frekvensen akut rejektion var 1,4 procent vid tolv månader, graft och patientöverlevnad var 94,2 % och 97,1 %.
- Omkring 14 procent avbröt behandlingen på grund av biverkningar, medelkoncentrationen av sirolimus vid tolv månader var $9,6 \pm 3,3$ ng/ml. Njurfunktionen och graden av proteinuri förblev väsentligen oförändrade, ingen effekt sågs på blodfetter, blodsocker eller Hb. Slutsatsen var att sirolimus monoterapi är säkert och effektivt för patienter med låg risk för rejektion lång tid efter transplantation.
- XXVI. I en ytterligare studie av 47 patienter med låg immunologisk risk enligt Luminex och ImmuKnow analys, byttes efter tolv månader sedvanlig CNI-baserad behandling till mTOR-hämmare (sirolimus eller everolimus) som

monoterapi [120]. Patient och transplantatöverlevnaden var efter ett år 100 % och efter fem år 95,7 % och 88,7 %. Fyra transplantat (8,5 %) förlorades, tre på grund av kronisk transplantatnefropati och en på grund av death with functioning graft. Rejektionsfrekvensen efter bytet var 2,1 procent. Andelen patienter som kvarstod på monoterapi efter ett år och fem år var 97,9 procent och 70,5 procent. Njurfunktionen (S-kreatinin och GFR) förbättrades signifikant från $2,16 \pm 1,05$ mg/dl och $39,23 \pm 25,23$ ml/min till $1,49 \pm 0,56$ mg/dl och $52,23 \pm 23,20$ ml/min ($p=0,001$).

- XXVII. Proteinurin ökade men inte signifikant ($306,6 \pm 400$ mg/24 timmar till $418,1 \pm 514,1$ mg/24 timmar). Slutsatsen var att monoterapi med mTOR-hämmare kan användas säkert och effektivt tolv månader efter njurtransplantation till selekterade patienter.
- XXVIII. I MECANO-studien [121] bestod immunsuppressionen, efter inuktion med basiliximab, initialt av CsA, MPS och steroider. Efter 6 månader randomiserades patienterna till antingen ERL och steroider ($n=96$), CsA och steroider ($n=89$) eller MPS och steroider (denna studiearm avbröts i förtid). Ingen skillnad förelåg i patientöverlevnad eller graftöverlevnad. Patienter som behandlades med ERL hade i njurtransplantatsbiopsier mindre interstitiell fibros och inflammation och eGFR var högre ($p<0,05$). Rejektionsfrekvensen i ERL-gruppen var 13 % och i CsA-gruppen 19 % (n.s.). Ingen skillnad sågs i utvecklandet av de novo DSA. Fler biverkningar sågs i ERL-gruppen och det var vanligare att immunsuppressionen byttes till annat preparat.
- XXIX. I en studie [122] av vänsterkammarhypertrofi hos 71 njurtransplanterade patienter randomiserades dessa i stabil postoperativ fas (6 månader till 3 år) till att fortsätta med CNI och MPA eller bytas till ERL och MPA. Efter 24 månader var "left ventricular mass index" (LVMI) lägre men någon säker skillnad kunde inte noteras mellan grupperna. Pro-BNP var dock signifikant lägre i ERL-gruppen (51,6 vs 58,2 mg/l; $p = 0,004$) och njurfunktionen var bättre jämfört med TAC-gruppen ($p = 0,0315$).
- XXX. I en öppen RCT ($n=195$) fick alla patienter initialt behandling med TAC, MMF och steroider, efter 3 till 5 månader lottades deltagarna till att fortsätta med TAC ($n=109$) eller bytas till SIR ($n=86$) [123]. Utvärdering skedde 24 månader postoperativt. Primär effektparameter var andelen patienter med en förbättring i eGFR >5 ml/min/1,73 m². men ingen skillnad kunde noteras mellan studiegrupperna. I ERL-gruppen konstaterades dock signifikant fler akuta rejektioner (8 % vs 2 %; $p = 0,02$) och flera studieavbrott p.g.a. biverkningar men lägre förekomst av skivepitelcancer i huden.
- XXXI. I ELEVATE-studien [124] deltog 715 de novo njurtransplanterade patienter som 10-14 veckor postoperativt randomiserades till att antingen fortsätta med CNI-baserad immunsuppression (TAC=231, CsA=125) eller bytas till ERL ($n=359$). Alla patienterna behandlades också med MMF och steroider. Tolv månader efter transplantationen sågs ingen skillnad i

njurfunktion mellan grupperna (eGFR). Akut avstötning var vanligare i ERL-gruppen jämfört med de två CNI-grupperna sammanlagt (9,7 % vs 4,8 %, $p = 0,014$) och jämfört med TAC-gruppen (9,7 % vs 2,6 %, $p < 0,001$). Dock var det ingen skillnad i BPAR mellan ERL- och CsA-grupperna. Studieavhopp beroende på biverkningar var vanligare med ERL, möjligen var det även vanligare med uppkomst av de novo DSA i ERL-gruppen.

XXXII. I en amerikansk RCT randomiserades patienterna till underhållsbehandling med lågdos TAC och ERL ($n=309$) eller standarddos TAC och MMF ($n=304$), induktionsbehandling gavs till alla patienter med antithymocytglobulin (ATG) eller basiliximab [125]. BPAR sågs mer ofta i ERL-gruppen jämfört med MMF-gruppen (19,1 % vs 11,2 %; $p < 0.05$) medan transplantatförlust var vanligare i MMF-gruppen (1,3 % vs 3,9 %; $p < 0,05$). Ingen skillnad sågs i njurfunktion eller för de viktigaste säkerhetsparametrarna.

XXXIII. I en RCT ($n=309$) analyserades de kliniska effekterna av olika ERL och TAC-nivåer under 12 månader postoperativt för patienter som behandlades med ERL, TAC och steroider [126]. Högst incidens av BPAR och transplantatförlust sågs vid ERL-nivåer < 3 ng/ml (64,7 % och 10,5 %). Lågt eGFR var associerat till låga ERL-nivåer och höga TAC-nivåer. Enligt författarna stödjer studien ERL-nivåer mellan 3 och 8 ng/ml efter njurtransplantation.

XXXIV. I en RCT från Sydkorea (RECORD) randomiserades 158 njurtransplanterade patienter till immunsuppression med lågdos ERL eller MMF i kombination med en-dos TAC och steroider [127] och följdes sedan i 12 månader. Den primära effektparametern var en kombination av patientförlust, graftförlust, BPAR och "lost to follow-up". Den kombinerade effektparametern var 6,6 % i ERL-gruppen och 13,3 % i MMF-gruppen. Ingen skillnad sågs i njurfunktion eller biverkningar

I en prospektiv observationsstudie från Ungern [128] analyserades risken för mortalitet och transplantatförlust för 993 patienter som erhållit immunsuppression med mTOR inhibitor efter njurtransplantation. Uppföljningstiden var 37 månader (median). Ingen ökad risk sågs för transplantatförlust men risken för mortalitet var på gränsen till signifikant för patienter som behandlats med mTOR-inhibitor. Bland patienter utan malignitet (då malignitet var den vanligaste orsaken till att behandla patienten med mTOR-inhibitor) så var risken för mortalitet signifikant förhöjd.

Vidare, i en mycket stor och nyligen publicerad retrospektiv analys av 139 370 njurtransplantationer utförda 1999–2010 i USA [129] jämfördes resultaten för patienter som immunsupprimerats med mTOR-hämmare eller CNI. Under de första två åren efter transplantation var primär immunsuppression med mTOR-hämmare utan CNI ($n=3 237$) associerat med signifikant högre risk för transplantatförlust och patientförlust (en så kallad composite endpoint) jämfört

med CNI-baserade protokoll (n=125 623). Riskkvoten (HR) varierade mellan 3,67 postoperativt (95 % CI, 3,12–4,32) till 1,4 vid två år (95 % CI, 1,26–1,57).

Vid analys 2–8 år efter transplantationen var primär immunsuppression med mTOR oberoende associerat till förhöjd risk för patientförlust enbart (HR 1,25; 95 % CI, 1,11–1,41) samt till ”composite endpoint” enligt ovan (HR 1,17; 95 % CI, 1,08–1,27). Risken påverkades inte nämnvärt medicinsk historia (anamnes), immunologisk risk eller det kliniska förloppet. Slutsatsen drogs att primär immunsuppression med mTOR-inhibitor utan CNI är associerat med sämre patientöverlevnad jämfört med CNI-baserad immunsuppression.

Andra intressanta effekter som observerats vid immunsuppression med mTOR-hämmare är den minskade förekomsten av virusinfektioner (CMV, BKV) samt den eventuella hämmande effekten på olika former av tumörer ex. skivepitelcancer (SCC) i huden och njurcancer. Dessa gynnsamma effekter kan möjligen kvarstå även i kombination med CNI i låg dos. Den minskade risken för infektioner har visats i ett flertal studier och analyser [85, 130, 131] [132]. Det är även visat att byte av immunsuppression från CNI+MMF till CNI+ERL minskar risken för nya episoder av CMV-viremi efter den första episoden hos CMV+njurrecipienter [133].

I en metanalys (n=6211, 28 RCT) gällande förekomst av virusinfektion (CMV, BKV) i studier där man provat immunsuppression med mTOR-hämmare gentemot CNI noterades lägre förekomst av CMV i alla jämförelser (ERL vs CNI, ERL och lågdos CNI vs standarddos CNI), evidensgraden bedömdes som god till medelgod [134]. För BKV sågs ingen säker minskning av antalet infektioner. Patienter i mTOR-grupperna hade mer BPAR, proteinuri och sår läkningskomplikationer, ingen skillnad sågs i transplantatöverlevnad. Njurfunktionen var något bättre i gruppen där patienterna behandlats med mTOR-hämmare utan CNI (eGFR 4,07 ml/min/1,73 m² högre; 95% confidence interval, 1,34 to 6,80). I en översiktartikel från Spanien är slutsatsen att de novo underhållsbehandling med mTOR-hämmare minskar risken för CMV och BKV-infektion men att det saknas säker evidens för att byte till mTOR-hämmare har en effekt mot BKV [135]. Ingen evidens framkom för att mTOR-hämmare minskar risken för EBV eller PTLD, dock observerades data från onkologiska studier som visar att mTOR-hämmare har en klar antineoplastisk effekt mot olika former av lymfom, ex mantelcells-lymfom och marginalzons B-cells lymfom, samt mot Kaposi's sarkom [136].

I en retrospektiv analys [137] av 7 st. ABO-inkompatibelt njurtransplanterade patienter som behandlats med standarddos TAC (6–10 ng/ml), MPA och steroider noterades minskade nivåer av BK-virus i blod (PCR) vid byte till lågdos TAC (3–5 ng/ml), ERL och steroider jämfört med patienter som fortsatte med oförändrad behandling. Byte skedde mellan dag 34 och 529 (medelvärde 141 dagar), uppföljningstiden var mellan 398 och 866 dagar (medelvärde 784 dagar). Ingen skillnad sågs i njurfunktion mellan grupperna. I en annan studie [138] randomiserades patienterna (n=224) 6 månader postoperativt till fortsatt behandling med antingen CsA, ERL eller MPA i kombination med steroider. Patienterna monitorerades sedan för BKV t.o.m. 24 månader efter

transplantationen. Lägst förekomst av BKV sågs i CsA-gruppen (16,9 %), högst i MPA-gruppen (43,6 %) och i ERL-gruppen sågs BKV hos 19,8 %. För patienter med BK-infektion och immunsuppression med TAC och MMF som randomiserats till byte av MMF till ERL (målvärde 3–8 ng/ml) eller 50 % reduktion av MMF-dosen hade 50 % respektive 33 % av patienterna inte någon kvarstående viremi efter 3 månader [139]. Det skall noteras att målvärdet för takrolimus var olika i de två grupperna (3–6 och 4–10 ng/ml) vilket kan vara betydelsefullt för utfallet.

Vad beträffar den antiproliferativa effekten av mTOR-hämmare på olika former av cancer så har SIR och ERL (eller andra s.k. rapaloger) provats i kliniska studier i behandlingen av lungcancer, bröstcancer, kolorektal cancer, ventrikelcancer, njurcancer, urinbåsecancer, prostatacancer, ÖNH-cancer och SCC i huden [140]. Den mest lovande effekten har observerats hos patienter med njurcancer och bröstcancer. Positiva effekter har även observerats på SCC då SIR använts som adjuvant terapi [141]. Vid organtransplantation är det sannolikt att de novo immunsuppression med mTOR-hämmare är mer fördelaktigt än ett senare byte med avseende på den skyddande effekten mot tumörer [136]. Någon säker effekt på risken för ny SCC vid byte till immunsuppression innehållande SIR kunde dock inte påvisas vid 2 år i en RCT med 155 patienter [142], ytterligare studier torde vara nödvändigt. Vidare har mTOR-hämmare använts i behandlingen av gynekologisk cancer, osteosarkom, leukemi, lymfom, thyroideacancer, glioblastom, neuroendokrina tumörer och medulloblastom.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att primär immunsuppression vid njurtransplantation baserade på enbart mTOR-hämmare kan resultera i sämre transplantatöverlevnad samt sämre patientöverlevnad jämfört CNI-baserade protokoll. Förekomsten av akuta rejektioner har i flera studier varit signifikant högre för patienter som erhållit mTOR-hämmare i stället för CNI. Initial immunsuppression med CNI-baserat protokoll och byte till mTOR-hämmare några veckor till månader postoperativt förefaller vara säkrare.

Dock, i aktuella immunsuppressiva protokoll kombineras vanligen en mTOR-hämmare med CNI. CNI ges då ofta i en reducerad dos med förhoppningen att bland annat förbättra njurfunktionen och minska risken för toxicitet. Resultat av studier med protokoll där ERL kombineras med lågdos TAC visar goda resultat och likvärdiga med standardprotokoll. Incidensen av akut BPAR är eventuellt högre men transplantatöverlevnaden förefaller inte påverkas negativt, åtminstone inte upp till 5 år postoperativt. I många, men inte alla, studier ses bättre njurfunktion vid behandling med ERL och lågdos CNI jämfört med MMF och standarddos CNI. Immunsuppression med ERL i kombination med CsA förefaller inte vara lika effektivt. De flesta ser idag mTOR-hämmare i kombination med reducerad dos CNI som ett värdefullt alternativ, och särskilt vid CNI-toxicitet, malignitet eller svårbehandlad CMV-infektion.

Biverkningar förekommer vid behandling med mTOR-hämmare, dessa är ofta dosberoende. Immunsuppression med mTOR-hämmare ökade risken för bland annat proteinuri, hyperlipidemi, anemi, sårläkningsproblem, dyslipidemi och lymfocele.

I studier med mTOR-hämmare har en relativt stor andel av patienterna avbrutit sin mTOR-behandling på grund av biverkningar, i vissa studier upp mot 30 procent.

I många av de studier som genomförts med mTOR-hämmare har incidensen av viruskomplikationer (främst CMV, och BKV) efter transplantationen varit lägre jämfört med standardbehandling vilket är en betydelsefull effekt. En ytterligare intressant möjlighet med mTOR-hämmare är den uppenbart hämmande effekten på vissa tumörer, främst njurcancer och SCC.

E. Induktionsbehandling?

a. IL2 receptor antagonister och antilymfocyt antikroppar

Målsättningen med induktionsbehandling är främst att undvika förekomsten av akut rejektion och minska behovet av CNI, med minskad CNI-orsakad nefrotoxicitet som följd. Användandet av induktionsbehandling varierar internationellt. I USA erhåller cirka 27 procent av alla som njurtransplanteras för första gången IL2-receptor antagonist (IL2-RA, anti-CD25), i Australasia är motsvarande andel cirka 70 procent. I Sverige finns för närvarande enbart IL2-RA i form av basiliximab tillgänglig, detta preparat används relativt ofta vid njurtransplantation men rutinerna varierar mellan landets transplantationsenheter.

I en Cochrane metaanalys av 99 RCT (8956 patienter, 33 olika preparat) utvärderades evidens för olika mono- och polyklonala antikroppar för induktionsbehandling vid njurtransplantation [143]. Antithymocytglobulin (ATG) minskade incidensen av akut rejektion och oavsett om ATG användes tillsammans med CNI (RR 0,61, 0,49 till 0,76) eller inte (RR 0,65, 0,43 till 0,98). För patienter som inte behandlades med CNI minskade induktionsbehandling med ATG risken för transplantatförlust men inte patientförlust (RR 0,55, 0,38 till 0,78). Om ATG och CNI kombinerades sågs ingen effekt på vare sig transplantat- eller patientförlust. Induktion med ATG ökade risken för CMV, leukopeni och trombocytopeni men hade ingen säker effekt på risken för DGF, malignitet, PTLD, eller NODAT. Induktionsbehandling med rituximab hade inga säkra effekter på någon utfallsparameter.

I en tidigare Cochrane metaanalys av 32 studier (5 854 patienter) jämfördes induktion med IL2-RA (basiliximab eller daclizumab) med placebo eller ingen induktion [144]. Vidare analyserades 18 studier (1 844 patienter) där induktion med IL2-RA jämfördes med induktion med antithymo/lymfocyt antikroppar/globulin (ATG/ALG), i en studie (13 patienter) med rituximab, i fyra studier (165 patienter) med muromonab-CD3 (OKT-3), i fem studier (293 patienter) jämfördes basiliximab med daclizumab. Den övriga immunsuppressionen varierade, i 55 studier (71 %) användes CsA och i 22 studier (29 %) användes TAC.

Tillägg av induktionsbehandling med IL2-RA minskar signifikant antalet akuta rejektioner (69 % vid tre månader, 32 % vid sex månader och 28 % reduktion vid tolv månader) och antalet steroidresistenta rejektioner (48 % reduktion). Induktion med IL2-RA medförde signifikant 25 procent lägre risk för transplantatförlust

(inklusive död med fungerande transplantat, ”dead with functioning graft”, DWFG) vid sex och tolv månader postoperativt men inte vid senare tidpunkter.

Förekomsten av CMV sjukdom sjönk signifikant med 19 procent. Sex månader efter transplantationen sågs också en signifikant lägre förekomst av malignitet och ett signifikant lägre kreatinin, men inte vid senare tidpunkter. Inga skillnader sågs mellan olika IL2-RA. I jämförelse med ATG sågs ingen skillnad för kliniskt diagnostiserad akut rejektion eller transplantatöverlevnad men induktion med ATG gav färre fall av biopsiverifierad akut rejektion. Dock, biverkningar (till exempel feber och frossa, cytokinfrisättning), leukopeni, malignitet och CMV sjukdom var vanligare förekommande bland patienter som erhöll ATG. Det var ingen skillnad utifrån graden av immunologisk risk, beroende på om CsA, takrolimus eller MMF gavs eller beroende på om ATG-preparatet framställdes på kanin eller häst.

I en nyligen uppdaterad Cochrane metaanalys av 32 studier (5 854 patienter) jämfördes induktion med IL2-RA (basiliximab eller daclizumab) med placebo eller ingen induktion [144]. Vidare analyserades 18 studier (1 844 patienter) där induktion med IL2-RA jämfördes med induktion med antithymo/lymfocyt antikroppar/globulin (ATG/ALG), i en studie (13 patienter) med rituximab, i fyra studier (165 patienter) med muromonab-CD3 (OKT-3), i fem studier (293 patienter) jämfördes basiliximab med daclizumab. Den övriga immunsuppressionen varierade, i 55 studier (71 %) användes CsA och i 22 studier (29 %) användes TAC.

Tillägg av induktionsbehandling med IL2-RA minskar signifikant antalet akuta rejektioner (69 % vid tre månader, 32 % vid sex månader och 28 % reduktion vid tolv månader) och antalet steroidresistenta rejektioner (48 % reduktion). Induktion med IL2-RA medförde signifikant 25 procent lägre risk för transplantatförlust (inklusive död med fungerande transplantat, ”dead with functioning graft”, DWFG) vid sex och tolv månader postoperativt men inte vid senare tidpunkter.

Förekomsten av CMV sjukdom sjönk signifikant med 19 procent. Sex månader efter transplantationen sågs också en signifikant lägre förekomst av malignitet och ett signifikant lägre kreatinin, men inte vid senare tidpunkter. Inga skillnader sågs mellan olika IL2-RA. I jämförelse med ATG sågs ingen skillnad för kliniskt diagnostiserad akut rejektion eller transplantatöverlevnad men induktion med ATG gav färre fall av biopsiverifierad akut rejektion. Dock, biverkningar (till exempel feber och frossa, cytokinfrisättning), leukopeni, malignitet och CMV sjukdom var vanligare förekommande bland patienter som erhöll ATG. Det var ingen skillnad utifrån graden av immunologisk risk, beroende på om CsA, takrolimus eller MMF gavs eller beroende på om ATG-preparatet framställdes på kanin eller häst.

I en ny metanalys (136 studier varav 37 RCT) utvärderades effekten av ATG som induktionsbehandling vid NTx [145]. Jämfört med induktion med IL2-RA minskade ATG risken för BPAR vid normal-hög immunologisk risk (inklusive LD) men detta medförde inte att transplantatöverlevanden förbättrades. Jämfört med IL2-RA minskade ATG inte risken för BPAR bland äldre recipienter eller vid

hög risk för DGF. Ingen säker skillnad kunde påvisas för olika doser av ATG, inte heller någon skillnad jämfört med alemtuzumab (Campath).

I en ytterligare nyligen utförd metaanalys (utvärderades induktionsbehandling med IL2-RA vid NTx till patienter med normal immunologisk risk och med underhållsbehandling baserad på TAC men någon säker effekt av induktionsbehandling med IL2-RA sågs inte (patient och graftöverlevnad, BPAR) [146].

I en nygjord sydkoreansk metaanalys (25 studier, n=1768) studerades den profylaktiska effekten av ATG på uppkomsten av AMR efter NTx [147]. Analysen visade att ATG minskade risken för AMR med 59 %, men ingen säker effekt sågs av annan induktionsbehandling. Hur AMR diagnosticerades eller definierades är något oklart.

