

Expertgruppsutlåtande

Senast uppdaterat 2019-09-10 (ursprungligen publicerat 2008-12-22)

# Riktlinjer för immunsuppression vid njurtransplantation

## Allmän bakgrund

Trots att resultaten med dialys förbättrats successivt så är det klart visat att en lyckad njurtransplantation är den bästa behandlingen för i princip alla patienter med irreversibel njursvikt. De bästa resultaten ses vid njurtransplantation från levande donator.

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 njurtransplanteras med gott resultat. Antalet njurtransplantationer i Sverige har ökat successivt under de senaste tio åren och idag utförs cirka 450 njurtransplantationer per år (svenskt njurregister, årsrapport 2018).

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.

I de vanligast förekommande immunosuppressiva protokollen ingår oftast en kalcineurinhämmare (cyklosporin A, takrolimus), ett antiproliferativt läkemedel (azatioprin, mykofenolatmofetil) och kortison (prednisolon). Behovet av immunosuppression 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 immunosuppression 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 immunosuppression med tiden på så sätt att behovet är störst tidigt postoperativt och därefter minskar successivt vilket medför att en mer kraftfull immunosuppressiv behandling måste ges. Detta uppnås vanligen med höga doser av de immunosuppressiva 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. 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 och suboptimal immunosuppression.

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

Under de senaste åren, och som en konsekvens av förbättrade diagnostiska metoder (så kallade singel-antigen metoder, till exempel Luminex) samt nya behandlingsmetoder, har betydelsen av anti-HLA antikroppar för såväl akut rejektion som kronisk njurtransplantatsdysfunktion uppvärderats.

Enligt vissa bedömare är donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (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.

Akut avstötning i någon form uppkommer efter 10–20 procent av alla njurtransplantationer. Hyperakut rejektion (minuter till dagar) som orsakas av höga nivåer av preformerade DSA ska normalt inte uppkomma vid negativa preoperativa korstester. Akut antikroppsmedierad rejektion orsakas också av DSA,

preformerade eller *de novo*, och uppkommer hos 5–7 procent av alla njurtransplanterade. Bland HLA-immuniserade patienter är antikroppsmedierad akut avstötning betydligt vanligare och ses i olika material hos 20–55 procent av de immuniserade recipienterna. Tidig akut antikroppsmedierad rejektion ses oftast hos patienter med preformerade DSA medan sen rejektion oftast ses hos patienter med *de novo* 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 en starkare prognostisk markör jämfört med aktuell eller senaste DSA-nivå. Exakt vilken nivå av DSA som är skadlig är inte känt. 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 (upp till 95 procent C4d-positivitet) medan kopplingen till antikroppsmedierad kronisk transplantatnefropati är mer osäker. Antikroppsmedierad rejektion utan samtidig positivitet för C4d förekommer dock ibland. Det är klart visat att akut antikroppsmedierad rejektion 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 goda RCT fortfarande till stor del saknas.

Flera olika nya desensitiseringsprotokoll, strategier för DSA monitorering samt behandlingsmetoder utvärderas för närvarande i kliniska studier. Kostnaderna för dessa nya metoder, protokoll och läkemedel är ofta mycket stora varför noggrann och kritisk utvärdering av patientnyttan samt kostnader kommer att vara nödvändig.

Noterbart är också att 45–80 procent av patienterna med DSA inte får någon akut antikroppsmedierad rejektion och att det inte på något sätt är visat att en transplantation trots DSA är ett sämre alternativ jämfört med fortsatt, långvarig dialys.

Då syftet med den immunosuppressiva behandlingen är att optimera både transplantat och patientöverlevnad så måste, vid val av lämpligt immunosuppressivt 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 immunosuppressiva läkemedel kan ha en ogynnsam effekt på blodfetsprofilen. Hypertension och viktuppgång är andra möjliga biverkningar till vissa immunosuppressiva 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" eller NODAT). Nefrotoxicitet är en speciellt besvärande biverkan till en del immunosuppressiva protokoll och ökar möjligen också risken att utveckla kronisk njurtransplantatsdysfunktion.

