

Enteral och parenteral administrering av immunhämmande vid njurtransplantation

Peroral immunhämmande behandling

Den immunhämmande behandlingen vid njurtransplantation till vuxna och barn baseras i dagsläget på en trippelterapi med

Kalcineurinhämmare: tacrolimus (TAC) eller ciklosporin (CsA)

Antimetabolit: mykofenolatmofetil (MMF) eller azatioprin (AZA)

Kortison: prednisolon

Efter transplantation minskar de immunhämmande läkemedlen successivt enligt protokoll och fr.o.m. 3 mån efter transplantation står de flesta njurtransplanterade patienter på underhållsdoser av sina immunhämmande, i typfallet:

1) **Kaps Adport®** (tacrolimus) 2 ggr/dag po

Dosen av tacrolimus (TAC) varierar mycket mellan olika patienter och styrs med hjälp av läkemedelskoncentrationsbestämning i blod.

Målvärde **dalkoncentration** tacrolimus är 4-6 ng/mL > 3 mån efter transplantation. Ska kontrolleras regelbundet, efter dosändringar av TAC samt efter insättning, utsättning eller dosjustering av läkemedel som interagerar med TAC (se Janusmed interaktioner). En del patienter har andra målvärden beroende på vilket immunhämmande protokoll patienten följer. Vissa patienter behandlas med TAC i endosberedning, dock gäller samma målvärde för koncentrationen.

Som regel bör dalvärde kontrolleras vid inläggning på sjukhus.

Obs! Tacrolimuskoncentrationen kan öka vid samtidig diarré eller akut sjukdom (till exempel infektioner).

2) **T Mycophenolate mofetil®** 500 mg 2 ggr/dag po

Målvärde MMF AUC 95–190 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, kontrolleras ej regelbundet utan endast vid misstanke om dosberoende biverkningar alternativt bristande immunhämmande effekt

3) **T Prednisolon®** 5 mg 1 gång/dag po

Doserna av immunhämmande läkemedel kan variera beroende individuella faktorer, till exempel hur lång tid det gått sedan transplantation, immuniseringsgrad, det kliniska förloppet efter transplantationen och vid vissa sjukdomar / tillstånd / biverkningar individualiseras underhållsbehandlingen. Olika patienter behöver olika typ av immunhämmande behandling samt olika grad av immunhämning. Omsättningen av de

immunhämmande läkemedlen varierar stort mellan olika patienter. Att styra och utvärdera den

immunhämmande behandlingen kräver erfarenhet och noggrannhet. Regelbunden uppföljning, men även uppföljning av dosändringar är av stor betydelse för resultatet. Vid otillräcklig eller felaktig immunhämning uppkommer risk för allvarliga komplikationer såsom avstötning, njurfunktionspåverkan, infektion eller toxicitet.

En del patienter har alternativa protokoll, till exempel låg dos TAC i kombination med mTOR-hämmare (oftast everolimus) och kortison. En del patienter står endast på dubbelterapi i stället för trippelterapi eller har fått minska till exempel MMF-dosen.

Det viktiga är att patienten ges alla sina ordinerade immunhämmande läkemedel regelbundet i någon beredningsform och utan avbrott.

Vid kräkningar

Om kräkning sker inom 30 minuter efter intag av läkemedlen, är det osannolikt att betydande mängder hunnit absorberas och en ny full dos kan ges. Om kräkning sker senare än så, är det sannolikt att en viss mängd av dosen absorberats. De flesta av de aktuella läkemedlen når maximal plasma-/blodkoncentration 1–2 timmar efter intaget, varför kräkning senare än 2 timmar efter intaget sannolikt inte har någon större inverkan på den totala exponeringen. Vid gastropares kan detta resonemang vara ogiltigt, varför varje fall måste bedömas individuellt och läkemedelskoncentrationerna noggrant monitoreras hos patienter med kräkningar.

När patienten inte kan svälja perorala läkemedel

I första hand ges patientens ordinarie doser immunhämmande i sond eller annan enteral infart

För att undvika kemisk-fysikaliska interaktioner bör läkemedlen administreras ett läkemedel i taget.

Sterilt vatten ska användas i sjukhusmiljö för beredning av enterala läkemedel och för spolning av enterala infarter för att minska risken för nosokomial legionella.