I en annan metaanalys av åtta studier (1 816 patienter) där induktion med IL2-RA jämfördes med placebo eller ingen induktion [148]. Övrig immunsuppression bestod i CsA dubbel eller trippelterapi. I två av studierna inkluderades även patienter med förhöjd immunologisk risk (re-transplantationer). Induktion med IL2-RA minskade antalet akuta rejektioner signifikant (25,7 % jämfört med 39,6 %) vid utvärdering sex månader postoperativt. Ingen effekt sågs på patient eller transplantatöverlevnad vid ett år. Ingen ökad risk för infektion eller malignitet noterades och ingen skillnad framkom mellan olika typer av IL2-RA.

I en metaanalys genomförd av brittiska myndigheter (*Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004 Sep. 45 p. Technology appraisal; no. 85*) sammanställdes data från RCT med basiliximab (åtta studier) och daclizumab (tre studier) separat. Interleukin 2-receptor antagonist jämfördes vid ett år (basiliximab) och tre år (daclizumab) med placebo eller ingen behandling, alternativt induktion med annan mono- eller polyklonala antikropp. Studierna innefattade patienter med låg till måttlig immunologisk risk och immunsuppression baserad på CsA. Båda IL2-RA minskade signifikant antalet akuta rejektioner, ingen effekt noterades för transplantatöverlevnad. Ingen skillnad sågs heller i jämförelse med andra typer av antikroppar. Slutsatsen blev att IL2-RA var ett gott och, i jämförelse med andra mono- och polyklonala antikroppar, likvärdigt alternativ för induktionsbehandling vid njurtransplantation. Dessutom påpekades att IL2-RA minskade antalet akuta rejektioner även för patienter med låg till måttlig immunologisk risk.

I ytterligare en metaanalys analyserades data från RCT med basiliximab (tre RCT) och daclizumab (åtta RCT), där IL2-RA jämförts med placebo eller monomurab-CD3 (daclizumab) alternativt ATG (daclizumab, basiliximab) [13]. Utvärdering genomfördes för daclizumab vid ett och tre år, och för basiliximab vid ett år. I jämförelse med placebo så minskade båda IL2-RA incidensen av akuta rejektioner, ingen effekt sågs för patient eller transplantatöverlevnad. Ingen skillnad förelåg gentemot andra typer av antikroppar.

Polyklonalt antilymfocytglobulin finns i flera varianter som framställs på olika sätt, det mest använda i ett internationellt perspektiv är i dagsläget Thymoglobulin

vilket framställs genom immunisering av kaniner. Andra globuliner är ATGAM och ATG-Fresenius. Polyklonala antilymfocytglobulin har förutom en direkt lyserande/depleterande effekt på lymfocyter en bred och inte helt klarlagd immunomodulerande effekt. Till viss del skilda effekter av de olika preparaten kan därför inte uteslutas. Vidare anses antilymfocytglobulin minska den ischemi-reperfusionsskada som alltid uppkommer (mer eller mindre) vid njurtransplantation. Olika sorter av ATG (Thymoglobulin och Grafalon) jämfördes i en retrospektiv studie [149]. Induktion med Thymoglobulin gav färre BPAR under dom första 12 månaderna (10,1 och 25,3%), dosen av Thymoglobulin var lägre än dosen av Grafalon (5,3 och 8,6 mg/kg).

I brittiska riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade i samverkan med NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022*) rekommenderas att induktionsbehandling ges till alla njurtransplantationspatienter, vid låg immunologisk risk med IL2-RA/anti-CD25 (ex basiliximab) och vid hög immunologisk risk med ATG. Man rekommenderar vidare att immunsuppression skall påbörjas innan NTx och att introduktionen av CNI inte fördröjs tills funktionsstart. Även EAU rekommenderar induktionsbehandling med anti-CD25 alternativt ATG (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10].

Vidare finns flera RCT rörande induktionsbehandling med IL2-RA eller ATG vid njurtransplantation, dessa inkluderar:

- I. I en RCT (n=100) jämfördes induktionsbehandling med basiliximab med lågdos ATG (3 mg/kg totalt) [150]. Resultaten var i allmänhet goda men några säkra skillnader i effekt eller biverkningar sågs inte mellan grupperna. I denna studie fanns inte någon grupp som inte fick induktionsbehandling alls.
- II. Induktionsbehandling med anti-CD25 (basiliximab) har även utvärderats i en RCT (n=28) vid pediatrik NTx [151]. Ingen säker effekt kunde påvisas för patient eller graftöverlevnad, njurfunktion (S-kreatinin) eller BPAR jämfört med kontrollgruppen (ingen induktionsbehandling).
- III. Induktionsbehandling med ATG vid pediatrik (<18 år) NTx (n=46) har utvärderats i en RCT och jämförts med alemtuzumab (Campath) [152], inga säkra skillnader sågs mellan grupperna. Det fanns ingen grupp som inte fick induktionsbehandling i studien.
- IV. I en RCT (n=36) jämfördes olika totaldoserna av ATG vid induktionsbehandling av icke-immuniserade recipienter, och med utsättande av kortison på dag 7 efter operationen [153]. Under det första 12 månaderna uppkom BPAR oftare vid en totaldos av ATG på 4,5 mg/kg jämfört med 6,0 mg/kg (21,1 och 0%). Den sammanlagda effektparametern (BPAR, *de novo* DSA och graftförlust) uppkom också

oftare vid totaldosen 4,5 mg/kg (36,8 och 0%).

- V. I en RCT inkluderades 200 patienter och lottades till att erhålla induktionsbehandling med ATG eller anti-CD25 (basiliximab, daclizumab), utvärdering skedde 12 månader efter transplantationen [154]. Immunsuppressionen bestod i övrigt av TAC+MMF+prednisolon. Ingens skillnad sågs för akut rejektion (6 % och 10 %), eller kreatininclearance (55 ± 22 ml/min och 56 ± 2 ml/min). Immuniseringsgraden (PRA, panelreaktiva antikroppar) påverkade inte förekomsten av akut rejektion, ATG ökade risken för BK-virus infektion för patienter med lågt PRA.
- VI. En RCT har analyserat livskvalitet för 111 patienter som fått induktionsbehandling med ATG eller basiliximab följt av TAC+MMF+prednisolon [155]. Patienter som behandlats med ATG hade signifikant bättre livskvalitet efter transplantationen.
- VII. I en prospektiv RCT (212 patienter) med ett års uppföljning [156] så jämfördes de två IL2-RA basiliximab och daclizumab, alla patienter erhöll sedvanlig trippel immunsuppression. Inga skillnader mellan de två antikropparna noterades.
- VIII. I en prospektiv RCT [157] av 227 patienter med hög immunologisk risk (immuniserade, re-transplantation, PRA >30 %) var antalet akuta rejektion signifikant lägre vid induktionsbehandling med ATG (15 %) jämfört med daclizumab (27,2 %) men patient och transplantat överlevnaden vid tolv månader var densamma.
- IX. I en prospektiv RCT [158] jämfördes resultaten tio år efter transplantation med Thymoglobulin eller ATGAM. Förekomst av en så kallad ”composite endpoint” (patientförlust, transplantatförlust, akut rejektion) var lägre med Thymoglobulin (29 %) jämfört med ATGAM (48 %), incidensen av cancer (inklusive PTLD) var också lägre med Thymoglobulin (8 % vs 21 %). Däremot tenderade (n.s.) kreatinin att vara högre med Thymoglobulin och GFR lägre. Vidare, quality adjusted life years var högre med Thymoglobulin (16,7 % förbättring).
- X. Två olika doseringsprotokoll (single dose vs divided dose) för Thymoglobulin jämfördes i en sexmånaders interimrapport från en prospektiv RCT [159], 6 mg/kg BW 1x1 vs 1,5 mg/kg BW 1x4 (totalt 180 patienter). Den enda skillnaden som hittills noterats var att Delta-GFR (det vill säga förändringen av GFR dag 1–4) var bättre för patienter som erhållit Thymoglobulin x1 i hög dos, övriga parametrar var lika (patient och transplantat överlevnad, akut rejektion, kronisk allograftnefropati). Någon egentlig slutrapport har ännu inte publicerats vilket möjligen kan indikera att resultaten var lika mellan grupperna.

En delrapport från samma studie över den sekundära effektparameter transplantationorsakad diabetes (hyperglykemi och NODAT) för

inkluderade patienter utan diabetes mellitus innan transplantationen (98 av 180 patienter) [160]. Resultatet antyder att multipla doser ATG ur denna aspekt är fördra framför engångsdos ATG. Hypomagnesemi var inte lika vanligt vid engångsdos ATG.

- XI. Induktionsbehandling med ATG eller dactilizumab jämfördes i en RCT vid njurtransplantation till immuniserade patienter (elva patienter i varje grupp) [161]. Inga skillnader framkom för patientöverlevnad, transplantatöverlevnad eller njurfunktion (kreatininvärde) vid 24 månader. Fler allvarliga akuta rejektioner och allvarliga negativa händelser (adverse events) sågs i dactilizumabgruppen. Den totala kostnaden vid 24 månader var lägre i ATG-gruppen.
- XII. I en RCT (155 patienter) jämfördes efter fem år resultaten av induktion med två doser IL2-RA eller en hög dos ATG [162]. Immunsuppressionen efter induktion baserades på lågdos CsA. Som kontrollgrupp ingick också patienter utan induktion och med standard CsA-baserad trippelterapi. Induktion med ATG minskade signifikant förekomsten av primärt icke-fungerande njurtransplantat (delayed graft function, DGF) i jämförelse med både IL2-RA och ingen induktion.
- Induktion med IL2-RA eller ATG minskade signifikant behovet av dialys efter transplantation. Induktion med IL2-RA (men inte ATG) förbättrade signifikant den femåriga transplantatöverlevnaden jämfört med ingen induktion. Ingen skillnad sågs med avseende på akut rejektion, patientöverlevnad eller transplantatöverlevnad. ATG var behäftat med fler biverkningar (hemodynamiska, pulmonella) jämfört med IL2-RA.
- XIII. I en RCT där utvärdering skedde ett år postoperativt, erhöll patienterna IL2-RA (basiliximab, n=52) eller placebo (n=52) som induktion inför ett steroidfritt protokoll bestående av CsA enbart [163]. Ingen skillnad uppkom för akuta rejektioner, njurfunktion eller transplantatöverlevnad. Dock blev signifikant färre patienter insatta på prednisolon i IL2-RA gruppen (25 % jämfört med 61 %).
- XIV. I en RCT jämfördes en dos IL2-RA (basiliximab, n=20) med standardbehandlingen två doser (n=32), alla patienter följdes ett år [164]. Ingen skillnad framkom mellan de två olika alternativa doseringarna.
- XV. I HARMONY-studien jämfördes induktion med ATG (en grupp, n=192) och induktion med basiliximab (2 olika grupper, n=206 och 189) för patienter som bedömdes ha låg immunologisk risk (PRA<30%) [165]. Övrig immunsuppression bestod i TAC, MMF. För patienter i studiegruppen som fick ATG, och för patienter i den ena gruppen som fick basiliximab, trappades steroider ut dag 8. I den andra gruppen som fick basiliximab fortsattes steroidbehandlingen. Primärt effektmått var incidensen av BPAR vid 12 månader, ingen säker skillnad noterades mellan grupperna (ATG 9,9%, IL2-RA utan steroider 11,2% och med steroider 10,6%). Ingen skillnad noterades för patient- eller

transplantatöverlevnad eller uppkomst av biverkningar.

XVI. I en RCT (n=35) där två olika antithymocytglobulin-preparat jämfördes (Thymoglobulin och ATG-F) noterades inga säkra skillnader mellan preparaten (BPAR, graftförlust, biverkningar, malignitet, PTLD) [166]. Inga postoperativa skillnader kunde ses i antalet T-celler eller B-celler. Dag 14 postoperativt noterades lägre Hb hos patienter som erhållit ATG-F men denna skillnad kunde inte återfinnas vid senare tidpunkter.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att induktion med IL2-RA eller ATG signifikant minskar förekomsten av akuta rejektioner efter njurtransplantation oavsett patientens immunologiska risk, eventuellt minskar även risken för transplantatförlust. Inga säkra effekter har dock kunnat noteras för transplantat eller patientöverlevnad.

Behandling med ATG ger ofta färre akuta rejektioner jämfört med IL2-RA. Jämfört med IL2-RA så medför dock induktion med ATG vanligen mer CMV, malignitet och andra biverkningar. Om det finns några skillnader i långtidsresultat är inte säkert visat. Eventuellt minskar induktionsbehandling med ATG risken för AMR men fler studier är nödvändiga. Vilken total dos av ATG som ger bäst effekt och minst biverkningar är inte klarlagt

- a. Andra läkemedel för induktionsbehandling
 - i. Rituximab (RIT)

Rituximab (RIT) är en komplementaktiverande monoklonal antikropp riktad mot CD20 som uttrycks på f.f.a. B celler men saknar effekt på plasmaceller. RIT används idag inom reumatologi, hematologi samt i förbehandlingen vid ABO-inkompatibel njurtransplantation.

En metaanalys (21 studier, n=4256) har man studerat olika doser av RIT (200 mg, 200–500 mg, och 500 mg), man såg inga skillnader för transplantatförlust, njurfunktion (eGFR), BPAR, CMV, bakteriell infektion, svampinfektion men mortaliteten var signifikant högre i grupperna RIT 200-500 mg och 500 mg jämfört med RIT 200 mg [167]. Risken för BK var signifikant lägre i gruppen RIT 200 mg.

I en annan metaanalys (5 studier, n=390) av RIT som induktion vid ABO-inkompatibel NTx jämfördes 200 mg RIT med standardosen (375 mg/m²) [168]. Man såg inga skillnader för patient eller transplantatöverlevnad, BPAR, eller njurfunktion (eGFR) men risken för infektion var lägre vid RIT 200 mg. Risken för svampinfektion var dock lika mellan grupperna.

Ett tidigare försök till metaanalys av effekterna av induktion med RIT vid njurtransplantation fick överges p.g.a. brist på underlag och omformades till en systematisk översikt [169, 170]. Inga säkra effekter kunde påvisas för patient- och transplantatöverlevnad eller akut rejektion. Viss oro fanns dock en ökad risk för neutropeni och kardiovaskulär mortalitet.

Olika doser av RIT (100 mg och 200 mg givet 14 dagar preoperativt) har utvärderats i en indisk prospektiv studie (n=52) som induktion för ABO-inkompatibel NTx [171]. Man såg inga skillnader mellan doserna för patient eller graftöverlevnad, transplantatfunktion (S-kreatinin), BPAR, B-cells nivåer eller återinläggningar. Däremot var risken för infektion lägre i gruppen RIT 100 mg.

I princip ökar induktionsbehandling, även med RIT, graden av immunsuppression och därför risken för att utveckla eller återfå malignitet. Risken för post-transplantationsmalignitet hos immuniserade njurrecipienter efter induktionsbehandling med RIT+ATG (n=48) har studerats och inte funnits vara förhöjd jämfört patienter som enbart fått ATG (n=154) [172]. Noterbart är också att RIT ingår i behandlingen vid PTLD. Ökad immunsuppression kan även potentiellt öka risken för infektioner efter NTx.

Randomiserade studier inkluderar:

- I. Induktionsbehandling vid njurtransplantation med RIT (375 mg/m² BSA) har jämförts med placebo i en RCT med 280 patienter [173]. Immunsuppressionen bestod av TAC+MMF+prednisolon. Ingen skillnad sågs i förekomst av akut rejektion. Signifikant högre risk för akut rejektion (38,2 %) sågs dock hos patienter med förhöjd immunologisk risk (PRA>6 % eller re-transplantation) hos patienter som fått placebo. Ingen skillnad sågs för infektioner eller malignitet. Neutropeni var vanligare efter induktion med RIT.
- II. I en svensk RCT på 136 njurtransplanterade patienter följdes 91 individer upp till 3 år [174]. Patienterna hade fått induktionsbehandling med RIT eller placebo. Färre RIT-behandlade patienter utvecklade de-novo DSA, skillnaden var dock inte signifikant. Ingen skillnad sågs för transplantatförlust, däremot var risken för patientförlust större i behandlingsgruppen. Risken för infektioner var inte förhöjd. Vid 6 månader sågs en tendens till färre akuta rejektioner, dock utan säker statistisk skillnad.

Sammanfattningsvis är kunskapsläget kring användandet av RIT som del i förbehandlingen vid ABO-inkompatibel NTx fortfarande bristfälligt, det är osäkert vilken dos av RIT som är lämplig eller om RIT alls är nödvändigt.

F. Kalcineurinsparande och kalcineurinfria protokoll?

Med kalcineurin (CNI)-sparande protokoll avses helt CNI-fria protokoll, lågdos CNI protokoll, protokoll med tidigt utsättande av CNI eller protokoll med sen introduktion av CNI. Även försök att avsluta CNI-behandlingen lång tid efter NTx redovisas här. De huvudsakliga målen med CNI-sparande protokoll är att förbättra njurfunktionen och/eller minska förekomsten av akut samt kronisk CNI-toxicitet (och då även kronisk transplantatnefropati eller glomerulopati).

Flera metaanalyser finns idag tillgängliga som underlag för att besvara denna frågeställning samt ett flertal RCT. Analyserna kompliceras av det faktum att expositionen för CNI idag är lägre i ett historiskt perspektiv och att expositionen för CNI ofta varit högre än vad som var avsikten i de aktuella studierna (historiskt har högre doser av CNI använts).

I en ny metaanalys från Cochrane (83 RCT, n=16 156) delades de inkluderade materialet in i 4 grupper, 1) helt CNI-fria protokoll med eller utan mTOR-hämmare, 2) protokoll med tidigt utsättande av CNI med eller utan mTOR-hämmare, 3) lågdos CNI-protokoll med mTOR-hämmare, 4) lågdos CNI-protokoll utan mTOR-hämmare [175]. Man analyserade också materialet med avseende på användandet av induktionsbehandling. Man kommenterade att 50% av studierna var finansierade av läkemedelsindustrin. Författarna drar slutsatserna att CNI-fria protokoll ökar risken för akut rejektion samt att protokoll med tidigt utsättande av CNI ökar risken för akut rejektion och försämrar transplantatöverlevnaden. Lågdos CNI-protokoll efter induktionsbehandling både minskade risken för akut rejektion och förbättrade transplantatöverlevnaden. Tillägg av mTOR-hämmare minskade risken för CMV men ökade risken för akut rejektion och lymfocelen.

I en tidigare metaanalys från 2011 [176] baserad på data från Cochrane biblioteket, Embase och Pubmed för tidsperioden 1966–2010 (56 RCT, 11 337 patienter) jämfördes de novo kalcineurin (CNI) sparande protokoll med CNI baserade sådana (55 RCT, 10 947 patienter, CsA eller TAC). CNI ersattes i de olika studierna med bland annat sirolimus, everolimus, FTY720, sotrastaurin, tofacitinib, belatacept, och alemtuzumab. Alla undersökta strategier (CNI-fria protokoll, lågdos CNI protokoll och sen introduktion av CNI) har var och en för sig visats effektivt kunna förbättra njurfunktionen.

För CNI-fria protokoll sågs ingen skillnad med avseende på transplantatförlust för azatioprin/MMF monoterapi jämfört med CNI-baserade protokoll, förekomsten av graftförlust orsakad av akut rejektion var dock vanligare. Belatacept och tofacitinib i kombination med mykofenolat mofetil (MMF) förbättrade båda den totala transplantatöverlevnaden men inte transplantatöverlevnaden censorerad för patientförlust. Kombinationen mTOR-hämmare och MMF var associerad med ökad transplantatförlust men inte på grund av en ökad förekomst av akuta rejektioner.

För lågdos CNI protokoll noterades en lägre förekomst av transplantatförlust men utan en ökad förekomst av akuta rejektioner. För sen introduktion av CNI noterades ingen skillnad i transplantatförlust. CNI-sparande protokoll minskade i allmänhet förekomsten av försenad transplantatfunktion (delayed graft function, DGF). Ingen säker skillnad sågs för användandet av induktionsterapi eller inte på förekomsten av graftförlust eller akut avstötning. CNI-sparande protokoll innebar färre fall av post-transplantations diabetes (new onset of diabetes after transplantation, NODAT) men ingen skillnad i förekomst av infektioner inklusive CMV. Inga säkra skillnader sågs mellan CsA och TAC. Inga jämförelser gjordes utifrån graden av immunologisk risk. Författarna drar slutsatsen att stora kliniska

fördelar kan uppnås med CNI-sparande protokoll.

I en metaanalys från 2009 [177] jämfördes CNI-sparande protokoll baserade på MMF (19 RCT, 3 312 patienter) med CNI-baserade standardprotokoll, uppföljningstiden var i genomsnitt (median) tolv månader. Endast två studier var baserade på takrolimus, de andra baserades på cyklosporin A. De novo CNI-fria protokoll exkluderades, elektivt CNI-fria protokoll togs med. Studier där CNI sattes ut eller minskades på grund av transplantatdysfunktion inkluderades i analysen. MMF-baserade protokoll förbättrade signifikant njurfunktionen (4,4 ml/min i GFR) och marginellt transplantatöverlevnaden. För patienter med CNI-fria protokoll var förekomsten av akuta rejektioner ökad. Inga säkra skillnader sågs för mortalitet, infektion, malignitet, hypertoni eller hypercholesterolemi.

I brittiska riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade i samverkan med NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022*) rekommenderas att den immunsuppressiva behandlingen vid NTx inkluderar CNI och att CNI inte sätts ut. Man rekommenderar som förstahandsalternativ TAC (låg-mellandos, 12h dalvärde 4–8 ng/ml) och att CsA utgör andrahandsalternativ. I rekommendationer från EAU är CNI för närvarande ”best clinical practice” (”strong evidence”) med TAC som förstahandsalternativ främst då effekten är starkare och risken för BPAR är lägre jämfört med CsA (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10]. Man påbjuder försiktighet och återhållsamhet med CNI-reducerade eller CNI-fria protokoll då effekterna ännu inte är säkert studerade och att introduktionen av CNI inte fördröjs. Vid immunsuppression med CNI rekommenderas användande av TDM.