En viktig orsak till kroniska förändringar samt försämrad funktion efter njurtransplantation, och som under de senaste 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 immunosuppressiva protokoll (det vill säga mer immunhämmande recipienter) men sannolikt även med en ökad vaksamhet samt förbättrad diagnostik. Olika immunosuppressiva protokoll har visats medföra ökad risk för BKVAN, data är här osäkra. Mest sannolikt är det graden av immunhämning som är betydelsefull vilket också återspeglas i det faktum att en majoritet av alla BK-virus-infektioner diagnosticeras inom tolv månader efter njurtransplantation.

Slutligen medför en hämning av immunförsvaret sannolikt en allmänt ökad risk att utveckla olika typer av maligniteter. Hudcancer är den vanligaste formen av malignitet hos organtransplanterade. Den övervägande delen (95 procent) utgörs av så kallad "non-melanoma skin cancer" (NMSC), framför allt basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC). 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 SCC är en av de vanligaste dödsorsakerna hos njurtransplanterade. 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-tumör-effekt av så kallade mTOR-hämmare som används som immunosuppressivt läkemedel efter organtransplantation. Möjlighet finns därför att uppnå både immunhämning och hämning av tumörväxt. Sammanfattningsvis så är av många viktiga orsaker den allmänna uppfattningen att valet av immunosuppressivt protokoll är betydelsefullt för både korttids- och långtidsresultatet vid njurtransplantation.

I Sverige så föreligger idag endast mindre skillnader mellan olika centra i handläggningen av den immunosuppressiva behandlingen vid njurtransplantation. Om dessa relativt små skillnader är av betydelse för resultatet är inte känt.

Resultatet vid njurtransplantation på tre av landets fyra 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 landets centra. Dessa jämförelser har sedan, i samverkan mellan landets transplantationsenheter och svenskt Njurregister (SNR), upprepats (2014, 2015 och 2018). Slutsatserna är i allt väsentligt de samma, resultaten är mycket goda både på kort och lång sikt jämfört med internationella data och det föreligger inte några skillnader mellan de olika enheterna i landet (unpublished data). Dock, jämförelserna inkluderade inte några uppgifter om den immunhämmande behandlingen.

Att söka underlag till evidensbaserade råd för val av immunosuppression vid njurtransplantation är komplicerat. Utbudet av tillgänglig information är mycket omfattande och att inkludera allt är inte möjligt. Ett uppenbart problem är också de successivt förbättrade korttidsresultaten, ett års transplantatöverlevnad >95 procent är idag inte ovanligt. De förväntade skillnaderna mellan olika immunosuppressiva protokoll har därför minskat. Antalet patienter som då måste studeras för att på ett säkert sätt kunna påvisa eventuella skillnader i långtidsresultat är så pass stort att enbart komplicerade, långvariga och dyrbara internationella multicenterstudier är aktuella. Denna typ av kliniska studier är olyckligtvis ovanliga. Möjligheten till riktiga slutsatser rörande långtidsresultat, baserat på studier av ett mindre antal patienter med utvärdering efter sex månader eller ett 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 immunosuppressiva läkemedel och protokoll istället har kommit att fokuseras på förmodade prognostiska markörer (så kallade surrogatmarkörer) för långtidsöverlevnad, vanligast förekommande har varit akut rejektion och GFR vid sex och tolv månader.

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 säkert att ett minskat antal akuta rejektioner leder till en motsvarande förbättring av graftöverlevnaden 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].

Effekten av den immunhämmande läkemedelsbehandlingen efter njurtransplantation påverkas också av hur väl patienterna följer de givna ordinationerna (så kallad "adherence" eller "compliance"). Detta är ett komplext begrepp som påverkas av många olika patientspecifika faktorer såsom ålder, språkkunskaper, utbildningsnivå, socioekonomisk situation, etc men effekten och eventuella biverkningar av läkemedelsbehandlingen kan också vara betydelsefull. Kliniska studier har visat att resultaten efter njurtransplantation är sämre för

patienter med bristande ”adherence” och att dessa patienter i större utsträckning drabbas av rejektion samt utvecklar *de novo* DSA. Sannolikt kan metoder att förbättra ”adherence” vara viktiga och kostnadseffektiva för att förbättra resultaten efter njurtransplantation. Valet av immunosuppressiva behandlingsprotokoll kan påverka patienternas ”adherence” och nya läkemedel bör även bedömas utifrån denna aspekt.