TAC: Kaps Adport® 2 ggr/dag	MMF: CellCept® pulver oral susp (styrka 1 g/5 ml) 2 ggr/dag	Kortison T Prednisolon® 1 gång/dag
<p>Adport kapslar kan delas och innehållet blandas med sterilt vatten till en suspension som kan administreras via en nasogastrisk sond. Tacrolimus är inkompatibelt med PVC (polyvinylklorid) . Slangar, sprutor och annan utrusning som används för att bereda och administrera en suspension av innehållet i tacrolimuskapslar med omedelbar frisättning (t.ex. Adport) måste därför vara PVC-fria.</p> <p>Modigraf granulat till oral suspension i dospåsar kan vara ett alternativ. Innehållet i dospåsarna blandas med 2 ml sterilt vatten per 1 mg tacrolimus och bildar en suspension som ska administreras direkt efter beredning. Samma mängd sterilt vatten används till att skölja sprutan och ges via sonden till patienten.</p> <p>Advagraf depotkapsel, Dailiport depotkapsel och Envarsus är depåpreparat och därför olämpliga att lösa upp i vatten och administrera i sond. Se alternativ under avsnittet Specialfall.</p> <p>CsA: Om patienten står på kapsel Sandimmun Neoral 2 ggr/dag kan i stället samma dos av oral lösning (styrka 100 mg/ml) ges 2 ggr/dag.</p>	<p>CellCept pulver till oral suspension bereds enligt FASS och kan administreras via en nasalsond (minsta diameter 8 F). 5 ml av den färdigberedda lösningen innehåller 1 g MMF, dvs om patientens dos är 500 mg ges 2,5 ml.</p> <p>Många apotek lagerhåller inte CellCept pulver till oral suspension, men kan beställa hem den inom några få dagar.</p> <p>I undantagsfall kan den intravenösa beredningen ges via enteral infart efter beredning enligt FASS (bereds i 5% glukos i två steg).</p> <p>Mykofenolat <i>mofetil</i> finns i tablett och kapslar från olika tillverkare. Dessa kapslar och tablett <i>bör inte</i> delas eller krossas med tanke på teratogenicitet och risk för exponering av personalen (women of childbearing potential).</p> <p>Mykofenolat <i>natrium</i> som finns i Myfortic enterotablett och Mykofenolsyra Accord enterotablett är dessutom inte lämpade för krossning eftersom enterodrageringen förstörs och läkemedlet då exponeras för magsyran.</p>	<p>Prednisolon tablett (ex. från Alternova, EQL Pharma, Pfizer)</p> <p>Kan delas eller krossas och lösas upp i 10 ml sterilt vatten.</p> <p>Det tar 2-5 min innan hela tabletten löses upp. Lösningen administreras omedelbart.</p>
<p>Övrigt:</p> <p>Everolimus (Certican) finns i dispergerbara tablett som kan beredas och ges i sond. Vanliga tablett kan krossas, men arbetsmiljörisken ska beaktas. Se under avsnittet Specialfall</p>		

I andra hand ges immunhämmande iv.

Intravenös immunhämmande behandling är svårstyrd, svår doserad och ofta mer toxisk. Kontakta alltid juren på behandlande enhet (transplantation, njurmedicin eller barnnjurmedicin) för diskussion innan start av behandling.

Patienter som blir aktuella för intravenös administrering av immunhämmande är ofta akut och svårt sjuka patienter inom slutenvården. Man ska då även bedöma behovet och nivån av den immunhämmande behandlingen och i vissa fall tillfälligt justera den.

CsA:
Sandimmun® lösning
50 mg/ml
2 ggr/dag

Sandimmun lösning iv doseras enligt nedan och administreras som långsam infusion (4-6 timmar) 2 ggr/dag.

Dosering Sandimmun iv:
Ge 1/3 av po dosen och dela upp på två doser per dag. Normal po dos är 2-6 mg/kg/dag uppdelat på två doser, dvs 1/3 av dosen är 0,7-2 mg/kg/dag uppdelat på två doser.

Exempel: Vikt 70 kg, ge t.ex. 1 mg/kg = 70 mg/dag uppdelat på två doser, dvs 35 mg iv 2 ggr/dag.

Ta 1 ml av Sandimmun® lösning 50 mg/ml och blanda i 50 ml NaCl (hård plastflaska, ej PVC) alternativt 2 ml i 100 ml för en koncentration på 1 mg/ml. Administreras långsamt över 4-6 tim för att undvika red man syndrome, parestesier och illamående. Noggrann övervakning första 30 min pga risk för anafylaxi. Den utspädda lösningen ska användas inom 12 timmar och förvaras i kylskåp om den inte används omedelbart efter beredningen.

Obs! Monitorera ciklosporinkoncentrationen noggrant vid intravenös administrering, då biotillgängligheten varierar mellan olika individer. Prov för konc bestämning får inte tas ur samma infart eller CVK-lumen som använts för ciklosporininfusion då denna infart blir kontaminerad med CsA, vilket ger falskt höga koncentrationer.

Målvärde ciklosporinkonc
12 tim efter nedsväljning eller påbörjad infusion:
50-100 ng/ml

MMF:
CellCept® pulver till konc infusion (styrka 500 mg) 2 ggr/dag

CellCept pulver till infusionsvätska lösning

Patienten ges sin ordinarie po dos iv.

Bereds enligt FASS i 5% glukos i två steg och administreras som långsam infusion (2 tim) 2 ggr/dag.

Kortison
SoluMedrol® pulver till lösning
1 gång/dag

SoluMedrol pulver och injektionsvätska till lösning iv

Ge ekvivalent eller högre dos beroende på om svårt sjuk patient (konverteringsfaktor 0.8 dvs Prednisolon 5 mg po = SoluMedrol 4 mg iv)

Övrigt:

TAC iv: Prograf® lösning 5 mg/ml för kontinuerlig iv infusion, rekommenderas ej om man inte har möjlighet till täta koncentrationsbestämningar. Då ges istället CsA iv enligt ovan.