Även KDIGO och KDOQI [5] rekommenderar användandet av immunsuppression baserad på CNI (1B) och att CNI-behandlingen inte avbryts (2B). TAC anses vara förstahandsalternativ framför CsA (2A).

Randomiserade, kontrollerade studier i ämnet inkluderar

- I. I en RCT från Syd-Korea, randomiserades 148 patienter en månad postoperativt till fortsatt immunsuppression med CsA+MMF+prednisolon eller lågdos CsA+ERL och prednisolon [178]. Alla patienter fick induktionsbehandling med basiliximab och följdes i 12 månader. Patienter som behandlades med lågdos CsA och ERL hade signifikant bättre njurfunktion ($68,1 \pm 16,8$ ml/min/ $1,73$ m² jämfört med $60,6 \pm 15,8$ ml/min/ $1,73$ m²). Ingen skillnad sågs i förekomst av akut rejektion.
- II. I SOCRATES studien randomiserades 126 patienter 2 veckor postoperativt till fortsatt behandling med CsA+MMF+prednisolon eller byte till ERL+MMF+prednisolon alternativt ERL+MMF men utan prednisolon [179]. Utvärdering genomfördes efter 12 månader. Den kortisonfria armen avbröts i förtid p.g.a. oacceptabelt hög förekomst av akut rejektion (31 %). Ingen säker skillnad sågs i njurfunktion mellan grupperna.

- III. I en europeisk RCT inkluderades 357 första-gångs njurtransplanterade patienter och lottades till immunsuppression med CsA+ERL+prednisolon eller reducerad dos CsA+ERL+prednisolon [180]. Ingen skillnad sågs mellan grupperna i förekomst av akut rejektion. Patienter med reducerad dos CsA hade dock signifikant lägre kreatin och högre kreatinin-clearance (cirka 60 ml/min och 50 ml/min) jämfört med kontrollgruppen. Patient- och transplantatöverlevnad var lika, inges skillnad sågs i förekomst av infektioner eller malignitet.
- IV. I en liknande RCT, men där patienterna (n=128) fick TAC+SIR+prednisolon eller reducerad dos TAC+SIR+prednisolon sågs 6 månader postoperativt signifikant bättre kreatinin-clearance hos patienter som fått reducerad dos TAC (cirka 64 ml/min jämfört med 53 ml/min) [181]. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde påvisas i patient- eller transplantatöverlevnad eller för akut rejektion, däremot var rejektion vanligare i gruppen med reducerad dos TAC (17,5 % jämfört med 7,7 %).
- V. I en nordisk RCT randomiserades 207 patienter vid 7 veckor postoperativt till att fortsätta med CsA+MMF+prednisolon alt byta till ERL+MMF+prednisolon [182]. Alla patienter fick induktionsbehandling med basiliximab. Efter 36 månader sågs en hos patienter som bytt från CsA till ERL en förbättrad njurfunktion (GFR + 11,5 ml/min) men hos dem som fortsatt med CsA sågs en försämring (GFR -1,4 ml/min), denna skillnad var signifikant. Ingen skillnad sågs för patient- eller transplantatöverlevnad, akuta rejektioner, uppkomst av donatorsspecifika antikroppar (DSA). En större andel ERL-behandlade patienter avbröt studien p.g.a. biverkningar (33,7 %) jämfört med CsA (10 %).
- VI. I en RCT från Australien randomiserades 77 patienter till immunsuppression med CsA i normal eller reducerad dos i kombination med MPA och prednisolon [183]. Induktionsbehandling med basiliximab gavs till alla deltagare, utvärdering genomfördes 12 månader postoperativt. Ingen skillnad sågs mellan grupperna.
- VII. Hos patienter som fått induktionsbehandling med ATG (6 mg/kg BW x1 alternativt 1,5 mg/kg BW x4) och immunsuppression med TAC+SIR så kunde TAC säkert bytas mot MMF 6 månader efter transplantationen [184]. Ingen skillnad sågs vid 12 månader i patient- eller transplantatöverlevnad, njurfunktion eller i förekomst av kroniska histopatologiska förändringar i njuren jämfört med patienter som efter 6 månader behandlades med lågdos TAC och SIR.
- VIII. I en RCT provades ett CNI-fritt och dessutom kortisonfritt protokoll på 200 njurtransplanterade [185]. Patienterna fick induktionsbehandling med alemtuzumab och därefter TAC+MMF, kortison trappades ut tidigt. Vid 12 månader randomiserades stabila patienter till antingen fortsatt behandling med TAC+MMF alternativt SIR+MMF. Uppföljning var 41,1±15,8 månader. Ingen skillnad sågs för patient- och transplantatöverlevnad eller akut rejektion. Ingen skillnad kunde heller

påvisas för njurfunktion (eGFR).

- IX. I den så kallade ”creeping creatinine” studien studerades CsA-behandlade patienter med långsamt progredierande njurfunktionsförsämring orsakad av kronisk allograftnefropati (CAN) [186]. Patienterna randomiserades här till att antingen fortsätta med sin immunsuppression oförändrad (n=62) eller få CsA utbytt mot MMF (n=60). Sex månader efter inklusion hade S-kreatinin stabiliserats för signifikant fler patienter som fått CsA bytt mot MMF (58 % jämfört med 32 %), inga fall av akut rejektion diagnostiserades.
- X. I en femårsuppföljning i en RCT av patienter immunsupprimerade med CsA, MMF och prednisolon jämfördes utsättande av CsA (n=74) med fortsatt oförändrad immunsuppression (n=77) [187]. Ingen skillnad sågs med avseende på transplantatöverlevnad. Kronisk transplantatdysfunktion uppkom hos nio patienter där CsA seponerats jämfört med två bland dem som fortsatt med CsA, denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Signifikant fler patienter som fått CsA utsatt drabbades av akut rejektion (sju jämfört med två). Det fanns för patienter som fått CsA utsatt en tendens ($p=0,05$) till bättre njurfunktion (kreatininclearance 67,4 jämfört med 61,7 ml/min).
- XI. I en tvåårig RCT jämfördes immunsuppression baserad på lågdos CsA (n=240) med standarddos genom randomisering till tre olika grupper [188]. Åttio patienter immunsupprimerades med ATG+CsA (standarddos)+AZA, 80 stycken med IL2-RA+CsA (lågdos)+MMF och 80 stycken med TAC+MMF. En signifikant bättre njurfunktion (GFR) noterades för patienter behandlade med TAC+MMF jämfört med standarddos CsA, ingen skillnad fanns mellan TAC+MMF och lågdos CsA. Inga skillnader noterades mellan grupperna för akut rejektion, patientöverlevnad eller transplantatöverlevnad. Signifikant fler CMV infektioner uppkom efter ATG induktion och CsA standarddos.
- XII. I en RCT utvärderad efter två år, fick sammanlagt 132 patienter (LD) induktion med IL2-RA+steroider och därefter antingen TAC+SIR eller MMF+SIR [108]. Signifikant bättre njurfunktion (S-kreatinin 1,25 jämfört med 1,43 mg/dl, GFR 94,9 jämfört med 79,6 ml/min) noterades för patienter som behandlats med MMF+SIR. Inga skillnader framkom för patientöverlevnad eller transplantatöverlevnad.
- XIII. I en RCT omfattande 169 patienter (72 % LD) med kronisk transplantatdysfunktion och immunsuppression med CNI (153 CsA, 14 TAC) +AZA byttes AZA mot MMF varefter CNI seponerades [41]. Utvärdering ett år efter utbyte visade signifikant förbättrad njurfunktion och lägre blodtryck. Fyra patienter fick akut rejektion som behandlades med kortison.
- XIV. I en stor randomiserad multicenterstudie randomiserades patienterna (n=586, låg immunologisk risk) till antingen IL2-RA+CsA (lågdos, utsatt

4–6 månader postoperativt)+MMF, IL2-RA+CsA (lågdos)+MMF eller CsA (standardos)+MMF [33, 34]. Efter utsättning av CsA sågs signifikant flera akuta rejektion (38 % jämfört med 25,4 % och 27,5 %). Inga skillnader i njurfunktion framkom.

- XV. I en RCT jämfördes immunsuppression med IL2-RA+MMF (n=27) med CsA+MMF (n=27) vid njurtransplantation till selekterade patienter med låg immunologisk risk (HLA-DR matchade, PRA-negativa, första-gångstransplantation) [189]. Dock, incidensen av akuta rejektioner var signifikant högre (70,4 % jämfört med 29,6 %) och njurfunktionen signifikant sämre (GFR, 52 ± 20 jämfört med 69 ± 29 ml/min) än för patienter som erhållit ett CsA-fritt protokoll. Detta bedömdes som oacceptabelt.
- XVI. Ett CNI-fritt protokoll bestående av sirolimus, mykofenolat mofetil och prednisolon gavs till 13 recipienter av njurtransplantat från marginella donatorer (extended criteria donors, ECD) [190], uppföljningstiden var två år. Njurfunktionen var signifikant förbättrad i den CNI-fria gruppen men inga säkra skillnader sågs med avseende på patient- eller transplantat-överlevnad. Inga skillnader noterades för incidensen av akuta rejektioner.
- XVII. I en nyligen publicerad studie [191] randomiserades 46 patienter i stabil klinisk fas till att erhålla reducerad dos TAC i kombination med fördubblad dos (1 440 mg/24 timmar) EC-MPS eller oförändrad dos TAC och EC-MPS i normaldos (770 mg/24 timmar). Reducerad CNI medförde förbättrad njurfunktion (MDRD), inga fall med akut avstötning, patient- eller graftförlust uppkom. Fler biverkningar noterades med hög dos EC-MPS.
- XVIII. I MECANO-studien [121] bestod immunsuppressionen, efter inuktion med basiliximab, initialt av CsA, MPS och steroider. Efter 6 månader randomiserades patienterna till antingen ERL och steoider (n=96), CsA och steroider (n=89) eller MPS och steroider (denna studiearm avbröts dock i förtid). Ingen skillnad förelåg i patientöverlevnad eller graftöverlevnad. Patienter som behandlades med ERL hade i njurtransplantatsbiopsier mindre interstitiell fibros och inflammation och eGFR var högre ($p<0,05$). Rejektionsfrekvensen i ERL-gruppen var 13 % och i CsA-gruppen 19 % (n.s.). Ingen skillnad sågs i utvecklandet av de novo DSA. Fler biverkningar sågs dock i ERL-gruppen och det var därför vanligare att immunsuppressionen byttes till annat preparat.
- XIX. I en dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad multicenter studie från Frankrike utvärderades risker och fördelar med byte till ett CNI-fritt protokoll hos selekterade patienter 4 år efter NTx (normal histologi, stabil njurfunktion, ingen HLA-immunisering) [192]. Studien dimensionerades för 104 patienter totalt, dock kunde endast 5 patienter randomiseras till att fortsätta med TAC och 5 till placebo innan studien fick avbrytas. Alla patienter i placebo-armen fick återinsättas på TAC p.g.a. immunologiska komplikationer (3 patienter utvecklade BPAR, 1 patient utvecklade de

novo DSA och 1 patient non-DSA anti-HLA). Slutsatsen var att utsättande av CNI inte var möjligt ens för patienter med låg immunologisk risk.

XX. I en 10 årig studie randomiserades patienter med låg immunologisk risk, $14,2 \pm 3,7$ månader efter NTx till immunsuppression med CsA och AZA (n=53), CsA och MMF (n=53) eller CsA monoterapi (n=98) [193]. Alla protokollen var steroidfria. Vid en utvärdering 3 år efter randomisering var resultaten likvärdiga i de 3 grupperna. Vid 10 år sågs ingen skillnad för patient- eller transplantat-överlevnad, BPAR, uppkomst av de novo DSA eller njurfunktion.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att immunsuppression utan CNI ofta resulterar i en bättre njurfunktion (GFR, kreatininvärde). Dock, även efter induktionsbehandling och vid transplantation till patienter med låg immunologisk risk, innebär immunsuppression utan CNI också en ökad risk för immunologiska komplikationer som akuta rejektioner och uppkomst av DSA, vilket på lång sikt kan medföra sämre transplantatöverlevnad. Dessa komplikationer kan även uppkomma vid utsättande av CNI lång tid efter transplantationen hos stabila patienter med låg immunologisk risk. Immunsuppression utan CNI kan därför enbart rekommenderas till noga utvalda patienter, under särskilda omständigheter och efter noggrann bedömning av möjliga fördelar och risker.

Immunsuppressiva protokoll med reducerad dos CNI i kombination med andra läkemedel (ex. induktionsbehandling, mTOR-hämmare, MMF) förefaller dock vara ett säkert och effektivt alternativ och som ofta ger en förbättrad njurfunktion, detta förutsatt att den totala immunhämmande nivån är tillräcklig.

G. Immunsuppression vid kronisk transplantdysfunktion, kronisk aktiv antikroppsmedierad eller T-cellsmedierad rejektion samt vid upphörd njurtransplantatfunktion?

Kronisk allograft nefropati ("chronic allograft nephropathy", CAN), kronisk transplantatglomerulopati, kronisk transplantatdysfunktion ("chronic allograft dysfunction", CAD) eller interstitiell fibros med tubulär atrofi (IF/TA) är ett multifaktoriellt tillstånd som karakteriseras av progredierande njurtransplantatdysfunktion samt ofta också proteinuri och hypertoni. Tillståndet benämndes tidigare ofta kronisk rejektion. Njurtransplantatbiopsi visar en karakteristisk men ospecifik bild med histologiska förändringar i såväl kärl samt glomeruli, tubuli och interstitiellt. Man har under senare år försökt frångå ospecifika benämningar och strävat efter specifik diagnos vilket ofta kan vara svårt. Den ospecifika bilden benämns idag oftast "interstitiell fibros och tubulär atrofi (IF/TA) utan specifik etiologi".

De bakomliggande orsakerna till kronisk transplantatdysfunktion är inte helt klarlagda men utgörs av både immunologiska samt icke-immunologiska faktorer, sannolikt är genesen oftast multifaktoriell. De immunologiska faktorer som i studier visats vara av betydelse inkluderar cellmedierade och antikroppsmedierade svar, akuta och/eller kroniska, HLA-inkompatibilitet och sensitisering

(preformerade och *de novo* anti-HLA antikroppar, inklusive donatorsspecifika). Icke immunologiska faktorer är donatorsrelaterade faktorer, kall ischemi tid (CIT), CMV infektion, dyslipidemi, hypertension, transplantationsorsakad diabetes, och calcineurintoxicitet (CsA eller TAC). Vid immunsuppression med CsA kan mer eller mindre uttalade tecken på kronisk transplantatsdysfunktion ses i upp till 60 procent av biopsierna tio år efter transplantation. Vid immunsuppression med TAC har tecken på kronisk transplantatsdysfunktion påvisats i 20–35 procent av biopsierna redan efter sex månader.

Introduktionen av nya, potenta immunsuppressiva läkemedel (till exempel CsA, TAC, MMF) har under senaste 10–15 åren reducerat frekvensen akuta rejektioner signifikant och markant förbättrat transplantatöverlevnaden på kort sikt. Långtidstransplantat och patientöverlevnad har dock tyvärr inte förbättrats i samma utsträckning.

Som exempel visar samlade data från Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) och Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) i USA (1997–2008) att ett- och treårs transplantatöverlevanden vid DD njurtransplantation (88,8 %=>91,5 % och 78,2 %=>80,3 %) och LD njurtransplantation (94,7 %=>96,6 % och 88,1 %=>89,2 %) endast förbättrats marginellt (2009 Annual Report of the US OPTN and the SRTR: Transplant Data 1998–2007). Målsättningen med nya immunhämmande läkemedel och protokoll borde därför i första hand vara förbättrade långtidsresultat (till exempel lägre förekomst av kronisk transplantatsdysfunktion) och förbättrad riskprofil (till exempel kardiovaskulär, nefrotoxicitet).

Problemet natur medför att bra studier är svåra och kostsamma, och tar lång tid att genomföra. Tillgången till evidens är därför begränsad. Randomiserade, kontrollerade prospektiva studier saknas i princip helt. Däremot har ett antal RCT genomförts rörande optimering av immunsuppressionen vid etablerad CAN alternativt progredierande njurtransplantatdysfunktion.

I en metaanalys från 2009 [194] eftersöktes bästa immunsuppression för patienter med etablerad CAN. Utifrån fler än 600 publikationer identifierades tolv RCT med 635 patienter totalt. Alla inkluderade patienter var mer än 6 månader efter transplantationen och behandlades med CNI (vanligen CsA), randomisering skedde till fortsatt CNI eller byte till immunsuppression baserad på TAC, SIR eller MMF alternativt tillägg av SIR, MMF eller AZA (ofta med samtidig reduktion av CNI dosen, 24–50 % reduktion). Primära effektparametrar var njurfunktion (GFR i 11/12 studier) och transplantatöverlevnad samt upprepad transplantatbiopsi (i 1/12 studier).

Uppföljning skedde under 6–36 månader, metodologiska invändningar och svagheter var vanligt förekommande (ett s.k. ”Jaddad score” på 2/5). Några klara riktlinjer eller något konsensus kunde inte fastställas utifrån denna sammanställning men byte från CNI till MMF eller SIR kan genomföras säkert och kan ibland vara fördelaktigt. Dock, både MMF och SIR var förknippade med biverkningar och behandlingen kunde inte alltid fortsätta. Akut rejektion med transplantatförlust noterades hos 2/635 patienter. I fyra studier byttes CsA mot

TAC men bara i en av dessa studier noterades en förbättrad njurfunktion. I två studier byttes CsA mot SIR, i den ena studien förbättrades njurfunktionen och i den andra studien skedde ingen ytterligare morfologisk progress av CAN.

Ytterligare en strategi som studerats under senare år är CNI sparande protokoll (helt CNI-fria protokoll, lågdos CNI protokoll och protokoll med sen introduktion av CNI), se punkt F i denna sammanställning.

Immunosuppression vid kronisk aktiv antikroppsmedierad eller T-cellmedierad rejektion

Kronisk aktiv antikroppsmedierad eller T-cellmedierad rejektion är två histopatologiska diagnoser som blivit vanligare under de senaste åren, och det anses idag att en stor andel av transplantatförlusterna orsakas av någon av dessa två kroniska immunologiska processer som båda i slutändan ger upphov till IF/TA. De utlösande eller bakomliggande orsakerna är inte klarlagda och sannolikt multifaktoriella. Diagnosen är morfologisk och kräver njurtransplantbiopsi och bedömning enligt aktuella kriterier (Banff). Njurtransplantatsbiopsi bör utföras på alla patienter med oklar anledning till ny kreatininstegring och/eller proteinuri, särskilt om patienten tidigare haft akut rejektion. Även patienter med DGF bör biopseras medan njurfunktionen återhämtas.

Utredningen bör enligt gällande riktlinjer innefatta även immunhostokemi (ex C4d, SV40, komplement) och elektronmikroskopi (tidiga tecken) samt analys av anti-HLA antikroppar (DSA). Att utföra protokollbiopsier har föreslagits som ett alternativ.

Hur den immunhämmande behandlingen ska hanteras eller modifieras vid kronisk aktiv antikroppsmedierad eller T-cellsmedierad rejektion är inte säkert känt, och det finns inte tillräckligt med evidens för att ge en rekommendation, Kliniska studier pågår (ex med IL6-hämmare som clazakizumab) men resultaten finns ännu inte. Ofta rekommenderas att immunosuppressionen ”optimeras” men det är vanligen oklart vad detta betyder.

Tänkbara strategier inkluderar:

- CNI-toxicitet och/eller IF/TA
 - Minska eller avsluta CNI
 - mTOR-hämmare
 - Belatacept
 - Lågdos CNI + mTOR-hämmare
 - Undvik mTOR-hämmare vid påtaglig proteinuri (U-Alb/krea >35) eller påtagligt nedsatt njurfunktion (eGFR <40 ml/min/1,73 m²)
- Inflammation/rejektion eller andra tecken på immunologisk aktivitet
 - Ökad immunosuppression
 - Rejektionsbehandling

Fler, bättre, och längre studier efterlyses inom detta område

Immunsuppression vid upphörd njurtransplantatfunktion:

Ett närliggande problemkomplex gäller strategi för immunsuppression av patienter med kvarvarande men icke-fungerande njurtransplantat. Detta gäller även betydelsen av ev. transplantektomi och tidpunkt för dialystart. Här kan inga RCT återfinnas, dock några sammanställningar av publicerade studier [195-197]. Tänkbara vinster med fortsatt immunsuppression är bibehållande av restfunktion och minskad risk för alloimmunisering (de novo anti-HLA) eller immunologiskt orsakade symptom från transplantatet (rejektion). Om patienten bedöms vara kandidat för ny transplantation i framtiden kan fortsatt immunsuppression i någon form vara gynnsam då risken för HLA-immunisering är lägre. För patienter som redan är starkt HLA-immuniserade är denna fördel mer osäker. Även efter transplantektomi kan viss immunsuppression övervägas då det alltid finns någon form av kvarstående allogent immunologiskt svar och då sällan all främmande vävnad kan avlägsnas. I en studie var risken för akut rejektion högre för patienter som genomgått transplantektomi [198]. Ökad risk för rejektion efter transplantektomi Detta gäller dock sannolikt inte patienter som transplantektomerats efter tidig transplantförlust. Kronisk inflammation bör sannolikt undvikas. Den immunhämmande behandlingen måste individualiseras och anpassas till den aktuella kliniska situationen. Om det finns starka skäl att minska eller avbryta den immunsuppressiva behandlingen måste detta beaktas noga (ex cancer). Mest sannolikt kan immunsuppressionen ändå minskas men det saknas evidens till stöd för att rekommendera ett särskilt protokoll eller en särskild strategi. Vanligt förekommande är kvarstående behandling med CNI i låg dos, med eller utan låg dos antimetabolit och kortison. För vissa patienter med systemsjukdomar kan kvarvarande steroider vara nödvändiga.

Potentiella nackdelar med fortsatt immunsuppression inkluderar ökad risk för infektion, malignitet och läkemedelsorsakade metabola eller kardiovaskulära problem men säkra data för slutsatser saknas.