Det är sålunda fortfarande oklart om de nya immunosuppressiva protokoll som introducerats under senare år verkligen är mer specifika och effektiva på lång sikt, och inte enbart mer potenta. Det kan inte heller uteslutas att nya immunosuppressiva 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 antikroppsmedierade immunologiska komplikationer 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 studier vilket ännu saknas till stor del.

## Aktuell sammanställning

### Målsättning

Genomgång av tillgänglig evidens för val av immunosuppression vid njurtransplantation till vuxna.

### Klinisk, patientrelaterad frågeställning

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

Specifika jämförelser och analyser:

- A. Vilken kalcineurinhämmare?
  - a. takrolimus eller cyklosporin A?
- B. Vilken antimetabolit?
  - a. mykofenolatmofetil eller azatioprin?
- C. Kortisonsparande och kortisonfria protokoll?
- D. mTOR-1 hämmare?
  - a. everolimus och sirolimus
- E. Induktionsbehandling?
  - a. anti-IL2 receptor antagonister och antilymfocyt antikroppar
- F. Kalcineurinsparande och kalcineurinfria protokoll?
- G. Immunosuppression vid kronisk transplantatdysfunktion?
- H. Nya immunosuppressiva läkemedel och behandlingsprotokoll
  - a. Belatacept
  - b. Alemtuzumab
  - c. Alefacept
  - d. Rituximab
  - e. Tofacitinib
- I. Läkemedel och behandlingsprotokoll med effekt på antikroppsmedierad immunitet inklusive donatorsspecifika anti-HLA antikroppar (DSA)
- J. Generiska läkemedel
  - a. Kalcineurinhämmare
  - b. Mykofenolat mofetil
- K. Takrolimus som tas oralt en gång dagligen?
- L. Immunosuppression vid BK-virus-infektion

Förkortningar:

RCT = randomiserad kontrollerad studie

CNI = kalcineurinhämmare

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 (”biopsy proven acute rejection”)

PTDM = post-transplantations diabetes

NODAT = ”new onset diabetes after transplantation”

IF/TA = interstitiell fibros och tubulär atrofi

PTLD = ”post-transplantation lymphoproliferative disorder”, post-transplantationslymfom

BKVAN = BK-virus associerad nefropati

Sökande efter bästa evidens i form av relevant, kliniskt inriktad litteratur i olika databaser

Hittills har 3 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)

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

Steg 1: Systematiska översikter

- Cochrane Library (vilket består av sju databaser: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [Cochrane Central Register of Controlled Trials](#), [Cochrane Methodology Register](#), [Database of Abstracts of Reviews of Effects](#) (DARE), [Health Technology Assessment Database](#), [NHS Economic Evaluation Database](#))  
(=> två nya relevanta översikter i senaste uppdateringen)
- NHS TRIP database (sökmotor för databaser med evidensbaserad medicinsk information)  
(=> 135 träffar för ”renal transplantation and immunosuppression” i ”systematic reviews” eller ”controlled trials” vid senaste uppdateringen varav 15 bedömda som relevanta och inte med i annan sökning)
- Centre for Evidence in Transplantation (samarbete mellan Royal College of Surgeons i England och European Society of Transplantation (ESOT) som tillhandahåller databas med, och analyser av, evidensbaserad information kring organtransplantation) ([www.transplantevidence.com](http://www.transplantevidence.com))  
(=> inga nya översikter)

Steg 2: Kliniska behandlingsguider

- BMJ Clinical Evidence  
(=> ny sammanfattning publicerad 2016) (referens)
- EBM Guidelines (BMJ)  
(=> inga nya träffar)

Steg 3: Vårdprogram och riktlinjer

- National Guideline Clearinghouse (US Department of Health & Services)  
(=> nya riktlinjer publicerade 2016)  
(*Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. Comparative Effectiveness Review No. 166. AHRQ Publication No. 15(16)-EHC039-EF, March 2016*)
- National institute for Health and Clinical excellence (NHS NICE database)  
(=> nya riktlinjer publicerade 2017)  
(*Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults. Technology appraisal guidance Published: 11 October 2017*)  
([nice.org.uk/guidance/ta481](http://nice.org.uk/guidance/ta481))



- KDIGO (“Kidney Disease Improving Global Outcome”) guidelines  
(=> genomgång av senaste versionen från 2009) [4]