TAC sublingual administrering av pulver från Adportkapslar har beskrivits som en nödlösning. Det finns betydande risker avseende dosnoggrannhet då den sublinguala absorptionen är försumbar och det systemiska upptaget beror på sväljning följt av absorption från mag-tarmkanalen, dvs bör undvikas. Se appendix för mer info.

Azatioprin finns inte som iv beredning.

Everolimus (Certican) finns inte som iv beredning.

Kontakta transplantation/njurmedicin för att diskutera alternativ

Obs! Den enhet som följer den transplanterade patienten vill alltid bli kontaktad om patienten vårdas inläggande

Om njurtransplanterad < 7 mån kontaktas alltid ME Transplantation på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge på tel nr 08-123 851 71 (primärjour, alla dagar dygnet runt) alternativt 08-123 825 80 (transplantationskonsult, vardagar kontorstid)

Om njurtransplanterad ≥ 7 mån kontaktas alltid njurmedicinjuren på ansvarig njurmedicinsk enhet via respektive sjukhusväxel:

- Karolinska Huddinge (08-123 800 00) eller Solna (08-123 700 00)

- Danderyds Sjukhus (08-123 550 00)

Om njurtransplanterat barn kontaktas juren på barnnjurmedicin Karolinska via växel (08-123 800 00)

Vid våra infektioner kan infektionskonsult för transplanterade på Karolinska Huddinge kontaktas på 073-966 18 41 (vardagar kontorstid)

Specialfall

Andra beredningar av tacrolimus

- 1-dos: **Kapsel Advagraf® eller kapsel Dailiport® 1 gång/dag** (ska sväljas hel) och **Depottabl Envarsus®** (ska sväljas hel). Obs, dalkoncentration av tacrolimus tas vid 1-dos beredning **24 timmar** efter senaste dos.
- 2-dos: **Kapsel Prograf® 2 ggr/dag** (ska sväljas hel)
- 2-dos: **Granulat till oral suspension Modigraf® 2 ggr/dag**

Samtliga av dessa kan bytas ut mot Adport® 2 ggr/dag enligt följande för att kunna ges i sond. Exempel:

- Dailiport eller Advagraf® 4 mg 1 gång/dag = Adport® 2 mg 2 ggr/dag (dvs samma dygnsdos, men uppdelat på två doser)
- Envarsus® 3 mg 1 gång/dag = Adport® 2 mg 2 ggr/dag (dvs öka dygnsdos med +30% och dela upp på två doser)
- Prograf® 2 ggr/dag eller Modigraf® 2 ggr/dag i samma dos Adport® 2 ggr/dag

Everolimus

Om pat står på kombinationen låg dos TAC (Kaps Adport® 2 ggr/dag), mTOR-hämmaren everolimus (EVE) **T Certican® 2 ggr/dag** och Prednisolon®:

För kombinationen TAC+EVE+Prednisolon gäller vid >3 månader postoperativt och normalt kliniskt förlopp:

Målvärde tacrolimuskonc 12 timmar efter senaste dos: **2–4 ng/mL**

Målvärde everolimuskonc 12 timmar efter senaste dos: **3–8 ng/mL**

Sammanlagd koncentration av TAC och EVE **ca 6–8 ng/ml**

Everolimus finns som vanliga tabletter och som dispergerbara tabletter. För administrering i sond väljs i första hand dispergerbara tabletter. Ska inte ges tillsammans med fettrik måltid då detta påverkar upptaget och koncentrationen i blodet minskar.

Administrering av Certican *via nasogastrisk sond*

Placera Certican dispergerbara tabletter i en liten medicinbägare innehållande 10 ml sterilt vatten. Vänta 90 sekunder under försiktig omsvängning. Överför den dispergerade lösningen till en spruta och injicera långsamt (inom 40 sekunder) i den nasogastriska sonden. Skölj bägare (och spruta) 3 gånger med 5 ml sterilt vatten och injicera i sonden. Spola sonden (och sprutan) tre gånger med 5 ml sterilt vatten och injicera i sonden. Skölj slutligen sonden med 10 ml sterilt vatten. Klämma ska sättas på den nasogastriska sonden och vara kvar minst 30 minuter efter Certican-tillförseln.

Certican tabletter kan enkelt krossas men arbetsmiljöriskerna måste beaktas: För att krossa tabletten används en tablettkrossare med stängt system, använd andningsskydd och handskar vid krossning eller lösning av tabletten. Tablettkrosset blandas med 30 ml sterilt vatten och den bildade suspensionen dras upp i en spruta. Skölj tablettkrossaren och eventuellt använd kärl med 10-20 ml sterilt vatten och administrera även detta till patienten för att säkerställa att patienten har fått hela dosen. Hela dosen administreras omedelbart efter beredning.