I rekommendationer från British Transplantation Society (BTS) (*"UK guideline for the management of the patient with a failing kidney transplant"*) (bts.org.uk/uk-guideline-for-the-management-of-the-patient-with-a-failing-kidney-transplant) anges att immunsuppressionen skall fortsätta för patienter med ett sviktande njurtransplantat (eGFR <20 ml/min) och där en re-transplantation kan bli aktuell, detta för att bevara kvarvarande njurfunktion och minska risken för alloimmunisering (ex. anti-HLA antikroppar med Luminex-analys) (1C). I fall där patienten är åter i dialysbehandling men en framtida re-transplantation kan bli aktuell bör immunsuppressionen minskas för att undvika komplikationer (ex infektion, malignitet) (1C). Man rekommenderar analys av anti-HLA (DSA) var 3e månad för dessa patienter. Om akut inflammation uppkommer vid nedtrappning av immunsuppressionen (s.k "graft intolerance syndrome" eg. akut rejektion) rekommenderas rejectionsbehandling med steroider (1C). Om den akuta inflammationen inte kan fås att gå tillbaka rekommenderas att transplantektomi övervägs (2D). Reduktion och eventuell uttrappning av immunsuppressionen efter transplantektomi behöver individualiseras beroende på planer för ev.

retransplantation, tiden efter transplantation och ev. kvarvarande donatorsvävnad. Om re-transplantation inte är aktuell bör immunsuppressionen trappas ut (1C).

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att byte till CNI sparande protokoll är relativt säkert och kan ha en positiv effekt på njurfunktionen vid etablerad kronisk transplantatdysfunktion. Evidensgraden är dock låg och ytterligare studier i ämnet är nödvändiga.

Den immunhämmande behandlingen efter transplantatförlust måste individualiseras och anpassas till den aktuella kliniska situationen. Mest sannolikt kan immunsuppressionen ändå minskas men det finns ingen god evidens till stöd för att rekommendera ett särskilt protokoll eller en särskild strategi.

Immunsuppression med 1–2 läkemedel kan övervägas. Om patienten bedöms vara kandidat för ny transplantation i framtiden kan fortsatt immunsuppression i någon form sannolikt vara gynnsam då risken för HLA-immunisering minskar jämfört med om behandlingen avbryts. Monitorering av anti-HLA antikroppar kan övervägas hos sådana patienter. Vid upphörd njurtransplantatfunktion och om patienten inte är aktuell för ny transplantation, bör immunsuppression långsamt trappas med och heslt avslutas.

Hur den immunhämmande behandlingen ska hanteras eller modifieras vid kronisk aktiv antikrioppsmedierad eller T-cellsmedierad rejektion är inte säkert känt, och det finns inte tillräckligt med evidens för att ge en rekommendation,

H. Andra immunsuppressiva läkemedel (här inkluderade läkemedel: belatacept, alemtuzumab, alefacept och tofacitinib)

1. Belatacept

Belatacept (LEA29Y, BMS-224818, Njulongix) är ett humant fusionsprotein sammansatt av en modifierad extracellulär del av cytotoxiskt T-lymfocytantigen 4 (CTLA-4) med ett fragment av en modifierad Fc-domän av humant IgG1.

Belatacept blockerar signal 2 i T-cellsaktiveringen genom att binda till CD80 och CD86 [2,3]. När T-cellsreceptorn binder till MHC-alloantigenerna (signal 1) krävs bindning av co-stimuleringsreceptorn CD28 till CD 80 och CD86 (signal 2) för effektiv T-cellsaktivering. CD28 finns på de flesta CD4-positiva T-celler samt ungefär hälften av de CD8-positiva T-cellerna. CD28 levererar viktiga signaler som i samverkan med signaler från T-cellsreceptorn sänker T-cellernas aktiveringströskel. Signalerna främjar bland annat T-cellsdifferentiering till T-hjälparceller och stimulerar proliferation av aktiverade T-celler samt bidrar till ökad antikroppsproduktion från B-celler. Belatacept administreras i en dos av 5 mg/kg som intravenösinfusion under 30 minuter en gång per månad. Detta har föreslagits leda till god följsamhet till ordinationer. Bristande följsamhet till ordinationer utgör en uppenbar risk för transplantatöverlevnaden i samband med behandling med perorala CNI men intravenös administrering kräver mer resurser av sjukvården för själva medicineringen.

En potentiell fördel med belatacept är att detta läkemedel kan användas i stället för CNI varvid vanligt förekommande negativa effekter av dessa läkemedel kan undvikas, ex kardiovaskulär risk och nefrotoxicitet.

I en metaanalys (Cochrane) av 5 RCT (1 535 patienter totalt) jämfördes belatacept med CNI vid 3 år efter njurtransplantation, i 3 studier mot cyklosporin A (478 patienter) och i 2 studier mot takrolimus (43 patienter) [199]. Annan samtidig immunsuppressiv behandling bestod i basiliximab, anti-thymocytglobulin, alemtuzumab, sirolimus, mykofenolat och prednisolon. Man kunde inte finna några skillnader mellan belatacept och CNI för viktiga utfallsmått som risken för akut rejektion, patientförlust, transplantatförlust och åter i dialys. Däremot hade belatacept-behandlade patienter signifikant lägre risk för kronisk transplantatglomerulopati (28 % lägre risk), post-transplantations diabetes (39 % lägre risk), och hyperlipidemi. Vidare var blodtrycket lägre (såväl systoliskt som diastoliskt) och njurfunktionen bättre (eGFR, cirka 11 ml/min korrigerat, 95 % CI) med belatacept jämfört med CNI. Ingen säker skillnad sågs i förekomst av post-transplantationslymfom (PTLD) jämfört med CNI, oavsett belatacept-dos (mer eller mindre intensiv behandling) eller EBV serostatus. Resultaten kunde inte korreleras till dosen av belatacept, typen av donator (standard eller marginell donator) eller typen av CNI (CsA eller TAC). Man efterfrågar långtidsuppföljning av genomförda studier.

I en metaanalys (13 studier) utvärderades byte till belatacept som behandling vid CNI-toxicitet [200], man såg en signifikant ($p < 0,001$) förbättring i njurfunktion (eGFR 10.41 ml/min/1.73m²) efter bytet. Man drog slutsatsen att belatacept kan vara ett bra alternativ till CNI efter NTx och att ett byte från CNI till belatacept förbättrar njurfunktionen.

I en mindre metaanalys [201] analyserades resultaten med belatacept i relation till resultaten med CsA eller TAC. Ingen säker skillnad kunde påvisas för patient- eller transplantatöverlevnad men risken för akut rejektion var högre för patienter som behandlats med belatacept eller CsA jämfört med TAC. Jämfört med CsA hade patienter som immunsupprimerats med belatacept signifikant bättre njurfunktion (eGFR), jämfört med TAC beskrivs skillnaden i eGFR som ”kliniskt betydelsefull men inte statistiskt säkerställd”. Sannolikheten att belatacept var bästa behandlingen var störst för utfallsmåtten transplantatöverlevnad (68 %), patientöverlevnad (97 %) och njurfunktion (eGFR, 89 %), för tacrolimus akut rejektion (99 %). Man bedömde att resultaten för njurfunktion var osäkra p.g.a. litet antal patienter som behandlats med belatacept och heterogenitet i effektmått mellan inkluderade RCTs.

I en fransk långtidsuppföljning (7 år) av patienter som 2007–2020 genomgått byte från CNI till belatacept efter NTx ($n=243$) sågs signifikant ($p > 0,001$) bättre graftöverlevnad i belataceptgruppen (78 och 63%) men inte för patientöverlevnad, BPAR, *de novo* DSA, PTDM/NODAT, kardiovaskulära händelser eller malignitet [202].

I brittiska riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade i samverkan med NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal*

Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022) rekommenderas belatacept som alternativ då CNI inte kan/bör användas (1B). Också EAU rekommenderar belatacept till patienter med låg immunologisk risk ("weak evidence") då CNI inte kan/bör användas (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10].

Även KDIGO och KDOQI [5] rekommenderar användandet av immunsuppression baserad på CNI (1B) och att CNI-behandlingen inte avbryts (2B). TAC anses vara förstahandalternativ framför CsA (2A).

Randomiserade, kontrollerade studier inkluderar:

- I. I en RCT (BEST) (n=210) jämfördes belatacept med TAC, uppföljningstiden var 12 månader [203]. I belataceptgruppen gavs induktion med alemtuzumab (Campath) alternativt ATG, i TAC-gruppen gavs induktion med ATG. Steroider trappades ut inom 5–7 dagar för alla patienter. Ingen skillnad sågs i primär effektparameter (kombinerad av patient eller transplantatförlust och eGFR <45 ml/min/1.73m²), däremot uppkom signifikant fler akuta cellulära rejektioner bland belataceptbehandlade patienter (p<0,001) men inte för AMR eller *de novo* DSA.
- II. I en RCT fas IIIb-studie (n=446) byttes patienter 6–60 månader postoperativt från CNI till belatacept [204]. Efter ca. 3 år såg man inga skillnader i patient eller graftöverlevnad men bättre njurfunktion i belataceptgruppen (eGFR 55,5 och 48,5 ml/min). Patienter som byttes till belatacept hade numeriskt fler BPAR (ns) men det fanns ingen skillnad för *de novo* DSA.
- III. Beräknad 7-års kardiovaskulär risk och mortalitetsrisk efter byte från CNI till belatacept 3–60 månader efter NTx har studerats (n=105) i en RCT [205]. Den kardiovaskulär risken och risken för mortalitet beräknades baserat på diabetes mellitus, LDL, rökning, IHD, antal transplantationer alt. tid i RRT, kreatinin och ålder. Man såg inte någon skillnad i kardiovaskulär risk eller mortalitetsrisk mellan grupperna, men lägre diastoliskt blodtryck efter byte till belatacept.
- IV. Belatacept har även studerats i en RCT (n=68) i kombination med ERL och utan steroider [206], patienter i kontrollgruppen behandlades med TAC+MMF. Man såg ingen skillnad för den primära effektparametern BPAR.
- V. I en RCT ("belatacept early steroid withdrawal trial") (n=316) jämfördes belatacept med TAC, uppföljningstiden var 2 år [207]. I belataceptgruppen gavs induktion med alemtuzumab (Campath) alternativt ATG, i TAC-gruppen gavs induktion med ATG. Steroider trappades ut inom 5–7 dagar för alla patienter. Patient och transplantatöverlevanden var lika mellan grupperna. Signifikant fler

BPAR diagnostiserades i belatacept+alemtuzumab-gruppen (19%, $p=0,006$). Signifikant fler patienter i TAC+MMF-gruppen hade eGFR <45 ml/min/1,73 m². GI och nerologiska biverkningar var mer vanligt förekommande hos patienter som fick CNI.

- VI. I en RCT (CTOT-16) (n=69) jämfördes två olika belatacept-baserade protokoll i kombination med MMF med TAC plus MMF [208]. Kortison trappades ut inom 7 dagar för alla patienter. I den ena belataceptgruppen gavs induktion med ATG, i den andra med basiliximab. ATG-induktion gavs även i TAC-gruppen. Studien avbröts i förtid på grund av akuta rejektioner i belataceptgrupperna.
- VII. I en RCT från Australien (n=27) byttes patienter 3 månader efter NTx från TAC+MMF till belatacept+lågdos TAC eller belatacept+MMF [209]. Protokollen var kortisonfria. Uppföljningen var 2 år. Studien avbröts för patienterna i belatacept+MMF-gruppen på grund av akuta rejektioner. Förbättrad njurfunktion (+8,8 ml/min/1,73 m²) observerades i belatacept+lågdos TAC-gruppen jämfört med kontrollgruppen
- VIII. Olika doseringsintervall av belatacept (varje eller varannan månad) har studerats i en RCT (n=166) [210]. Primär effektparameter var ”non-inferiority” för njurfunktion (eGFR) efter 12 månader, någon skillnad kunde inte påvisas. Man drar slutsatsen att belatacept doserat varannan månad skulle kunna vara ett alternativ efter NTx men att fler och längre studier är nödvändiga.
- IX. I fas III-studien BENEFIT [211] randomiserades 686 vuxna patienter 1:1:1 till mer intensiv belataceptbehandling (MI), mindre intensiv belataceptbehandling (LI) respektive ciklosporin (CsA). Av dessa genomgick 666 patienter njurtransplantation. Studien var dubbelblind avseende belataceptdosering, men öppen avseende huruvida patienterna behandlades med CsA eller belatacept. Övrig immunsuppression gjordes med basiliximabinduktion, mykofenolatmofetil samt glukokortikoider i nedtrappningsdos.

Från BENEFIT finns två-, tre-, fem- och sjuårs data publicerade [212] [213-215], 447 av 666 patienter (67 %) har följts i 7 år. Risken för den kombinerade effektparametern patient- eller graftförlust var signifikant lägre (43 %) i båda belataceptgrupperna (HR 0,57; 95 % CI 0,35 to 0,95; $p = 0,02$). Njurfunktionen förbättrades något under observationstiden i de båda belataceptgrupperna men minskade i CsA-gruppen (MI och LI jämfört med CsA, $p<0,001$). Beräknat GFR var 7 år efter NTx i MI, LI och CsA-grupperna 70,4, 72,1 och 44,9 ml/min/1,73 m². Signifikant färre patienter utvecklade de novo DSA i belataceptgrupperna jämfört med CsA-gruppen (1,9 %, 4,6 % och 17,8 %, $p<0,001$). Noterbart är att inga data redovisas separat för BPAR, förekomsten av negativa händelser (”adverse events”) rapporteras som jämförbar.

- X. I den randomiserade multicenterstudien BENEFIT-EXT [216] ingick patienter från 18 års ålder som genomgått njurtransplantation med en njure från en donator som uppfyllde de så kallade utökade kriterierna ("extended criteria donors" enligt UNOS definition). De utökade kriterierna innebar donatorålder minst 60 år, eller minst 50 år med minst två andra riskfaktorer (donator avliden i cerebrovasculär händelse, hypertoni eller ett serumkreatinin på mer än 1,5 mg/dl) eller en förmodad kall ischemitid (CIT) på minst 24 timmar eller donation efter hjärtdöd (DCD).

Precis som i BENEFIT var randomiseringen i BENEFIT-EXT öppen med avseende på behandling med ciklosporin respektive belatacept, men blindad avseende mer intensiv (MI) eller mindre intensiv (LI) belataceptdosering. Övrig immunsuppression gjordes med basiliximabinduktion, mykofenolatmofetil samt glukokortikoider i nedtrappningsdos.

Av 578 randomiserade patienter transplanterades 543, vilket ledde till att patientantalet i den mindre intensivt behandlade belataceptgruppen, 175 stycken, inte riktigt nådde upp till det i "power" beräkningen fastställda antalet 180 stycken.

För BENEFIT-EXT föreligger publicerade tvåårs-, treårs-, femårs- och sjuårsdata [212, 217-219], 374 av 543 patienterna (69 %) har följts i 7 år. Efter sju år var njurfunktionen fortfarande bättre i belataceptgrupperna (MI och LI) jämfört med CsA-gruppen (eGFR $53,9 \pm 1,9$ och $54,2 \pm 1,9$, jämfört med $35,3 \pm 2,0$ ml/min/1,73 m², $p < 0,001$). Ingen skillnad noterades för patient- eller graftförlust, riskprofilen för de olika behandlingarna var jämförbar. Riskkvoten (HR, "hazard ratio") för avsaknad av patientförlust, graftförlust eller eGFR < 20 ml/min/1,73 m² var signifikant lägre (0,706, 95 % CI 0,499–0,998; $p = 0,05$) för belatacept LI jämfört med CsA men inte för belatacept MI jämfört med CsA. Risken för uppkomst av de novo DSA var signifikant lägre ($p > 0,0001$) i belataceptgrupperna.

Den mindre intensiva belataceptbehandlingen (LI) hade mer fördelaktig risk-nytta profil än den mer intensiva belataceptbehandlingen (MI). Förekomsten av PTLD och tuberkulos var högre i de två belataceptgrupperna och utgör fortsatt de huvudsakliga invändningarna mot säkerheten med immunsuppression belatacept (EBV-negativa patienter).

I en post-hoc analys jämfördes patienter i BENEFIT-EXT med avseende olika donatorsparametrar [220]. I studien transplanterades 68,9% med en njure från en donator som uppfyllde de så kallade utökade kriterierna ("extended criteria donors" enligt UNOS definition), 10,1% erhöll njure från en DCD-donator och 20,1% fick en njure med kall ischemi-tid (CIT) ≥ 24 timmar. Resultatet vid

utvärdering 7 år efter transplantationen påverkades inte av typen av donator eller av den kalla ischemitiden.

I ytterligare en sammanlagd ("poolad") analys av data från BENEFIT/BENEFIT-EXT så noterades att överviktiga patienter löpte en ökad risk för akut rejektion jämfört med normalviktiga [221].

- XI. I en RCT där patienterna immunsupprimerades med antingen mer (MI) eller mindre (LI) intensiv belataceptbehandling eller CsA, randomiserades deltagarna i belataceptgrupperna 3–6 månader postoperativt till att därefter fortsätta behandlingen med belatacept var 4:e (n=62) eller var 8:e (n=60) vecka [222]. Uppföljning 10 år efter randomisering visade att risken för BPAR var dubbelt så stor i belatacept var 8:e vecka-gruppen jämfört med var 4:e vecka-gruppen, men skillnaden var inte signifikant. Ingen skillnad sågs jämfört med CsA-gruppen. Njurfunktionen 10 år postoperativt var signifikant bättre i belataceptgrupperna jämfört med CsA-gruppen (67,0, 68,7, and 42,7 ml/min/1,73 m², p>0,001).
- XII. I en randomiserad fas-2 studie byttes hälften av patienterna 3–36 månader efter njurtransplantation från CNI till belatacept (n=89), resterande patienter kvarstod på CNI (n=84) [223]. Vid utvärdering 12 månader efter randomisering sågs ingen skillnad med avseende på patientförlust, transplantatförlust, BPAR, eller PTLD. Patienter i belataceptgruppen hade en mer gynnsam utveckling av njurfunktionen men fler viruskomplikationer.
- XIII. I en RCT jämfördes resultatet efter njurtransplantation till patienter som fått immunsuppression med belatacept (n=20) eller TAC (n=20) [224]. Incidensen av BPAR var signifikant högre i belataceptgruppen (55 % och 10 %, p=0,006) och 3 patienter i belataceptgruppen förlorade sitt transplantat p.g.a. akut rejektion. Noterbart är att den co-stimulatoriska blockaden (CD28-CD80/86) var fullgod i belataceptgruppen.

I en icke-randomiserad studie provades byte från CNI eller mTOR-hämmare till belatacept för patienter (n=79) med CNI-orsakad transplantatdysfunktion eller med mTORi-relaterade biverkningar [225]. Tolv månader efter bytet noterades en förbättrad njurfunktion (från eGFR 26,1±15,0 ml/min/1,73 m² till 34,0±15,2 ml/min/1,73 m², p <0,0005) även för patienter med eGFR <25 eller signifikant proteinuri (>500 mg/l) innan bytet.

I en liten experimentell studie (20 patienter) [226] användes induktion med alemtuzumab, belatacept, och sirolimus vid njurtransplantation från levande donator. Ingen patient fick CNI eller kortison. Patienterna lottades till att dessutom få infusion med benmärg från donatorn (10 st). Efter ett år fick patienterna välja att avsluta sirolimus eller inte. Alla patienter hade 12 månader post-operativt en utmärkt njurfunktion oavsett benmärgsinfusion eller inte (eGFR cirka 90 ml/min i båda grupperna). Tio patienter valde att trappa ut sirolimus, 3 av

dem fick akut rejektion och fick återinsättas på PO immunsuppression. Av de 10 patienter som kvarstod på SIR fick ingen avstötning.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att belatacept kan vara ett säkert och effektivt alternativ vid njurtransplantation till patienter med låg immunologisk risk och kan användas som alternativ till CNI. Belatacept har även använts i kortisonfria protokoll. Positiva resultat finns för upp till 10 år efter transplantation. Belataceptbehandlade patienter har ofta en bättre njurfunktion (eGFR) jämfört med patienter som erhållit CNI men risken för akut rejektion är högre. De flesta jämförelser med CNI är utförda med CsA, fler jämförelser mot TAC bör genomföras.

2. Alemtuzumab som induktionsbehandling

Alemtuzumab (Campath-1H) är en monoklonal antikropp riktad mot CD52 på T och B lymfocyter som vid induktionsbehandling ger en uttalad och långvarig lymfopeni. I en nyligen uppdaterad metaanalys från Centre for Evidence in Transplantation i England [227] inkluderades tio RCT (totalt 1 223 patienter). Alemtuzumab uppvisade lägre risk för BPAR jämfört med IL2-RA, ingen skillnad kunde ses jämfört med ATG. I två RCT studerades induktion med alemtuzumab i relation med ingen induktion alls men inte heller här noterades någon säker skillnad för BPAR.

Inga skillnader framkom för patientförlust, transplantatförlust, transplantationsorsakad diabetes (NODAT), eller försenad funktionsstart (DGF). Inga säkra slutsatser kunde dras för effekter på njurfunktion (eGFR), infektioner, eller malignitet. Slutsatsen i denna metaanalys blir att val av induktionsbehandling i dagsläget inte kan baseras på skillnader i centrala effektivitetsparametrar såsom transplantatöverlevnad och transplantatfunktion. Författarna argumenterar för att val av induktionsbehandling vid njurtransplantation (om sådan bedöms som indicerad) istället kanske ska baseras på uppgifter om säkerhetsprofil och kostnader.