#### Gradering av rekommendation enligt KDIGO

- Level 1 – strong (“*we recommend ... should*”)
- Level 2 – weak (“*we suggest ... might*”)

#### Gradering av evidens enligt KDIGO

- A – high
- B – moderate
- C – low
- D – very low

#### Steg 4: PubMed

General search: Renal transplantation and immunosuppression

##### Kriterier (sökning I)

- Published during 2003–2008
- Or Published during 2008–2012 (uppdatering 2013)
- Or Published during 2013–2015 (uppdatering 2016)
- Or Published during 2016–2018 (uppdatering 2019)
- Only items with links to full text
- Humans
- Meta-Analysis and/or Randomized Controlled Trial
- English
- All Adult: 19+ years  
(=> 60 “träffar” i senaste uppdateringen)

##### Kriterier (sökning II)

- Published during 2003–2008
- Or Published during 2008–2012 (uppdatering 2013)
- Or Published during 2013–2015 (uppdatering 2016)
- Or Published during 2016–2018 (uppdatering 2019)
- Only items with links to full text
- Humans
- Clinical Trial
- English
- All Adult: 19+ years  
(=> 79 ”träffar” i senaste uppdateringen)

#### Steg 5. Övriga källor

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).

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*)

Avsnittet om immunosuppression vid BK-virus-infektion baseras på den publicerade sammanfattningen 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).

## Specifika jämförelser

### A. Vilken kalcineurinhämmare?

#### a. takrolimus eller cyklosporin A?

De flesta immunosuppressiva protokoll baseras idag på någon av de två kalcineurinhämmarna (kalcineurin inhibitorer, CNI) cyklosporin A (CsA) och takrolimus (TAC). Nödvändigheten i detta har dock på senare tid allt oftare ifrågasatts, bland annat med tanke på CNIs potentiella negativa långtidseffekter som nefrotoxicitet, post-transplantations diabetes, osteopeni och kardiovaskulära effekter.

I en metaanalys (Cochrane) baserad på 30 randomiserade kontrollerade kliniska studier (RCT) och sammanlagt 4 102 njurtransplanterade patienter behandlade med CsA eller TAC i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel och där patienterna följts i upp till fem år, minskade takrolimus risken för transplantatförlust (censurerat för patientförlust) vid alla tidpunkter [5]. Signifikanta skillnader i jämförelse med CsA påvisades för transplantatöverlevnad vid sex månader och tre år (44 % och 29 % minskad risk). Vidare minskade takrolimus risken för akut rejektion och steroidresistent rejektion med 31 procent och 51 procent under det första postoperativa året.

Kronisk transplantatdysfunktion (verifierad med njurbiopsi) sågs under det första postoperativa året hos signifikant färre patienter immunosupprimerade med takrolimus, detta resultat baserades dock på enbart fem studier. Njurfunktionen (kreatininvärde) var vid alla tidpunkter bättre för patienter som fått takrolimus, en signifikant skillnad sågs dock enbart sex månader efter transplantation då S-kreatinin var i genomsnitt 15,88 µmol/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 antiproliferativt 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 de novo diabetes mellitus och neurologiska biverkningar (tremor, huvudvärk). Även gastrointestinala biverkningar (diarré, dyspepsi, kräkning) uppstod oftare

vid behandling med TAC. CsA gav mer kosmetiska biverkningar (hirsutism, gingival hyperplasi) samt obstipation. Några säkra skillnader för infektioner och malignitet framkom inte. Förenklat uttryckt kan sex rejktioner 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 [6]. Immunosuppression 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 sina senaste rekommendationer från 2017 framhåller NICE takrolimus som förstahandsval vid njurtransplantation till vuxna patienter (*Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. National Institute for Clinical Excellence (NICE), London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2017 Oct 11. Technology appraisal; no. 481*), samma rekommendation ges i BMJ Clinical Practice Guidelines från 2016 [7]

I en sammanställning och ny analys av resultat från RCT:s 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 [8]. Efter byte till TAC sågs en signifikant förbättrad njurfunktion (4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och eGFR vid randomisering var en signifikant prediktor för förändring i eGFR.