Randomiserade, kontrollerade studier inkluderar:

- I. I 3-C studien randomiserades 852 patienter till induktionsbehandling med antingen alemtuzumab eller basiliximab [228]. Alemtuzumab följdes av reducerad dos TAC+MMF och basiliximab av TAC+MMF+prednisolon. Utvärdering skedde 1, 3, 6, 9 och 12 månader postoperativt. Patienter i alemtuzumab-gruppen hade under de första 6 månaderna 58 % lägre risk för akut rejektion jämfört med patienter i basiliximabgruppen. Ingen skillnad sågs med avseende på risken för patient- eller transplantatförlust. Inga data rapporterades för njurfunktion.
- II. Induktionsbehandling med alemtuzumab som del av ett kortisonfritt protokoll studerades i en RCT där patienter som underhållsbehandling erhöll TAC monoterapi [229]. Kontrollgruppen fick induktion med basiliximab och därefter TAC+MMF. Ingen uppenbar skillnad sågs mellan de två grupperna (n=116 totalt) upp till 12 månader efter njurtransplantation, ev. med undantag för lägre förekomst av rejektion i

alemtuzumab-armen.

- III. I en RCT med 200 icke-immuniserade njurtransplanterade patienter jämfördes induktionsbehandling med alemtuzumab med ATG [230]. Underhållsbehandling gavs med TAC+MMF och prednisolon som trappades ut tidigt efter operation. Protokollbiopsi, BK-PCR, kreatinin och GFR analyserades 1, 4, och 12 månader efter transplantationen. Ingen skillnad sågs för den sammanlagda incidensen av biopsiverifierad akut rejektion, men avstötning \geq grad Banff 1A var dock vanligare efter induktion med alemtuzumab (18 % jämfört med 5 %). Ingen skillnad sågs i förekomsten av BK-viremi, dock var BK-virus nefropati vanligare efter alemtuzumab (16 % jämfört med 3 %). Estimerat GFR vid 1 år var dock signifikant lägre hos alemtuzumab-behandlade ($53,4 \pm 20,2$ ml/min/1,73 m²) jämfört med ATG ($71,9 \pm 27,2$ ml/min/1,73 m²) och även transplantatöverlevnaden vid 3 år var lägre (89,5% och 95 %).
- IV. I en RCT med cirka 8 års uppföljning randomiserades 128 patienter till induktionsbehandling med ATG, alemtuzumab eller daclizumab [231]. Immunsuppressionen utgjordes av TAC+MMF+prednisolon, alemtuzumab-behandlade fick reducerad dos TAC+MMF men inget prednisolon. Efter alemtuzumab-behandling sågs en signifikant ökad förekomst av kronisk rejektion, lägre kreatininclearance och ökad risk för transplantatförlust. Ingen skillnad sågs för akut rejektion. Enligt en ad-hoc analys kan de sämre resultaten i alemtuzumab-gruppen eventuellt förklaras av otillräcklig immunsuppression (reducerad dos TAC+MMF men inget prednisolon).
- V. I en RCT (INTAC studien) [232], randomiserades njurtransplantationspatienter till att erhålla alemtuzumab eller induktion med IL2-RA alternativt ATG. Patienterna stratifierades utifrån hög (re-transplantation, PRA >20%, svart ras) eller låg immunologisk risk. Högriskpatienter (n=139) fick alemtuzumab (30 mg engångsdos, n=70) eller ATG (totalt 6 mg, n=69) och lågriskpatienter (n=335) fick alemtuzumab (30 mg engångsdos, n=164) eller IL2-RA (totalt 40 mg basiliximab, n=171). Alla patienter fick också TAC och MMF. Kortison trappades ned snabbt och sattes ut dag 5 efter operationen. Primära effektparametrar var BPAR vid sex och tolv månader och uppföljningstiden var tre år.

Förekomsten av BPAR var signifikant lägre efter induktion med alemtuzumab jämfört med efter induktion med IL2-RA alternativt ATG vid såväl sex (3 % vs 15 %, $p < 0,001$) som tolv månader (5 % vs 17 %, $p < 0,003$). Tre år efter transplantationen var risken för BPAR signifikant lägre (10 % vs 22 %, $p < 0,003$) för lågriskpatienter som behandlats med alemtuzumab istället för IL2-RA men inte för högriskpatienter som fått alemtuzumab istället för ATG. Ingen skillnad sågs med avseende på biverkningar eller komplikationer.

- VI. I en randomiserad singelcenter studie av 200 förstagångs recipienter [75], randomierades patienterna till induktionsbehandling med ATG+alemtuzumab (n=100, en dos vardera) eller ATG+daculizumab (n=100, tre doser ATG samt två doser daculizumab). Underhållsbehandling gavs med reducerad dos TAC och EC-MPA (halverad dos i alemtuzumabgruppen). Kortison trappades ut snabbt. Ingen signifikant skillnad sågs för den primära effektparametern BPAR vid 38 månader (median). Inga skillnader sågs för patient/transplantatöverlevnad eller njurfunktion (GFR). Leukopeni en månad efter transplantation sågs oftare i alemtuzumabgruppen.
- VII. I en pilotstudie randomiserades patienter som fått induktion med alemtuzumab till att två månader postoperativt avsluta CNI (n=40) eller fortsätta med CNI (n=40) [233]. Övrig immunsuppression bestod i MMF och kortison, patienterna följdes minst ett år efter randomisering. Ingen skillnad sågs i GFR, fler patienter som avslutat CNI fick akut rejektion.
- VIII. I en annan RCT jämfördes patienter som erhållit induktion med alemtuzumab (n=65, 20 mg dag +1 och dag +2 plus 0,25 g metylprednisolon dag +1) och därefter med TAC monoterapi (insatt dag +2 postoperativt, tolvtimmars TAC trough levels 8–12 ng/ml första sex månaderna) med patienter som behandlats med sedvanlig trippel immunsuppression (n=66, TAC samt MMF och kortison) [234]. Vid tolv månader var frekvensen BPAR 20 procent i alemtuzumabgruppen och 32 procent i kontrollgruppen (ns). Ingen skillnad noterades för patient eller transplantatöverlevnad, inte heller för transplantatfunktion (GFR). Efter ett år var fortfarande 82 % av patienterna i alemtuzumabgruppen utan kortisonbehandling och 71 % fick fortfarande TAC monoterapi. Förutom mer CMV i alemtuzumabgruppen sågs ingen skillnad i biverkningar eller komplikationer.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att induktionsbehandling med alemtuzumab ofta minskar risken för rejektion och att denna effekt är jämförbar med anti-CD25 och ATG. Om alemtuzumab också förbättrar långtidsresultaten är inte ännu säkert klarlagt. Vissa studier antyder ett försämrat långtidsutfall, eventuellt kan detta orsakats av otillräcklig övrig immunsuppression. Alemtuzumab används i dagsläget inte vid NTx i Sverige.

3. Alefacept

Alefacept är ett rekombinant fuserat LFA3/IgG1 protein som minskar antalet minnes-T celler hos patienter med psoriasis. Alefacept (n=105) jämfördes i en RCT med placebo (n=107) vid 1:a gångs njurtransplantation till patienter som immunsupprimerades med TAC+MMF och prednisolon [235]. Alefacept/placebo gavs i 3 månader, utvärdering skedde efter 6 månader. Patienter som behandlats med alefacept hade signifikant färre minnes-T celler i perifert blod. Ingen skillnad kunde påvisas för patient- eller transplantatöverlevnad eller akut rejektion. Fler maligniteter noterades i alefaceptgruppen.

4. Tofacitinib

Tofacitinib är en JAK-hämmare av (Januskinas) som jämförts med CsA i en fas-2 studie (n=178) och där man nu förlängt uppföljningen till 3 år [236]. Tofacitinib studerades i 2 olika doseringar, mer och mindre intensiv (MI och LI). Ingen skillnad noterades för patient- eller graftöverlevnad. Incidensen av akut rejektion var högre i tofacitinibgrupperna (11,2 % och 10 %, $p<0.05$) men njurfunktionen var bättre (eGFR). I protokollbiopsier vid 36 månader sågs interstitiell fibros och tubulär atrofi (IF/TA) hos signifikant färre av patienter i tofacitinib-grupperna jämfört med CsA gruppen (20 %, 18,2 % och 33 %, $p<0,05$).

Vidare har ett antal andra läkemedel provats vid NTx (ex bleselumab) men endast i enstaka, mindre studier varför dessa läkemedel inte har inkluderats i denna sammanställning.

I. Läkemedel och behandlingsprotokoll med särskild effekt på antikroppsmedierad immunitet och donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (DSA)

Förekomst av donatorspecifika anti-HLA antikroppar (DSA) har i ett flertal studier kunnat associeras till akut avstötning (AR), akut antikropps-medierad (humoral) rejektion (AMR), försämrad njurfunktion (eGFR, kreatinin), ökad proteinuri, kronisk allograftnefropati (CAN), kronisk antikroppsmedierad avstötning och försämrad transplantatöverlevnad. Dessa studier har dock i de allra flesta fall varit retrospektiva studier eller tvärsnittsstudier och detaljerade analyser av multifaktoriella och komplexa transplantationsförlopp har inte varit möjliga.

Först under senare år har prospektiva studier kunnat genomföras angående betydelsen av DSA (preformerade eller de novo) samt monitorering för de novo DSA. Randomiserade, kontrollerade studier är dock nödvändiga för att säkert kunna bedöma betydelse av DSA samt av olika monitorering och behandlingsprotokoll. Viss osäkerhet råder också kring huruvida DSA är skadliga i sig själva eller om de negativa effekterna orsakas av akut rejektion och att DSA uppkommer sekundärt. Möjligen kan också de novo DSA hos en patient men utan akut avstötning vara en markör på suboptimal immunsuppression.

I dagsläget kan följande konstateras rörande DSA:

- Transplantation till patient med preformerade DSA bör sannolikt undvikas.
- Ungefär 15–25 % av patienterna utvecklar *de novo* DSA efter njurtransplantation, klass I och/eller klass II.
- De flesta patienter (>90 %) som utvecklar *de novo* DSA gör så inom sex månader efter njurtransplantation.
- Detektion av *de novo* DSA hos patient med akut avstötning är korrelerat till signifikant försämrad transplantatöverlevnad och sämre njurfunktion (GFR).
- Höga nivåer/titrar eller MFI-värden av DSA är eventuellt mer skadligt jämfört med låga men detta är en förenklad bild.
- MFI-värden av flera samtidigt förekommande DSA kan förenklat ses som additiva.

- Ingen säker prediktiv eller positiv effekt har hittills kunnat påvisas med postoperativ monitorering för uppkomst av *de novo* DSA för att undvika akut rejektion och/eller förbättra transplantatöverlevnaden. Noterbart är också att en betydande andel av patienterna med donatorsspecifika HLA antikroppar inte utvecklar någon rejektion.
- Det är svårt att med säkerhet förutse risken för akut rejektion (inkl. AMR) hos patienter som desensitiserar inför NTx men sannolikt innebär flera DSA med höga MFI-värden en högre risk.

I en översiktsartikel sammanfattas tillgängliga data rörande effekten av olika immunsuppressiva behandlingar på risken att utveckla *de novo* DSA efter njurtransplantation och därmed risken för kronisk antikroppsmedierad rejektion [237]. För patienter med ökad risk att utveckla *de novo* DSA (non-adherence, högre grad av HLA-mismatch, re-transplantation, tidigare akut rejektion) rekommenderas (kanske inte helt överraskande) mer intensiv immunsuppression. Induktionsbehandling med ATG minskar risken för *de novo* DSA, för annan form av induktionsbehandling saknas bra data. CNI-fria protokoll ökar i risken för *de novo* DSA, det går även protokoll där CNI ersatts med en mTOR-hämmare. En kombination av CNI och mTOR-hämmare förefaller dock inte leda till en ökad risk. Tidigt utsättande av steroider är också möjligt utan att risken för *de novo* DSA ökar.

Under 2012–2013 genomfördes en så kallad health technology assessment (HTA) inom SLL för att besvara frågan ”Medför monitorering av *de novo* DSA efter njurtransplantation, som tillägg till sedvanlig uppföljning, tidigare identifiering av transplantatdysfunktion, tidigare identifiering av transplantatrejktion, färre transplantatförluster alternativt patienter åter till dialys och/eller förbättrad patientöverlevnad?” I avsaknad av RCT kunde frågan inte besvaras. Dock, en sammanställning av resultaten i de granskade artiklarna visar att när *de novo* DSA utvecklades efter njurtransplantation så kunde dessa vanligen inte påvisas innan andra tecken på transplantatdysfunktion eller rejektion utan först samtidigt med eller strax efter.

Resultaten från de granskade artiklarna, med de redovisade provtagningsintervallen och med de beskrivna analysmetoderna kan därför tolkas som att transplantatdysfunktion och/eller rejektion inte kan identifieras tidigare genom monitorering av *de novo* DSA. En alternativ förklaring är att de studerade monitoreringsprotokollen inte var optimalt utformade och att detta var förklaringen till att *de novo* DSA inte kunde påvisas innan andra tecken på transplantatdysfunktion eller rejektion uppkommit. Noterbart är också att en icke obetydlig andel av patienterna med DSA inte utvecklade någon rejektion och att det inte på något sätt är visat att en transplantation i närvaro av DSA är ett sämre alternativ jämfört fortsatt, långvarig dialysbehandling.

Även icke-donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (NDSA) har i studier förknippats med akut rejektion och försämrade resultat efter njurtransplantation. Det har argumenterats att uppkomst av NDSA är en markör för ökad immunologisk reaktivitet och ett tidigt indirekt tecken på låga nivåer av DSA finns bundna till den transplanterade njuren.

Sammantaget är det sannolikt bäst att, om möjligt, undvika transplantation till patient med donatorsspecifika antikroppar.

Resultaten från en öppen fas II studie (Highdes) genomförd i Sverige och USA med pre-operativ imlifidasbehandling av HLA-immuniserade patienter (n=25) vid njurtransplantation har publicerats [238]. En dos av imlifidas eliminerade helt IgG hos alla patienter, inklusive alla anti-HLA IgG. Akut antikroppsmedierad rejektion uppkom hos 10 patienter, alla rejektioner kunde behandlas framgångsrikt. En patient förlorade sitt transplantat (i USA) p.g.a. icke-HLA antikroppsmedierad rejektion. Samtliga patienter utom en (i USA) fick god njurfunktion, Imlifidas är en intressant och lovande behandling och ytterligare studier pågår. Treårs-resultat har publicerats för dessa korstestpositiva patienter med DSA (n=39) som inom den kliniska studien har desensitiserats med hjälp av imlifidas [239]. Incidensen av AMR var 38 %, de flesta inom 1–2 månader postoperativt. Patientöverlevnaden för patienter med AMR (AMR+) var 85 %, och 94 % för AMR-. Graftöverlevnaden för AMR+ var 93 % och för AMR- 77 %. Njurfunktionen (eGFR) för AMR+ var 49 ml/min/1,73 m², för AMR- 61 ml/min/1,73 m². Man drar slutsatsen att resultaten är lovande men att fler och längre studier är nödvändiga för att bestämma hur imlifidas ska användas på bästa sätt vid NTx till immuniserade patienter. Finansieringen av behandling med Imlifidas är ett ytterligare problem som återstår att lösa.

Desensitisering med imlifidas kan endast bli aktuell för ett fåtal, noga selekterade patienter. Exakta inklusion och exklusionkriterier är ännu inte klarlagda, utan varje fall måste bedömas individuellt. Noga selekterade patienter med DSA och positiva korstester kan med hjälp av bl.a. imlifidas omvandlas till korstestnegativa och därmed möjliga att transplantera. Anti-HLA antikropparna kommer successivt åter (2–4 veckor) och ibland i högre nivåer än preoperativt. Kraftfull immunsuppression i övrigt (med ax ATG) är nödvändig för att undvika akut rejektion, men trots detta är risken för akut rejektion (inkl AMR) högre hos dessa patienter. Noggrann postoperativ monitorering (ex biopsier, immunologiska analyser) är nödvändig, inklusive tillgång till aferes, ATG, rituximab, eculizumab och annan form av rejektionsbehandling. Patienter som kan bli aktuella för desensitisering måste även kunna klara av kraftfull immunsuppression, och behandling av akut rejektion.

Ett preliminärt protokoll har tagits fram inom Scandiatransplant och Nordic Kidney Group för desensitisering med imlifidas. Enstaka patienter har behandlats med imlifidas utanför pågående studier. Det finns även franska riktlinjer [8] samt engelska (www.nice.org.uk/guidance/ta809).

Imlifidas har även använts för behandling av AMR (n=28) och i en studie [240] visats mer signifikant effektiv för att minska nivån av DSA jämfört med plasmaferes (PF) men ingen skillnad sågs för graftöverlevnad.

Sammanfattningsvis saknas i dagsläget tillräcklig evidens för allmänna riktlinjer för användandet av imlifidas.

Andra läkemedel och behandlingsprotokoll med möjlig effekt på antikroppsmedierad immunitet inklusive DSA (inga RCT finns som underlag till rekommendationer för dessa läkemedel)

- I. rituximab (anti-CD20)
- II. bortezomib (proteashämmare)
- III. eculizumab (komplementhämmare C3a)
- IV. daratumumab (anti-CD38)
- V. aferesbehandling (plasmaferes, immunadsorption)
- VI. högdos immunoglobulin (IVIG)

J: Generiska läkemedel

Generiska läkemedel eller generika är läkemedel som innehåller samma verksamma ämne(n) som ett originalläkemedel vilket förlorat sitt patentskydd. De kan produceras av andra tillverkare och oftast till lägre kostnader eftersom de kan godkännas utan att behöva upprepa de studier som visar originalläkemedlets effekt och säkerhet. I stället krävs att den som vill marknadsföra ett sådant läkemedel visar s.k. bioekvivalens. Generiskt namn är en officiell beteckning för det verksamma ämnet som ingår i läkemedlet. Generiska namn bestäms av WHO. Läkemedelsnamn är det namn ett läkemedel säljs under.

Sjukvårdens syfte med att utnyttja generika är enbart att minska läkemedelskostnaderna. Kostnaderna för immunsuppressiva läkemedel är avsevärda även på Transplantationskirurgiska kliniken och på Njurmedicinska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.

Generiska läkemedel finns tillgängliga för takrolimus (originalsubstans Prograf), cyklosporin A (originalsubstans Sandimmun Neoral), och mykofenolatmofetil (originalsubstans CellCept).

Ett parallellimporterat läkemedel är inte det samma som ett generiskt preparat utan "ett godkänt läkemedel som importeras från ett EU/EES-land för att efter ett tillstånd från Läkemedelsverket marknadsföras i Sverige".

Definitioner:

Generiskt läkemedel

- Originalproduktens patentskydd har löpt ut och läkemedlet kan då tillverkas av "vem som helst".
- Innehåller samma aktiva substans som originalprodukten.
- Krav på bioekvivalens med originalprodukten och så kallad kvalitetsdokumentation (kemisk och farmaceutisk dokumentation).
- Effekt och säkerhetsdokumentation inte nödvändigt (hänvisar till originalsubstansen).
- Generiskt utbytbara (till exempel på apoteket).

Bioekvivalens:

- Två produkter som innehåller samma aktiva substans och som uppträder likvärdigt med avseende på vissa farmakokinetiska parametrar.

- Enligt gällande riktlinjer (EMA) kan två produkter anses vara bioekvivalenta om medelvärden för AUC och C_{max} test/referens ligger inom intervallet 80–125 procent (90 % konfidensintervall), detta gäller bland annat för mykofenolsyra. För vissa läkemedel (till exempel takrolimus) gäller ett snävare intervall 0,9–1,12. Detta krav gäller i jämförelse mellan en originalsubstans och ett generiskt läkemedel. Inget krav finns på bioekvivalens mellan två generiska läkemedel till samma originalsubstans.
- P.O. endosförfarande på ≥12 friska manliga försökspersoner.
- Oftast så kallad two-period, two-sequence crossover design.
- Enligt nuvarande uppfattning antas bioekvivalens = klinisk ekvivalens.
- Tillverkare av originalprodukter anser att
 - Klinisk ekvivalens inte kan anses föreligga utan att studier av effekt och säkerhet på patienter genomförts, i synnerhet inte på läkemedel med en snäv terapeutisk bredd (det vill säga liten skillnad mellan effekt och toxicitet/otillräcklig effekt).
 - AUC och C_{max} används sällan (och inte för takrolimus) inom TDM eller som vägledning för att styra behandlingen, oftast används C_{min}. C_{min} styrs mycket av formuleringen varför sambandet mellan AUC och C_{min} bör fastställas för generiska substanser.
 - ”Generic A and B are both bioequivalent to the original branded medication. However, generic A and B may not be bioequivalent. Thus, where more than one bioequivalent treatment is available, care must be taken to ensure patients receive the same product every time”.

Läkemedelsverket har bestämt att immunsuppressiva läkemedel (på grund av en snäv terapeutisk bredd) ska betraktas som ”icke utbytbara”, det vill säga apotek måste expediera förskrivet läkemedel och får inte fritt substituera med generika. En komplicerande faktor vid utnyttjandet av icke utbytbara generiska läkemedel är dock den reella risken att patienten på Apoteket felaktigt expedieras ett icke förskrivet preparat (det vill säga ett annat generika), detta måste både förskrivande läkare och patient tyvärr vara uppmärksamma på.

I internationella riktlinjer rekommenderas att generiska läkemedel endast används om dom befunnits bioekvivalenta av läkemedelsmyndigheter och att byte sker under övervakning.

Ett flertal så kallade ”switchstudier” har publicerats bland vilka följande från de senaste åren särskilt kan framhållas.

Takrolimus:

Av intresse är att takrolimusdoseringen i klinisk praxis styrs utifrån regelbunden TDM varför preparatvalet oftast inte är avgörande.

- I. En multicenterstudie [241] där 37 stabila njurtransplanterade patienter på fyra centra konverterades till generiskt takrolimus (samma dos), patienterna utgjorde sina egna kontroller. Dos och koncentration sex

månader före byte var $4,4 \pm 3,2$ mg och $5,8 \pm 2,1$ ng/ml och sex månader efter byte $4,5 \pm 2,9$ mg och $5,9 \pm 2,7$ ng/ml. Dosjustering blev nödvändig i 21 procent (generika) och 7 procent (originalsubstans) av patienterna. Månadskostnaden i generikagruppen var 645 USD och 595 USD i kontrollgruppen.

- II. En studie [242] av 55 stabila njurtransplanterade patienter som konverterades till generiskt takrolimus, Ingen skillnad sågs i njurfunktion efter bytet, inga rejektioner noterades. Resultatet angavs i koncentration/dos kvot (C/D kvot, ng/ml / mg/kg/24 timmar). C/D kvoten före byte var $125,3 (\pm 92,7)$ och efter byte $110,4 (\pm 79,2)$. För patienter där dosen takrolimus lämnades oförändrad efter byte så minskade koncentrationen med $0,87$ mg/ml (medelvärde). I en multivariatanalys så påverkades takrolimuskoncentrationen signifikant av takrolimusdos, generiskt takrolimus, kreatinin, och bilirubin.
- III. I en öppen, randomiserad, två-perioders, cross-over multicenterstudie [243] konverterades 71 stabila njurtransplanterade patienter till generiskt takrolimus och sedan tillbaka igen till originalsubstansen (14 dagars perioder). Doserna lämnades oförändrade under observationstiden. Takrolimuskoncentrationen (C_0) för generikabehandlade patienter var $7,3 \pm 1,8$ ng/ml och $7,0 \pm 2,1$ ng/ml för patienter som erhöll originalläkemedel.

I samtliga studier konkluderas att byte till generiskt takrolimus är möjligt vid stabil situation efter njurtransplantation och säkert men kräver noggrann monitorering av läkemedelskoncentrationer.

Under höstterminen 2012 utfördes en intern ”switch studie” på Karolinska universitetssjukhuset och Danderyds sjukhus [244] för att ytterligare kvalitetssäkra och förbereda ett införande av generiskt takrolimus. Fyrtiotvå (42) patienter genomgick inom Karolinskas ”switch studie” byte till generiskt takrolimus, 39 av dessa fullföljde protokollet. Inga signifikanta förändringar av njurfunktion uppskattad enligt MDRD (eGFR), genomsnittlig takrolimuskoncentration eller koncentration/dos-kvot (C/D) noterades 90 % CI för kvoten mellan C/D efter och före bytet ($0,93-1,07$) var väl inom ramen för de regulatoriska kraven för bioekvivalens ($0,90-1,11$).

På individuell nivå sågs dock en förändring av takrolimuskoncentrationen på upp till 50 procent hos enstaka individer. Endast hos två patienter bedömdes dosjustering efter bytet vara kliniskt motiverat. Dessa resultat visar att det använda switch protokollet är användbart för att på ett patientsäkert sätt genomföra ett byte till generiskt takrolimus hos njurtransplanterade patienter i stabilt skede. Hos enstaka patienter ses dock påtagliga förändringar i takrolimus efter bytet varför en mer sparsam provtagning inte kan rekommenderas.

Mykofenolatmofetil:

Färre switch-studier med byte av originalsubstans mot generika för mykofenolat har publicerats, däremot finns viss erfarenhet av primär behandling med generika. Notera att doseringen av mykofenolat endast undantagsvis styrs av koncentrationsbestämningar (TDM) utan vanligen är dosen fix. Endast vid

misstanke om bristande effekt eller biverkningar mäts AUC och mer sällan C_0 . Observera att takrolimus interagerar med mykofenolat [245] (och ökar AUC för den aktiva metaboliten mykofenolsyra, MPA) varför förändrad takrolimuskoncentration/farmakologi (exempelvis generiskt takrolimus, ändrade doser) kan tänkas påverka AUC för MPA. Betydelsen av detta i klinisk praxis är dock sannolikt liten.

1. I en studie av parnjurar [246] fick mottagaren av den ena njuren behandling med originalsubstans medans den andra mottagaren fick generika. Inga skillnader sågs med avseende på akut rejektion, försenad funktionsstart (delayed graft function), transplantatförlust eller patientförlust (död).
2. På Transplantationsenheten i Uppsala har man mätt AUC på patienter som bytts från originalsubstans till generiskt MMF, inga väsentliga skillnader noterades (personlig kommunikation, icke publicerade data).

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att byte till säkerställt bioekvivalenta generiska immunsuppressiva läkemedel kan ske säkert. Försiktighet för att undvika misstag och sammanblandningar (till exempel felaktigt expedierade preparat) är noggrann uppföljning nödvändig och inkluderar god patientinformation.

K. Takrolimus som tas oralt en gång dagligen?

Under senare år har takrolimus i modifierad beredningsform ("slow release" eller "extended release", ER-TAC), och som tas PO en gång dagligen ("immediate release", IR-TAC), introducerats som ett alternativ till takrolimus som tas PO två gånger dagligen. De nya beredningsformerna gör upptaget av takrolimus långsammare och förändrar läkemedlets kinetik. Det finns idag flera olika nya beredningsformer tillgängliga (exempelvis Advagraf och Envarsus) och preparaten har olika kinetik. Den aktiva substansen är dock den samma och även de rekommenderade koncentrationsintervallen. Förhoppningen har varit bl.a. att den flackare koncentrationskurvan skall resultera i färre takrolimusrelaterade biverkningar (ex post-transplantationsdiabetes, PTDM eller NODAT, tremor, GI-biverkningar) och att dosering en gång dagligen skall förenkla för patienterna och därmed förbättra följsamheten till läkemedelsbehandlingen ("adherence/compliance"). I en norsk studie där man även utvärderade patienternas följsamhet sågs inga skillnader i resultat mellan patienter som behandlades med en-dos och två-dos takrolimus [247]. Stor intra-patient variabilitet i TAC-nivåer har i flera studier associerats till sämre långtidsresultat [248, 249]. I en randomiserad "cross-over" studie sågs dock ingen förändring i intra-patient variabiliteten av TAC-nivåerna vid byte mellan IR-TAC och ER-TAC hos njurtransplanterade (Bunthof et al, Clin Transl Sci. 2022;15:930–941). Man har även diskuterat möjliga positiva effekter på bl.a. transplantatöverlevnad samt uppkomst av donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (DSA). Analyser har även visat att en hög intra-patient variabilitet i takrolimuskoncentrationer kan associeras med signifikant ($p=0,0019$) högre incidens av den kombinerade effektparametern grafftörlust, transplantatglomerulopati, fördubblat kreatinin på

12 månader och BPAR [248] samt med pre-kliniska kroniska histologiska förändringar i transplanterade njurar [249].

I en s.k. randomiserad ”cross-over” studie på friska frivilliga försökspersoner noterades att 10 dagars behandling med en-dos takrolimus påverkade GFR i lägre grad jämfört med två-dos takrolimus [250].

Man har även studerat effekten av de olika beredningsformerna på MPA AUC i en s.k. dubbel ”cross-over” studie på njurtransplanterade, men ingen skillnad i MPA AUC kunde påvisas (Filler et al, Ther Drug Monit 2014).

ER-TAC har i en studie visats ha positiva effekter på det cerebrala blodflödet och den kognitiva funktionen jämfört med IR-TAC [251].

I en metaanalys (11 observationsstudier) har ER-TAC jämförts med IR-TAC [252]. Analysen visade en 30% lägre risk för BPAR med ER-TAC vid 12 månader postoperativt men inga skillnader i patient eller transplantatöverlevnad eller njurfunktion.

I en sammanslagen utvärdering av 2 olika fas-3 studier analyserades resultaten av immunsuppression med en-dos takrolimus (n=428, Envarsus) hos svarta afro-amerikaner och hos äldre recipienter (>65 år) efter njurtransplantation i jämförelse med två-dos takrolimus (n=433, Prograf)[253]. Analysen visade numeriskt lägre förekomst av patientförlust, graftförlust, BPAR vid 12 månader, skillnaden var dock inte statistiskt säker.

I brittiska riktlinjer utgivna 2022 från The Renal Association utvecklade i samverkan med NHS NICE och The British Transplantation Society (BTS) (*Renal Association Clinical Practice Guideline – Post-Operative Care – February 2017, revised February 2022*) rekommenderas ER-TAC först som andrahandsval vid toxicitet som kan kopplas till höga toppvärden av TAC (2C). EAU skriver i sina rekommendationer att ER-TAC kan vara ett alternativ som eventuellt kan förbättra patientens följsamhet till ordinationen (*EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.*) [10].

Randomiserade, kontrollerade studier inkluderar:

- I. I OSAKA studien, en europeisk RCT, jämförde en-dos takrolimus (Advagraf) med två-dos takrolimus (Prograf) [254]. Totalt 976 första-gångs njurtransplantationspatienter randomiserades till 4 olika grupper, 2 st. en-dos (0,2 eller 0,3 mg/kg) och 2 st. två-dos (0,2 eller 0,3 mg/kg). Alla patienter fick induktion med basiliximab och immunsuppression med MMF+prednisolon. Som utvärdering användes en s.k. ”composite endpoint” bestående av transplantatförlust, akut rejektion samt eGFR <40 ml/min/1,73 m² (MDRd) vid vecka 24. Ingen säker skillnad sågs mellan grupperna.
- II. I en randomiserad fas-3 studie jämfördes en-dos takrolimus (Envarsus) med två-dos, uppföljningstiden var 1 år [255]. Ingen statistiskt säker

skillnad mellan grupperna kunde ses för den sammanlagda effektparametern behandlingssvikt (patientförlust, transplantatförlust, akut rejektion samt ”lost to follow-up”) eller för biverkningar. Den kumulativa dosen var lägre med en-dos takrolimus och rekommenderat dosintervall uppnåddes snabbare.

- III. I MELT studien, en randomiserad fas-3 studie, utvärderades immunsuppression med en-dos tacrolimus (Envarsus) och jämfördes med två-dos [256]. Totalt 326 patienter med god och stabil transplantatfunktion inkluderades, uppföljningstiden var 12 månader. Utvärdering gjordes av en kombinerad effektparameter (patient- och transplantatöverlevnad, akut rejektion, ”lost to follow-up”), ingen skillnad kunde påvisas mellan grupperna. Total dosen tacrolimus var 30 % lägre med en-dos preparatet, läkemedleskoncentrationerna var lika.
- IV. I en RCT inkluderades 329 njurtransplanterade patienter och randomiserades till en-dos tacrolimus (Astagraf XL), två-dos tacrolimus eller CsA och följdes sedan under 4 år [257]. Patientöverlevnad (93,2 %, 91,2 %, 91,7 %) och transplantatöverlevnad (84,7 %, 82,7 %, 83,9 %) och njurtransplantatfunktionen var lika. HbA1c var signifikant högre i båda takrolimusgrupperna jämfört med CsA-gruppen.
- V. I en RCT lottades 99 njurtransplanterade patienter i stabil fas till en-dos eller två-dos tacrolimus [258]. Ingen skillnad sågs med avseende på biverkningar, livskvalitet (SF-36), njurfunktion, blodtryck, ”compliance”, HbA1c, patient- eller transplantatöverlevnad, njurfunktion eller akut rejektion.
- VI. I en RCT behandlades patienterna (n=219) med antingen en-dos (Advagraf) eller två-dos tacrolimus och ”adherence” utvärderades med hjälp av en ”elektronisk dosett” [259]. Efter 6 månader hade 88,2 % av patienterna som fick en-dos tacrolimus tagit läkemedel enligt ordination och 78,8 % av patienterna som fick två-dos, denna skillnad var signifikant.
- VII. I ADHERE-studien immunsupprimerades patienterna med en-dos TAC (Envarsus) i kombination med antingen SIR (n=287) eller MMF (n=282), utvärdering genomfördes efter 12 månader [99].
- VIII. I en RCT med 2 års uppföljning randomiserades deltagarna till behandling med antingen en-dos (n=268, Envarsus) eller två-dos (n=275, Prograf) takrolimus [260]. Ingen skillnad sågs mellan behandlingsgrupperna för patientförlust, graftförlust, BPAR, NODAT, njurfunktion, opportunistiska infektioner, eller malignitet. Den totala dagliga dosen av en-dos takrolimus var lägre än för två-dos preparatet (24 %, p<0,001).
- IX. I en post hoc analys utförd 2020 av den prospektiva OSAKA-studien, utvärderades utfallet för immunhämning baserad på IR-TAC med ER-TAC vid njurtransplantation (n=577) från s.k marginella donatorer (”extended criteria donors”, ECD) [261]. Sämre långtidsresultat noterades

vid transplantation av njurar från ECD jämfört med från standard donatorer ("standard criteria donor", SCD) men ingen skillnad beroende på typen av TAC.

- X. I en RCT (ADVANCE) med 5 års uppföljning (n=1 125) jämfördes ER-TAC med IR-TAC, ingen skillnad sågs mellan grupperna för patient och graftlverlavad, BPAR och njurfunktion (eGFR) [262].
- XI. I en RCT (n=100) jämfördes IR-TAC med ER-TAC [263]. Man observerade mindre fluktuationer i TAC-nivåer, och därmed ett lägre behov av dosjusteringar med ER-TAC. I övrigt var resultaten lika.
- XII. I en RCT, cross-over studie (n=92) jämfördes EC-TAC med IR_Tac för intra-patient variabilitet i TAC-nivåer [264]. Man kunde iu denna studie inte påvisa någon skillnad i variabilitet mellan grupperna.
- XIII. I en RCT (n=62) av immunsuppression med lågdos ER-TAC plus MMF efter LD NTx, induktionsbehandling med IL2-RA (basiliximab) men kortisonfritt protokoll och med 2 års uppföljning observerades en signifikant högre risk för *de novo* DSA i behandlingsgruppen [265]. Medelvärde för TAC i behandlingsgruppen var $3,4 \pm 1,0$ ng/ml. Inga signifikanta skillnader sågs för övriga utfallsp parametrar men BPAR var vanligare i behandlingsgruppen.
- XIV. ER-TAC har även studerats i en RCT vid pediatrik transplantation [266] [267] och resultaten har varit samma som för IR-TAC.
- XV. I en RCT (n=40) har effekten av immunsuppression som tas en gång dagligen (ER-TAC+ERL) jämförts med sådan som tas två gånger dagligen (ER-TAC+MMF), syftet var att förbättra följsamheten till ordinationerna [268]. Randomisering och ev. byte skedde 3 månader efter NTx, patienterna följdes sedan i 6 månader. Resultaten var jämförbara i dom två studiegrupperna.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att takrolimus som tas oralt en gång (ER-TAC) dagligen är ett säkert alternativ till vanligt takrolimus och med likvärdig effekt. En tänkbar positiv effekt är förbättrad "adherence" och indirekt lägre incidens av de-novo DSA och kronisk aktiv antikroppsmedierad rejektion, ytterligare studier är dock nödvändiga. Minskad intra-patient variabilitet i TAC-nivåer kan bidra.

L. Immunsuppression vid BK-virusinfektion

Detta avsnitt baseras på de publicerade slutsatserna från ett nationellt expertmöte arrangerat av Folkhälsomyndigheten och gruppen för anti-viral terapi ("*Handläggning av BK-virus infektion – Rekommendation 2018*": T Dalianis, B-M Eriksson, M Felldin, V Friman, A-L Hammarin, M Herthelius, P Ljungman, J Mölne, L Swartling, L Wennberg).

Infektion med BK virus (BKV) är mycket vanligt, och bland vuxna har mer än 80% anti-kroppar som tecken på genomgången infektion. Virus överförs sannolikt som person till person smitta via luftvägar eller fekal-oralt. BKV kan också överföras via organtransplantation, vanligen i samband med transplantation av njure. Efter primärinfektionen, som oftast förlöper asymtomatiskt under barnaåren, etablerar virus latens, framför allt i njurens tubulusceller. Vid immunsuppression kan BKV reaktiveras och orsaka inflammation i njurar och urinvägar, men även andra organ kan i sällsynta fall bli påverkade. Kliniska manifestationer av BKV ses framför allt hos patienter som genomgått njurtransplantation eller allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) [269].

Hos njurtransplanterade patienter kan både primär och reaktiverad BKV infektion ge upphov till BK-virus associerad nefropati (BKVAN), pro-gredierande grafdysfunktion och slutligen till förlust av den transplanterade njuren. BKVAN är ovanligt hos andra organtransplanterade patienter men har beskrivits. Reaktivering av virus med fynd av BKV DNA i urin och blod är vanligt efter njurtransplantation. Viruri har detekterats hos 30–40 %, och viremi hos upp till 29% av njurtransplanterade patienter, med högst incidens av viremi 3 till 6 månader efter transplantationen [270-272]. BK-viremi och BKVAN kan även uppkomma sent efter transplantationen och bör därför alltid övervägas vid njurtransplantationsdysfunktion.

Det har rapporterats att 5–10 % av njurtransplanterade patienter utvecklar BKVAN, med högsta incidens 5–13 månader efter transplantation, och i 95% av fallen uppkommer BKVAN inom 2 år [270-272]. BKVAN ger vanligen inga kliniska symtom, det enda fyndet brukar vara stigande serum-kreatinin. Utan minskning av immunsuppression kommer mer än 90 % av patienterna med BKVAN utveckla försämrad njurfunktion, ledande till grafförlust hos ungefär hälften. Den absolut viktigaste riskfaktorn för att utveckla BKVAN är den immunsuppressiva behandlingen där f.f.a. den sammantagna immunhämmande effekten, men även typen av läkemedel, är av betydelse.

För att kunna upptäcka BK-viremi tidigt, och innan BKVAN hunnit utvecklas, rekommenderas monitorering med BKV PCR i plasma eller serum under de första 1–2 åren efter njurtransplantation.

Förslag till monitoreringsschema

- Standardpatient: Monitorera vid 3, 6, 9 och 12 månader efter transplantationen.
- Patienter med förstärkt immunsuppression (t.ex. antilymfocytglobulin, rejektionsbehandling eller ökad basal immunsuppression): Överväg tidigare, tätare och förlängd monitorering.

Därtill bör man alltid överväga kontroll av BKV DNA i serum/plasma vid stigande serum-kreatinin som inte har annan uppenbar orsak, oavsett tidpunkt efter transplantationen. Risken för att utveckla BKVAN är stor vid BKV DNA > 10 000 kopior/ml i serum eller plasma [271, 273], men även vid lägre virusnivåer

(BKV DNA 1000–10 000 kopior/ml i serum/plasma) kan det finnas risk för utveckling av BKVAN [271, 273]. Observera att nivåerna av BKV DNA kan skilja mellan olika prov-material (plasma, serum) och mellan olika laboratorier.

Njurbiopsi är fortfarande helt avgörande för att säkerställa diagnosen BKVAN. Njurbiopsi bör göras vid stigande serum-kreatinin och/eller påvisande av BKV DNA i serum/plasma >10 000 kopior/ml. Den morfologiska bilden av BKVAN i njuren varierar beroende på i vilket skede man diagnostiserar infektionen. Det är ibland svårt att avgöra om en biopsi visar enbart BKVAN, eller en kombination av BKVAN och akut rejektion, då den morfologiska bilden kan vara likartad. Diagnosen baseras på immunhistokemisk färgning med antikroppar mot SV40 (som korsreagerar med BKV).

Det finns idag inte någon specifik antiviral behandling mot BKV och den primära åtgärden är att minska immunsuppressionen. Vid BKV-PCR 1000–10 000 kopior/mL kan minskning av immunsuppressionen övervägas. Vid BK-PCR >10 000 kopior/ml bör immunsuppressionen minskas men hur detta bäst skall ske är inte klarlagt.

Förslag (baserat på klinisk erfarenhet)

- Minska dosen TAC eller CsA, med mål att sänka koncentrationen med 25–50 %.
- Minska dosen steroider.
- Minska dosen av MMF eller AZA, oftast med 50 %.

Vid otillräcklig effekt på BK-PCR minskas därefter takrolimus eller MMF ytterligare och ev. sätts MMF och/eller steroiderna ut. Immunsuppression med mTOR-hämmare har i flera studier kunnat associeras till minskad förekomst av BKV och byte av MMF till mTOR-hämmare kan också övervägas [274].

Nivån av BKV DNA sjunker som regel sakta, och virusnivåer kan följas med 2–4 veckors mellan-rum. Vid oförändrad/stigande nivå av BKV DNA, bör man överväga ytterligare minskning av immunsuppression, enligt ovan. Hur länge man ska fortsätta monitorera är individuellt, beroende främst på dynamik i virusnivåer, utveckling av njurfunktion och immunologisk risk. Enstaka patienter kan ha en låg BKV DNA-nivå i serum/plasma under lång tid utan påverkan på njurfunktionen. Som alltid då immunsuppressionen reduceras finns det en risk för avstötning, och det är därför viktigt med tät uppföljning av både njurfunktion och läkemedelskoncentrationer. Förnyad njurbiopsi bör övervägas om serum-kreatinin stiger under pågående justering av immunsuppressionen. Det finns ingen stark evidens för annan antiviral behandling vid BKV-infektion. Ett antal preparat har prövats men oftast saknas RCT. Om minskning av immunsuppressionen inte har effekt, eller inte är möjlig p.g.a. samtidig BPAR, kan man dock överväga annan behandling, ex. cidofovir, brincidofovir, leflunomide, kinoloner eller IVIG.

Sammanfattningsvis bör patienter monitoreras med BK-PCR efter njurtransplantation och vid BK-virusinfektion bör immunsuppressionen minskas.

Referenser

1. Kaplan, B. and H.U. Meier-Kriesche, *Renal transplantation: a half century of success and the long road ahead*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(12): p. 3270-1.
2. Tantravahi, J., K.L. Womer, and B. Kaplan, *Why hasn't eliminating acute rejection improved graft survival?* Annu Rev Med, 2007. **58**: p. 369-85.
3. Elinder, C.G., et al., *Variations in graft and patient survival after kidney transplantation in Sweden: caveats in interpretation of center effects when benchmarking*. Transpl Int, 2009. **22**(11): p. 1051-7.
4. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
5. Bia, M., et al., *KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(2): p. 189-218.
6. Baker, R.J., et al., *Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 174.
7. Dalianis, T., et al., *Management of BK-virus infection - Swedish recommendations*. Infect Dis (Lond), 2019. **51**(7): p. 479-484.
8. Couzi, L., et al., *Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines*. Transpl Int, 2023. **36**: p. 11244.
9. Mamode, N., et al., *European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group*. Transpl Int, 2022. **35**: p. 10511.
10. Kranz, J., et al., *European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines*. Eur Urol, 2024. **86**(1): p. 27-41.
11. Hellemans, R., et al., *Managing immunosuppressive therapy in potentially cured post-kidney transplant cancer (excluding non-melanoma skin cancer): an overview of the available evidence and guidance for shared decision-making*. Transpl Int, 2021. **34**(10): p. 1789-1800.
12. Webster, A., et al., *Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD003961.

13. Woodroffe, R., et al., *Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study*. Health Technol Assess, 2005. **9**(21): p. 1-179, iii-iv.
14. Plischke, M., et al., *Late Conversion of Kidney Transplant Recipients from Cyclosporin to Tacrolimus Improves Graft Function: Results from a Randomized Controlled Trial*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0135674.
15. Liu, J.Y., et al., *Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation*. Am J Ther, 2016. **23**(3): p. e810-24.
16. Handisurya, A., et al., *Conversion from Tacrolimus to Cyclosporine A Improves Glucose Tolerance in HCV-Positive Renal Transplant Recipients*. PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0145319.
17. Yang, K., et al., *Systematic review and meta-analysis of calcineurin inhibitors on long-term prognosis of renal transplant patients*. Transpl Immunol, 2022. **75**: p. 101741.
18. Webb, N.J.A., et al., *Pharmacokinetics of tacrolimus granules in pediatric de novo liver, kidney, and heart transplantation: The OPTION study*. Pediatr Transplant, 2019. **23**(1): p. e13328.
19. Veenhof, H., et al., *Effects, costs and implementation of monitoring kidney transplant patients' tacrolimus levels with dried blood spot sampling: A randomized controlled hybrid implementation trial*. Br J Clin Pharmacol, 2020. **86**(7): p. 1357-1366.
20. Ciancio, G., et al., *Long-term effects of average calcineurin inhibitor trough levels (over time) on renal function in a prospectively followed cohort of 150 kidney transplant recipients*. Clin Transl Sci, 2023. **16**(11): p. 2382-2393.
21. Yin, S., et al., *Non-linear Relationship between Tacrolimus Blood Concentration and Acute Rejection After Kidney Transplantation: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies*. Curr Pharm Des, 2019. **25**(21): p. 2394-2403.
22. Lloberas, N., et al., *A prospective controlled, randomized clinical trial of kidney transplant recipients developed personalized tacrolimus dosing using model-based Bayesian Prediction*. Kidney Int, 2023. **104**(4): p. 840-850.
23. Stumpf, J., et al., *Fixed low dose versus concentration-controlled initial tacrolimus dosing with reduced target levels in the course after kidney transplantation: results from a prospective randomized controlled non-inferiority trial (Slow & Low study)*. EClinicalMedicine, 2024. **67**: p. 102381.

24. David-Neto, E., et al., *Longitudinal Pharmacokinetics of Tacrolimus in Elderly Compared With Younger Recipients in the First 6 Months After Renal Transplantation*. *Transplantation*, 2017. **101**(6): p. 1365-1372.
25. Anutrakulchai, S., et al., *Therapeutic concentration achievement and allograft survival comparing usage of conventional tacrolimus doses and CYP3A5 genotype-guided doses in renal transplantation patients*. *Br J Clin Pharmacol*, 2019. **85**(9): p. 1964-1973.
26. Tillman, E., et al., *Implementation of Clinical Cytochrome P450 3A Genotyping for Tacrolimus Dosing in a Large Kidney Transplant Program*. *J Clin Pharmacol*, 2023. **63**(8): p. 961-967.
27. Vannaprasaht, S., et al., *Effect of CYP3A5 genotype on hospitalization cost for kidney transplantation*. *Int J Clin Pharm*, 2019. **41**(1): p. 88-95.
28. Gong, X., et al., *Pregnancy outcomes in female patients exposed to cyclosporin-based versus tacrolimus-based immunosuppressive regimens after liver/kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis*. *J Clin Pharm Ther*, 2021. **46**(3): p. 744-753.
29. Al Sagheer, T. and C.Y. Enderby, *Determining the conversion ratios for oral versus sublingual administration of tacrolimus in solid organ transplant recipients*. *Clin Transplant*, 2019. **33**(10): p. e13727.
30. Morales, J.M., et al., *Ten years of treatment with tacrolimus is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the tacrolimus versus cyclosporine A European Multicentric Study in kidney transplant patients*. *Transplant Proc*, 2005. **37**(9): p. 3738-42.
31. Kramer, B.K., et al., *Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(5): p. 968-73.
32. Waid, T., *Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure*. *Clin Transplant*, 2005. **19**(5): p. 573-80.
33. Ekberg, H., et al., *Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(3): p. 560-70.
34. Ekberg, H., et al., *Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(25): p. 2562-75.
35. Storset, E., et al., *Low-target tacrolimus in de novo standard risk renal transplant recipients: A single-centre experience*. *Nephrology (Carlton)*, 2016. **21**(10): p. 821-7.

36. Cheung, C.Y., et al., *Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis*. Nephrology (Carlton), 2009. **14**(8): p. 758-63.
37. Kramer, B.K., et al., *Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results*. Transpl Int, 2016. **29**(3): p. 307-14.
38. de Weerd, A.E., et al., *Tacrolimus Monotherapy is Safe in Immunologically Low-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized-Controlled Pilot Study*. Transpl Int, 2022. **35**: p. 10839.
39. Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd007746.
40. Knight, S.R., et al., *Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review*. Transplantation, 2009. **87**(6): p. 785-94.
41. Garcia, R., et al., *Conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil followed by calcineurin inhibitor minimization or elimination in patients with chronic allograft dysfunction*. Transplant Proc, 2006. **38**(9): p. 2872-8.
42. Clayton, P.A., et al., *Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial*. Transplantation, 2012. **94**(2): p. 152-8.
43. Arns, W., et al., *A randomized trial of intensified vs. standard dosing for enteric-coated mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients: results at 1 year*. Clin Nephrol, 2013. **79**(6): p. 421-31.
44. Ruggenti, P., et al., *Mycophenolate mofetil versus azathioprine in kidney transplant recipients on steroid-free, low-dose cyclosporine immunosuppression (ATHENA): A pragmatic randomized trial*. PLoS Med, 2021. **18**(6): p. e1003668.
45. Foronczewicz, B., et al., *A comparison between two tacrolimus-based immunosuppression regimens in renal transplant recipients: 7-year follow-up*. Ann Transplant, 2013. **18**: p. 384-92.
46. Knight, S.R. and P.J. Morris, *Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review*. Transplantation, 2008. **85**(12): p. 1675-85.
47. van Gelder, T., et al., *Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial*. Transplantation, 2008. **86**(8): p. 1043-51.

48. Nourbakhsh, N., et al., *Effects of Corticosteroid Treatment on Mycophenolic Acid Exposure in Renal Transplant Patients-Results From the SAILOR Study*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 742444.
49. Haller, M.C., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(8): p. Cd005632.
50. Pascual, J., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD005632.
51. Kasiske, B.L., et al., *A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(10): p. 1910-7.
52. Hricik, D.E., et al., *Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis*. J Am Soc Nephrol, 1993. **4**(6): p. 1300-5.
53. Pascual, J., et al., *Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(2): p. 825-32.
54. Pascual, J., et al., *A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation*. Transplantation, 2010. **90**(4): p. 343-9.
55. Pascual, J., *Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2011. **16**(6): p. 600-5.
56. Knight, S.R. and P.J. Morris, *Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis*. Transplantation, 2010. **89**(1): p. 1-14.
57. Knight, S.R. and P.J. Morris, *Interaction between maintenance steroid dose and the risk/benefit of steroid avoidance and withdrawal regimens following renal transplantation*. Transplantation, 2011. **92**(11): p. e63-4.
58. Woodle, E.S., et al., *Early Corticosteroid Cessation vs Long-term Corticosteroid Therapy in Kidney Transplant Recipients: Long-term Outcomes of a Randomized Clinical Trial*. JAMA Surg, 2021. **156**(4): p. 307-314.
59. Pipeleers, L., et al., *5-Year outcomes of the prospective and randomized CISTCERT study comparing steroid withdrawal to replacement of cyclosporine with everolimus in de novo kidney transplant patients*. Transpl Int, 2021. **34**(2): p. 313-326.
60. Stumpf, J., et al., *Excellent efficacy and beneficial safety during observational 5-year follow-up of rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony FU study)*. Nephrol Dial Transplant, 2023. **39**(1): p. 141-150.

61. Ekberg, J., et al., *A Randomized Controlled Trial on Safety of Steroid Avoidance in Immunologically Low-Risk Kidney Transplant Recipients*. *Kidney Int Rep*, 2022. **7**(2): p. 259-269.
62. Bang, J.B., et al., *Safety and metabolic advantages of steroid withdrawal after 6 months posttransplant in de novo kidney transplantation: A 1-year prospective cohort study*. *Immun Inflamm Dis*, 2022. **10**(3): p. e576.
63. Hernández, D., et al., *Clinical Relevance of Corticosteroid Withdrawal on Graft Histological Lesions in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Patients*. *J Clin Med*, 2021. **10**(9).
64. Höcker, B., et al., *Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil*. *Transplantation*, 2009. **87**(6): p. 934-41.
65. Höcker, B., et al., *Steroid withdrawal improves blood pressure control and nocturnal dipping in pediatric renal transplant recipients: analysis of a prospective, randomized, controlled trial*. *Pediatr Nephrol*, 2019. **34**(2): p. 341-348.
66. Sarwal, M.M., et al., *Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up*. *Am J Transplant*, 2012. **12**(10): p. 2719-29.
67. Lopez-Soler, R.I., et al., *Early steroid withdrawal results in improved patient and graft survival and lower risk of post-transplant cardiovascular risk profiles: A single-center 10-year experience*. *Clin Transplant*, 2017. **31**(2).
68. van Sandwijk, M.S., et al., *Early Steroid Withdrawal Compared With Standard Immunosuppression in Kidney Transplantation - Interim Analysis of the Amsterdam-Leiden-Groningen Randomized Controlled Trial*. *Transplant Direct*, 2018. **4**(6): p. e354.
69. Ponticelli, C., et al., *A randomized trial of everolimus and low-dose cyclosporine in renal transplantation: with or without steroids?* *Transplant Proc*, 2014. **46**(10): p. 3375-82.
70. Cantarovich, D., et al., *Early corticosteroid avoidance in kidney transplant recipients receiving ATG-F induction: 5-year actual results of a prospective and randomized study*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(11): p. 2556-64.
71. Suszynski, T.M., et al., *Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13**(4): p. 961-70.
72. Thierry, A., et al., *Three-year outcomes in kidney transplant patients randomized to steroid-free immunosuppression or steroid withdrawal, with*

enteric-coated mycophenolate sodium and cyclosporine: the infinity study. J Transplant, 2014. **2014**: p. 171898.

73. Kramer, B.K., et al., *Tacrolimus combined with two different corticosteroid-free regimens compared with a standard triple regimen in renal transplantation: one year observational results.* Clin Transplant, 2010. **24**(1): p. E1-9.
74. Kramer, B.K., et al., *Tacrolimus-based, steroid-free regimens in renal transplantation: 3-year follow-up of the ATLAS trial.* Transplantation, 2012. **94**(5): p. 492-8.
75. Ciancio, G., et al., *Randomized trial of dual antibody induction therapy with steroid avoidance in renal transplantation.* Transplantation, 2011. **92**(12): p. 1348-57.
76. Ferguson, R., et al., *Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients.* Am J Transplant, 2011. **11**(1): p. 66-76.
77. Gallon, L., et al., *Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF.* Am J Transplant, 2006. **6**(7): p. 1617-23.
78. Kumar, M.S., et al., *Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years.* Transplantation, 2006. **81**(6): p. 832-9.
79. Pascual, J., et al., *Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant.* Transplantation, 2006. **82**(1): p. 55-61.
80. Pelletier, R.P., B. Akin, and R.M. Ferguson, *Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil and cyclosporine.* Clin Transplant, 2006. **20**(1): p. 10-8.
81. Webster, A.C., et al., *Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD004290.
82. Webster, A.C., et al., *Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.* Transplantation, 2006. **81**(9): p. 1234-48.
83. Montero, N., et al., *Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined With Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis.* Transplantation, 2019. **103**(10): p. 2031-2056.

84. Liu, J., et al., *Efficacy and Safety of Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0170246.
85. Wolf, S., et al., *Infections after kidney transplantation: A comparison of mTOR-Is and CNIs as basic immunosuppressants. A systematic review and meta-analysis*. Transpl Infect Dis, 2020. **22**(3): p. e13267.
86. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus*. Am J Transplant, 2005. **5**(9): p. 2273-80.
87. de Paula, M.I., et al., *Long-Term Follow-Up of De Novo Use of mTOR and Calcineurin Inhibitors After Kidney Transplantation*. Ther Drug Monit, 2016. **38**(1): p. 22-31.
88. Arab-Zozani, M., et al., *Safety and Efficacy of Two Different Doses of Everolimus in Kidney Transplantation: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Iran J Kidney Dis, 2016. **11**(1): p. 1-11.
89. Bellini, A., et al., *Effectiveness and safety of immunosuppressive regimens used as maintenance therapy in kidney transplantation: The CESIT study*. PLoS One, 2024. **19**(1): p. e0295205.
90. Ying, T., et al., *Everolimus and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Registry-based 10-year Follow-up of 5 Randomized Trials*. Transplantation, 2019. **103**(8): p. 1705-1713.
91. Toniato de Rezende Freschi, J., et al., *A Head-to-head Comparison of De Novo Sirolimus or Everolimus Plus Reduced-dose Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: A Prospective and Randomized Trial*. Transplantation, 2024. **108**(1): p. 261-275.
92. Kim, H.D., et al., *Effect of Everolimus with Low-Dose Tacrolimus on Development of New-Onset Diabetes After Transplantation and Allograft Function in Kidney Transplantation: A Multicenter, Open-Label, Randomized Trial*. Ann Transplant, 2021. **26**: p. e927984.
93. Sommerer, C., et al., *An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients*. Kidney Int, 2019. **96**(1): p. 231-244.
94. Ferreira, A.N., et al., *Prospective randomized study comparing everolimus and mycophenolate sodium in de novo kidney transplant recipients from expanded criteria deceased donor*. Transpl Int, 2019. **32**(11): p. 1127-1143.
95. Manzia, T.M., et al., *A 3-month, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Impact on Wound Healing of the Early (vs Delayed)*

- Introduction of Everolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients, With a Follow-up Evaluation at 12 Months After Transplant (NEVERWOUND Study)*. *Transplantation*, 2020. **104**(2): p. 374-386.
96. Ueno, P., et al., *Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus*. *Transplantation*, 2017. **101**(4): p. 844-850.
 97. Tönshoff, B., et al., *Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal*. *Am J Transplant*, 2021. **21**(1): p. 123-137.
 98. Tönshoff, B., et al., *Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: Results of a randomized trial*. *Am J Transplant*, 2019. **19**(3): p. 811-822.
 99. Rummo, O.O., et al., *ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus*. *Transpl Int*, 2017. **30**(1): p. 83-95.
 100. Rummo, O., et al., *Long-term, prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression in de novo kidney transplant recipients: 5-year prospective follow-up of the ADHERE study patients*. *Transpl Int*, 2020. **33**(2): p. 161-173.
 101. Berger, S.P., et al., *Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study*. *Am J Transplant*, 2019. **19**(11): p. 3018-3034.
 102. Nunes Ficher, K., et al., *Long-term Efficacy and Safety of Everolimus Versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus*. *Transplantation*, 2022. **106**(2): p. 381-390.
 103. Brakemeier, S., et al., *Everolimus in de novo kidney transplant recipients participating in the Eurotransplant senior program: Results of a prospective randomized multicenter study (SENATOR)*. *PLoS One*, 2019. **14**(9): p. e0222730.
 104. Assis, B.P.S., et al., *An open-label randomized clinical trial to evaluate the efficacy of everolimus versus tacrolimus in triple maintenance immunosuppressive therapy for kidney transplant patients*. *Braz J Med Biol Res*, 2021. **54**(4): p. e9369.
 105. Favi, E., et al., *Tacrolimus plus mycophenolate mofetil vs. cyclosporine plus everolimus in deceased donor kidney transplant recipients: three-yr results of a single-center prospective clinical trial*. *Clin Transplant*, 2013. **27**(4): p. E359-67.

106. Gatault, P., et al., *Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation*. *Transpl Int*, 2016. **29**(1): p. 41-50.
107. Flechner, S.M., et al., *Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs*. *Transplantation*, 2007. **83**(7): p. 883-92.
108. Hamdy, A.F., et al., *Comparison of sirolimus with low-dose tacrolimus versus sirolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen in live donor renal transplantation*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(10): p. 2531-8.
109. Watson, C.J., et al., *A randomized controlled trial of late conversion from CNi-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(10): p. 2496-503.
110. Mendez, R., et al., *A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year*. *Transplantation*, 2005. **80**(3): p. 303-9.
111. Holdaas, H., et al., *Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study*. *Transplantation*, 2011. **92**(4): p. 410-8.
112. Sommerer, C., et al., *Early conversion from cyclosporine to everolimus following living-donor kidney transplantation: outcomes at 5 years posttransplant in the randomized ZEUS trial*. *Clin Nephrol*, 2016. **85**(4): p. 215-25.
113. Schena, F.P., 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): p. 233-42.
114. Alberu, J., et al., *Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial*. *Transplantation*, 2011. **92**(3): p. 303-10.
115. Ponticelli, C., et al., *Everolimus and minimization of cyclosporine in renal transplantation: 24-month follow-up of the EVEREST study*. *Transplantation*, 2011. **91**(10): p. e72-3.
116. Mjornstedt, L., et al., *Improved Renal Function After Early Conversion From a Calcineurin Inhibitor to Everolimus: a Randomized Trial in Kidney Transplantation*. *Am J Transplant*, 2012.
117. Heilman, R.L., et al., *Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal*. *Transplantation*, 2011. **92**(7): p. 767-73.

118. Weir, M.R., et al., *Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial*. *Kidney Int*, 2011. **79**(8): p. 897-907.
119. Pinto, J.R., et al., *Sirolimus monotherapy as maintenance immunosuppression: a multicenter experience*. *Transpl Int*, 2010. **23**(3): p. 307-12.
120. Franco-Esteve, A., et al., *mTOR inhibitor monotherapy. A good treatment choice in renal transplantation?* *Nefrologia*, 2012. **32**(5): p. 631-8.
121. Bemelman, F.J., et al., *Early Conversion to Prednisolone/Everolimus as an Alternative Weaning Regimen Associates With Beneficial Renal Transplant Histology and Function: The Randomized-Controlled MECANO Trial*. *Am J Transplant*, 2017. **17**(4): p. 1020-1030.
122. Cruzado, J.M., et al., *Controlled randomized study comparing the cardiovascular profile of everolimus with tacrolimus in renal transplantation*. *Transpl Int*, 2016. **29**(12): p. 1317-1328.
123. Tedesco-Silva, H., et al., *Open-Label, Randomized Study of Transition From Tacrolimus to Sirolimus Immunosuppression in Renal Allograft Recipients*. *Transplant Direct*, 2016. **2**(4): p. e69.
124. de Fijter, J.W., et al., *Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial*. *Am J Transplant*, 2017. **17**(7): p. 1853-1867.
125. Qazi, Y., et al., *Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data*. *Am J Transplant*, 2017. **17**(5): p. 1358-1369.
126. Shihab, F., et al., *Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus*. *Am J Transplant*, 2017. **17**(9): p. 2363-2371.
127. Huh, K.H., et al., *De novo low-dose sirolimus versus mycophenolate mofetil in combination with extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a multicentre, open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial*. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. **32**(8): p. 1415-1424.
128. Cortazar, F., et al., *Clinical outcomes in kidney transplant recipients receiving long-term therapy with inhibitors of the mammalian target of rapamycin*. *Am J Transplant*, 2012. **12**(2): p. 379-87.
129. Isakova, T., et al., *Inhibitors of mTOR and risks of allograft failure and mortality in kidney transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13**(1): p. 100-10.

130. Kaminski, H., et al., *Incidence of cytomegalovirus infection in seropositive kidney transplant recipients treated with everolimus: A randomized, open-label, multicenter phase 4 trial*. Am J Transplant, 2022. **22**(5): p. 1430-1441.
131. de Sandes-Freitas, T.V., et al., *The impact of everolimus in reducing cytomegalovirus events in kidney transplant recipients on steroid-avoidance strategy: 3-year follow-up of a randomized clinical trial*. Transpl Int, 2018. **31**(12): p. 1345-1356.
132. Cristelli, M.P., et al., *Use of mTOR inhibitor as prophylaxis for cytomegalovirus disease after kidney transplantation: A natural experiment*. Clin Transplant, 2019. **33**(10): p. e13689.
133. Viana, L.A., et al., *Conversion to mTOR Inhibitor to Reduce the Incidence of Cytomegalovirus Recurrence in Kidney Transplant Recipients Receiving Preemptive Treatment: A Prospective, Randomized Trial*. Transplantation, 2023. **107**(8): p. 1835-1845.
134. Mallat, S.G., et al., *CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(8): p. 1321-1336.
135. Pascual, J., et al., *Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2016. **18**(6): p. 819-831.
136. de Fijter, J.W., *Cancer and mTOR Inhibitors in Transplant Recipients*. Transplantation, 2017. **101**(1): p. 45-55.
137. Belliere, J., et al., *Pilot conversion trial from mycophenolic acid to everolimus in ABO-incompatible kidney-transplant recipients with BK viruria and/or viremia*. Transpl Int, 2016. **29**(3): p. 315-22.
138. van Doesum, W.B., et al., *Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy*. Transpl Infect Dis, 2017. **19**(3).
139. Wojciechowski, D., et al., *Mycophenolate Mofetil Withdrawal With Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients*. Transplant Proc, 2017. **49**(8): p. 1773-1778.
140. Tian, T., X. Li, and J. Zhang, *mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(3).
141. Fázio, M.R., et al., *Use of sirolimus as an adjuvant therapy for kidney transplant recipients with high-risk cutaneous squamous cell carcinomas:*

- a prospective non-randomized controlled study.* J Bras Nefrol, 2023. **45**(4): p. 480-487.
142. Hoogendijk-van den Akker, J.M., et al., *Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus.* J Clin Oncol, 2013. **31**(10): p. 1317-23.
 143. Hill, P., et al., *Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. Cd004759.
 144. Webster, A.C., et al., *Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD003897.
 145. Montero, N., et al., *The use of lymphocyte-depleting antibodies in specific populations of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis.* Transplant Rev (Orlando), 2023. **37**(4): p. 100795.
 146. Ali, H., et al., *Outcomes of Interleukin-2 Receptor Antagonist Induction Therapy in Standard-Risk Renal Transplant Recipients Maintained on Tacrolimus: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Am J Nephrol, 2021. **52**(4): p. 279-291.
 147. Lee, J.H., et al., *The Effect of Induction Therapy on Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis Using Recent Data.* Transplant Proc, 2024. **56**(3): p. 530-533.
 148. Adu, D., et al., *Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials.* Bmj, 2003. **326**(7393): p. 789.
 149. Styrc, B., et al., *Effectiveness and safety of two different antithymocyte globulins used in induction therapy in kidney transplant recipients: A single-center experience.* Clin Transplant, 2019. **33**(10): p. e13680.
 150. Martinez-Mier, G., et al., *Low-dose Thymoglobulin vs Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Living Related Kidney Transplant Recipients: A Prospective Randomized Trial.* Transplant Proc, 2021. **53**(3): p. 1005-1009.
 151. Shemshadi, M., et al., *Use of Basiliximab with the Standard Immunosuppressive Protocol in Pediatric Renal Transplantation: A Double-Blind Randomized Clinical Trial.* Int J Organ Transplant Med, 2020. **11**(1): p. 8-14.
 152. Puliyaanda, D.P., et al., *Early outcomes comparing induction with antithymocyte globulin vs alemtuzumab in two steroid-avoidance protocols in pediatric renal transplantation.* Pediatr Transplant, 2020. **24**(3): p. e13685.

153. Ko, Y., et al., *A prospective, randomized, non-blinded, non-inferiority pilot study to assess the effect of low-dose anti-thymocyte globulin with low-dose tacrolimus and early steroid withdrawal on clinical outcomes in non-sensitized living-donor kidney recipients*. PLoS One, 2023. **18**(3): p. e0280924.
154. Pilch, N.A., et al., *Prospective randomized controlled trial of rabbit antithymocyte globulin compared with IL-2 receptor antagonist induction therapy in kidney transplantation*. Ann Surg, 2014. **259**(5): p. 888-93.
155. Palanisamy, A.P., et al., *Induction therapy: clinical and quality of life outcomes in aged renal transplant recipients*. Clin Transplant, 2015. **29**(3): p. 222-6.
156. Kandus, A., et al., *Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation: a prospective, randomized study*. Transplantation, 2010. **89**(8): p. 1022-7.
157. Noel, C., et al., *Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(6): p. 1385-92.
158. Hardinger, K.L., et al., *A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results*. Transplantation, 2008. **86**(7): p. 947-52.
159. Stevens, R.B., et al., *Randomized trial of single-dose versus divided-dose rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: an interim report*. Transplantation, 2008. **85**(10): p. 1391-9.
160. Stevens, R.B., et al., *Single-dose rATG induction at renal transplantation: superior renal function and glucoregulation with less hypomagnesemia*. Clin Transplant, 2012. **26**(1): p. 123-32.
161. Kim, M.J., et al., *ATG-Fresenius or daclizumab induction therapy in immunologically high risk kidney recipients: a prospective randomized pilot trial*. Ann Transplant, 2008. **13**(4): p. 21-7.
162. Kyllonen, L.E., et al., *Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosuppression: efficacy and safety*. Transplantation, 2007. **84**(1): p. 75-82.
163. Parrott, N.R., et al., *Multicenter, randomized study of the effectiveness of basiliximab in avoiding addition of steroids to cyclosporine a monotherapy in renal transplant recipients*. Transplantation, 2005. **79**(3): p. 344-8.

164. Baquero, A., et al., *Basiliximab: a comparative study between the use of the recommended two doses versus a single dose in living donor kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2006. **38**(3): p. 909-10.
165. Thomusch, O., et al., *Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10063): p. 3006-3016.
166. Burkhalter, F., et al., *A Comparison of Two Types of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Immunological High-Risk Kidney Recipients: A Prospective Randomized Control Study*. *PLoS One*, 2016. **11**(11): p. e0165233.
167. Lee, H.R., et al., *Effect of rituximab dose on induction therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A network meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2021. **100**(10): p. e24853.
168. Hwang, S.D., et al., *Effect of Rituximab Used as Induction in Patients with ABO Mismatch Kidney Transplant: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Transplant Proc*, 2020. **52**(10): p. 3125-3128.
169. Macklin, P.S., P.J. Morris, and S.R. Knight, *A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation*. *Transplantation*, 2014. **98**(8): p. 794-805.
170. Macklin, P.S., P.J. Morris, and S.R. Knight, *A systematic review of the use of rituximab as induction therapy in renal transplantation*. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015. **29**(2): p. 103-8.
171. Thukral, S., N. Shinde, and D.S. Ray, *Effect of Different Rituximab Doses on B Cell Count, Anti-A/B Antibody Titer, Graft Function, and Infectious Complications in ABO-Incompatible Renal Transplantation: A Prospective Study*. *Transplant Proc*, 2021. **53**(3): p. 970-975.
172. Bachelet, T., et al., *The incidence of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients treated with Rituximab*. *Clin Transplant*, 2021. **35**(2): p. e14171.
173. van den Hoogen, M.W., et al., *Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety*. *Am J Transplant*, 2015. **15**(2): p. 407-16.
174. Tyden, G., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up*. *Transplantation*, 2012. **94**(3): p. e21-2.
175. Karpe, K.M., G.S. Talaulikar, and G.D. Walters, *Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **7**: p. Cd006750.

176. Sharif, A., et al., *Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(11): p. 2107-18.
177. Moore, J., et al., *Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Transplantation, 2009. **87**(4): p. 591-605.
178. Oh, C.K., et al., *Safety and efficacy of the early introduction of everolimus with reduced-exposure cyclosporine a in de novo kidney recipients*. Transplantation, 2015. **99**(1): p. 180-6.
179. Chadban, S.J., et al., *A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in de novo kidney transplant recipients*. Transpl Int, 2014. **27**(3): p. 302-11.
180. Muhlbacher, F., et al., *The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study*. Transpl Int, 2014. **27**(2): p. 176-86.
181. Bechstein, W.O., et al., *A comparative, randomized trial of concentration-controlled sirolimus combined with reduced-dose tacrolimus or standard-dose tacrolimus in renal allograft recipients*. Transplant Proc, 2013. **45**(6): p. 2133-40.
182. Mjornstedt, L., et al., *Renal function three years after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: results from a randomized trial in kidney transplantation*. Transpl Int, 2015. **28**(1): p. 42-51.
183. Chadban, S., et al., *Enteric-coated mycophenolate sodium in combination with full dose or reduced dose cyclosporine, basiliximab and corticosteroids in Australian de novo kidney transplant patients*. Nephrology (Carlton), 2013. **18**(1): p. 63-70.
184. Stevens, R.B., et al., *A Randomized 2x2 Factorial Clinical Trial of Renal Transplantation: Steroid-Free Maintenance Immunosuppression with Calcineurin Inhibitor Withdrawal after Six Months Associates with Improved Renal Function and Reduced Chronic Histopathology*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0139247.
185. Chhabra, D., et al., *Impact of calcineurin-inhibitor conversion to mTOR inhibitor on renal allograft function in a prednisone-free regimen*. Am J Transplant, 2013. **13**(11): p. 2902-11.
186. Dudley, C., et al., *Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study*. Transplantation, 2005. **79**(4): p. 466-75.
187. Abramowicz, D., et al., *Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year,*

- prospective, randomized study.* J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(7): p. 2234-40.
188. Hernandez, D., et al., *Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression.* Transplantation, 2007. **84**(6): p. 706-14.
 189. Asberg, A., et al., *Calcineurin inhibitor avoidance with daclizumab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in DR-matched de novo kidney transplant recipients.* Transplantation, 2006. **82**(1): p. 62-8.
 190. Luke, P.P., et al., *Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation.* Clin Transplant, 2009. **23**(1): p. 9-15.
 191. Kamar, N., et al., *A multicenter, randomized trial of increased mycophenolic acid dose using enteric-coated mycophenolate sodium with reduced tacrolimus exposure in maintenance kidney transplant recipients.* Clin Nephrol, 2012. **77**(2): p. 126-36.
 192. Dugast, E., et al., *Failure of Calcineurin Inhibitor (Tacrolimus) Weaning Randomized Trial in Long-Term Stable Kidney Transplant Recipients.* Am J Transplant, 2016. **16**(11): p. 3255-3261.
 193. Thierry, A., et al., *Minimization of maintenance immunosuppressive therapy after renal transplantation comparing cyclosporine A/azathioprine or cyclosporine A/mycophenolate mofetil bitherapy to cyclosporine A monotherapy: a 10-year postrandomization follow-up study.* Transpl Int, 2016. **29**(1): p. 23-33.
 194. Birnbaum, L.M., et al., *Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review.* Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(4): p. 860-5.
 195. Pham, P.T., et al., *Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy.* World J Nephrol, 2015. **4**(2): p. 148-59.
 196. Andrews, P.A., *Summary of the British Transplantation Society Guidelines for Management of the Failing Kidney Transplant.* Transplantation, 2014. **98**(11): p. 1130-3.
 197. Kassakian, C.T., et al., *Immunosuppression in the failing and failed transplant kidney: optimizing outcomes.* Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(8): p. 1261-9.
 198. Nimmo, A., et al., *The Impact of Withdrawal of Maintenance Immunosuppression and Graft Nephrectomy on HLA Sensitization and Calculated Chance of Future Transplant.* Transplant Direct, 2018. **4**(12): p. e409.

199. Masson, P., et al., *Belatacept for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(11): p. Cd010699.
200. El Hennawy, H., et al., *Belatacept rescue therapy of CNI-induced nephrotoxicity, meta-analysis*. Transplant Rev (Orlando), 2021. **35**(4): p. 100653.
201. Goring, S.M., et al., *A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients*. Curr Med Res Opin, 2014. **30**(8): p. 1473-87.
202. Divard, G., et al., *Long-Term Outcomes after Conversion to a Belatacept-Based Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2024. **19**(5): p. 628-637.
203. Woodle, E.S., et al., *Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: A prospective, randomized multicenter trial*. Am J Transplant, 2020. **20**(4): p. 1039-1055.
204. Budde, K., et al., *Conversion from Calcineurin Inhibitor- to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial*. J Am Soc Nephrol, 2021. **32**(12): p. 3252-3264.
205. Bredewold, O.W., et al., *Cardiovascular Risk Following Conversion to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial*. Kidney Med, 2023. **5**(1): p. 100574.
206. Peddi, V.R., et al., *Treatment of De Novo Renal Transplant Recipients With Calcineurin Inhibitor-free, Belatacept Plus Everolimus-based Immunosuppression*. Transplant Direct, 2023. **9**(2): p. e1419.
207. Kaufman, D.B., et al., *Belatacept for Simultaneous Calcineurin Inhibitor and Chronic Corticosteroid Immunosuppression Avoidance: Two-Year Results of a Prospective, Randomized Multicenter Trial*. Clin J Am Soc Nephrol, 2021. **16**(9): p. 1387-1397.
208. Mannon, R.B., et al., *Avoidance of CNI and steroids using belatacept-Results of the Clinical Trials in Organ Transplantation 16 trial*. Am J Transplant, 2020. **20**(12): p. 3599-3608.
209. Tawhari, I., et al., *Early calcineurin-inhibitor to belatacept conversion in steroid-free kidney transplant recipients*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 1096881.
210. Badell, I.R., et al., *Every 2-month belatacept maintenance therapy in kidney transplant recipients greater than 1-year posttransplant: A randomized, noninferiority trial*. Am J Transplant, 2021. **21**(9): p. 3066-3076.

211. Vincenti, F., 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): p. 535-46.
212. Larsen, C.P., et al., *Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies*. Transplantation, 2010. **90**(12): p. 1528-35.
213. Vincenti, F., et al., *Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2012. **12**(1): p. 210-7.
214. Rostaing, L., et al., *Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study*. Am J Transplant, 2013. **13**(11): p. 2875-83.
215. Vincenti, F., et al., *Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation*. N Engl J Med, 2016. **374**(4): p. 333-43.
216. Durrbach, A., et al., *A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study)*. Am J Transplant, 2010. **10**(3): p. 547-57.
217. Pestana, J.O., et al., *Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys*. Am J Transplant, 2012. **12**(3): p. 630-9.
218. Charpentier, B., et al., *Long-term exposure to belatacept in recipients of extended criteria donor kidneys*. Am J Transplant, 2013. **13**(11): p. 2884-91.
219. Durrbach, A., et al., *Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study*. Am J Transplant, 2016. **16**(11): p. 3192-3201.
220. Florman, S., et al., *Efficacy and Safety Outcomes of Extended Criteria Donor Kidneys by Subtype: Subgroup Analysis of BENEFIT-EXT at 7 Years After Transplant*. Am J Transplant, 2017. **17**(1): p. 180-190.
221. Lange, N.W., et al., *Obesity is associated with a higher incidence of rejection in patients on belatacept: A pooled analysis from the BENEFIT/BENEFIT-EXT clinical trials*. Am J Transplant, 2024. **24**(6): p. 1027-1034.
222. Vincenti, F., et al., *Ten-year outcomes in a randomized phase II study of kidney transplant recipients administered belatacept 4-weekly or 8-weekly*. Am J Transplant, 2017. **17**(12): p. 3219-3227.

223. Grinyo, J.M., et al., *Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial*. *Am J Kidney Dis*, 2017. **69**(5): p. 587-594.
224. de Graav, G.N., et al., *A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept With Tacrolimus After De Novo Kidney Transplantation*. *Transplantation*, 2017. **101**(10): p. 2571-2581.
225. Brakemeier, S., et al., *Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients*. *Transpl Int*, 2016. **29**(11): p. 1184-1195.
226. Kirk, A.D., et al., *Renal transplantation using belatacept without maintenance steroids or calcineurin inhibitors*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(5): p. 1142-51.
227. Morgan, R.D., et al., *Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis*. *Transplantation*, 2012. **93**(12): p. 1179-88.
228. Haynes, R., et al., *Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial*. *Lancet*, 2014. **384**(9955): p. 1684-90.
229. Welberry Smith, M.P., et al., *Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial*. *Transplantation*, 2013. **96**(12): p. 1082-8.
230. Saull, H.E., et al., *Comparison of alemtuzumab vs. antithymocyte globulin induction therapy in primary non-sensitized renal transplant patients treated with rapid steroid withdrawal*. *Clin Transplant*, 2015. **29**(7): p. 573-80.
231. Ciancio, G., et al., *Randomized trial of three induction antibodies in kidney transplantation: long-term results*. *Transplantation*, 2014. **97**(11): p. 1128-38.
232. Hanaway, M.J., et al., *Alemtuzumab induction in renal transplantation*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(20): p. 1909-19.
233. Pascual, J., et al., *Calcineurin inhibitor withdrawal after renal transplantation with alemtuzumab: clinical outcomes and effect on T-regulatory cells*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(7): p. 1529-36.
234. Margreiter, R., et al., *Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: results of a prospective randomized trial*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(7): p. 1480-5.

235. Rostaing, L., et al., *Alefacept combined with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids in de novo kidney transplantation: a randomized controlled trial*. *Am J Transplant*, 2013. **13**(7): p. 1724-33.
236. Busque, S., et al., *Efficacy and Safety of a Tofacitinib-based Immunosuppressive Regimen After Kidney Transplantation: Results From a Long-term Extension Trial*. *Transplant Direct*, 2018. **4**(9): p. e380.
237. O'Leary, J.G., et al., *The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients*. *Transplantation*, 2016. **100**(1): p. 39-53.
238. Jordan, S.C., et al., *IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(5): p. 442-453.
239. Kjellman, C., et al., *Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients*. *Am J Transplant*, 2021. **21**(12): p. 3907-3918.
240. Halleck, F., et al., *A Randomized Trial Comparing Imlifidase to Plasmapheresis in Kidney Transplant Recipients With Antibody-Mediated Rejection*. *Clin Transplant*, 2024. **38**(7): p. e15383.
241. McDevitt-Potter, L.M., et al., *A multicenter experience with generic tacrolimus conversion*. *Transplantation*, 2011. **92**(6): p. 653-7.
242. Momper, J.D., et al., *The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(9): p. 1861-7.
243. Alloway, R.R., et al., *A Randomized Pharmacokinetic Study of Generic Tacrolimus Versus Reference Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients*. *Am J Transplant*, 2012.
244. Rosenborg, S., et al., *Systematic conversion to generic tacrolimus in stable kidney transplant recipients*. *Clin Kidney J*, 2014. **7**(2): p. 151-155.
245. Braun, F., et al., *Increased mycophenolic acid exposure in stable kidney transplant recipients on tacrolimus as compared with those on sirolimus: implications for pharmacokinetics*. *Clin Pharmacol Ther*, 2009. **86**(4): p. 411-5.
246. Rutkowski, B., et al., *Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients--preliminary results of 6-month observation*. *Ann Transplant*, 2011. **16**(4): p. 74-80.
247. Abedini, S., et al., *Immunosuppression Adherence in Stable Kidney Transplant Patients Converted From Immediate- to Prolonged-Release Tacrolimus in Clinical Practice: A Norwegian Study*. *Transplant Direct*, 2018. **4**(2): p. e338.

248. Shuker, N., et al., *A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation*. *Transpl Int*, 2016. **29**(11): p. 1158-1167.
249. Vanhove, T., et al., *High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients*. *Am J Transplant*, 2016. **16**(10): p. 2954-2963.
250. Zaltzman, J.S., et al., *A randomized cross-over comparison of short-term exposure of once-daily extended release tacrolimus and twice-daily tacrolimus on renal function in healthy volunteers*. *Transpl Int*, 2014. **27**(12): p. 1294-302.
251. Mahaparn, I., et al., *The Association of Tacrolimus Formulation on Cerebral Blood Flow and Cognitive Function*. *Transplant Direct*, 2023. **9**(8): p. e1511.
252. Vadcharavivad, S., et al., *Once-Daily versus Twice-Daily Tacrolimus in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies*. *Drugs*, 2019. **79**(18): p. 1947-1962.
253. Bunnapradist, S., et al., *LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups*. *Transpl Int*, 2016. **29**(5): p. 603-11.
254. Albano, L., et al., *OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation*. *Transplantation*, 2013. **96**(10): p. 897-903.
255. Budde, K., et al., *Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(12): p. 2796-806.
256. Bunnapradist, S., et al., *Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial*. *Am J Transplant*, 2013. **13**(3): p. 760-9.
257. Silva, H.T., Jr., et al., *Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients*. *Transplantation*, 2014. **97**(6): p. 636-41.
258. Yang, S.S., et al., *A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, Advagraf, versus tacrolimus twice daily, Prograf, in stable renal recipients (single)*. *Transplant Proc*, 2015. **47**(3): p. 617-21.

259. Kuypers, D.R., et al., *Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring*. *Transplantation*, 2013. **95**(2): p. 333-40.
260. Rostaing, L., et al., *Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial*. *Am J Kidney Dis*, 2016. **67**(4): p. 648-59.
261. Albano, L., et al., *Outcomes with Tacrolimus-Based Immunosuppression After Kidney Transplantation from Standard- and Extended-Criteria Donors - A Post Hoc Analysis of the Prospective OSAKA Study*. *Ann Transplant*, 2020. **25**: p. e920041.
262. Pernin, V., et al., *Long-term Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in De Novo Kidney Transplant Recipients: 5-Y Prospective Follow-up of Patients in the ADVANCE Study*. *Transplant Direct*, 2023. **9**(3): p. e1432.
263. Parajuli, S., et al., *A Randomized Controlled Trial of Envarsus Versus Immediate Release Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients With Delayed Graft Function*. *Transplant Proc*, 2023. **55**(7): p. 1568-1574.
264. Bunthof, K.L.W., et al., *A randomized crossover study comparing different tacrolimus formulations to reduce inpatient variability in tacrolimus exposure in kidney transplant recipients*. *Clin Transl Sci*, 2022. **15**(4): p. 930-941.
265. Hidaka, Y., et al., *Two-year outcomes of low-exposure extended-release tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen in de novo kidney transplantation: A multi-center randomized controlled trial*. *Clin Transplant*, 2022. **36**(6): p. e14655.
266. Vondrak, K., et al., *Efficacy and safety of tacrolimus in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate- or prolonged-release tacrolimus*. *Clin Transplant*, 2019. **33**(10): p. e13698.
267. Rubik, J., et al., *Efficacy and safety of prolonged-release tacrolimus in stable pediatric allograft recipients converted from immediate-release tacrolimus - a Phase 2, open-label, single-arm, one-way crossover study*. *Transpl Int*, 2019. **32**(11): p. 1182-1193.
268. Taber, D.J., et al., *Preliminary assessment of safety and adherence to a once-daily immunosuppression regimen in kidney transplantation: Results of a randomized controlled pilot study*. *Clin Transplant*, 2020. **34**(4): p. e13844.
269. Rinaldo, C.H., G.D. Tylden, and B.N. Sharma, *The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications*. *Apmis*, 2013. **121**(8): p. 728-45.

270. Schwarz, A., et al., *Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation*. *Transplantation*, 2016. **100**(4): p. 844-53.
271. Hirsch, H.H., et al., *Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(7): p. 488-96.
272. Hirsch, H.H., et al., *Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study*. *Am J Transplant*, 2013. **13**(1): p. 136-45.
273. Randhawa, P., et al., *Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients*. *J Clin Microbiol*, 2004. **42**(3): p. 1176-80.
274. Bowman, L.J., A.J. Brueckner, and C.T. Doligalski, *The Role of mTOR Inhibitors in the Management of Viral Infections: A Review of Current Literature*. *Transplantation*, 2018. **102**(2S Suppl 1): p. S50-s59.