I en kinesisk sammanställning av resultat från olika meta-analyser och enskilda RCT:s (totalt 6 137 patienter, 27 RCT) blev slutsatsen att takrolimus minskade risken för mortalitet, transplantatförlust, akut rejktion, och hyperkolestrolemi jämfört med cyklosporin men att risken för transplantationsorsakad diabetes var större. Farmakoekonomiska beräkningar visade att takrolimus var mer kostnadseffektivt [9].

Ett minskat antal akuta rejktioner, men även mer de novo diabetes mellitus, 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*)

KDIGO från 2009 rekommenderar att immunosuppression 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]

TAC och CsA har också jämförts i flera RCT, vilka inkluderar:

- I. I en tio-års uppföljning 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 [10].
- 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 [11]. 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)[12]. 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 [13, 14] av 1 645 njurtransplanterade patienter resulterade immunosuppression 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 ett år efter transplantationen var god (eGFR 76,8±28,3 ml/min), förekomsten av BPAR var 14,5 procent. Patient och graftöverlevnad vid tre år var 96,6 procent och 95 procent [15].
- VI. I en studie utförd i Kina [16] 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. Immunosuppression 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 sju 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 procent av patienterna i takrolimusgruppen och 47 procent i cyklosporingruppen, störst skillnad sågs för akut rejektion. För patienter som behandlades med TAC var det också vanligare att kortison kunde avslutas [17].

VIII. För patienter med kronisk hepatit C-infektion och därav ökad perifer insulinresistens kan ett byte från TAC till CsA vara fördelaktigt i ett metaboliskt perspektiv [18]. Om dessa skillnader kvarstår även efter behandling av hepatit C är inte känt.

IX. 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 [19]. Även andra skillnader i läkemedelsomsättningen ses mellan äldre och yngre individer.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att immunosuppression 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.

## B. Vilken antimetabolit?

### a. mykofenolatmofetil/mykofenolsyra eller azatioprin?

I nästan alla moderna immunosuppressiva protokoll ingår någon form av anti-metabolit, vanligen mykofenolat mofetil (MMF), mykofenolat natrium (EC-MPS) eller azathioprin (AZA). MMF och EC-MPS har samma aktiva metabolit, mykofenolsyra (MPA), EC-MPS har en långsam frisättning (så kallade ”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 immunosuppressiva läkemedel [20]. 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 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 mellan azatioprin och mykofenolatmofetil 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 grafförlust. 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 [6]. 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 [21] 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 behandlingen vid njurtransplantation (evidensgrad 2B)

Vidare finns några RCT tillgängliga som underlag.

- I. I en RCT omfattande 169 patienter (72 % LD) med kronisk transplantatdysfunktion och immunosuppression med CNI (153 CsA, 14 TAC) kombinerat med AZA byttes AZA mot MMF varefter CNI seponerades [22]. Utvärdering ett år efter utbyte visade signifikant förbättrad njurfunktion och lägre blodtryck. Fyra patienter fick akut rejektion som behandlades med kortison.

- II. I en nyligen publicerad långtidsuppföljning (15 år!) av 133 patienter i en RCT från Australien [23] 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 [24]

I en större icke-randomiserad, retrospektiv analys sju år efter njurtransplantation sågs inga säkra skillnader mellan AZA och MMF i kombination med TAC och prednisolon [25]. Författarna till denna analys ifrågasätter därför det ökade användandet av MMF

Huruvida TDM ("therapeutic drug monitoring") är av värde vid immunosuppression med MMF eller EC-MPS är studerat men inte säkert visat. I en översikt från 2008 [26] 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 [27] 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.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att immunosuppression med MMF i kombination med CNI sannolikt minskar risken för transplantatförlust samt risken för akuta rejektioner jämfört med AZA. 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 är osäkert.

### C. Kortisonsparande och 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) [28] 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 mykofenolatmofetil eller mTOR-hämmare (endast en RCT). Uppföljningsstudien 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 steroider kortare tid än 14 dagar (58 % ökad risk) eller där steroider 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 kreatininclearnace) skilde sig inte åt mellan grupperna vid ett eller fem år. Ingen skillnad sågs för infektioner (exempelvis 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 fem år postoperativt. Detta skiljer sig något från slutsatserna från den tidigare metaanalysen [29] som blev att steroidfria protokoll kunde användas säkert på patienter som erhöll induktionsbehandling och immunosuppression med TAC och MMF och med positiva effekter framför allt på NODAT. Utsättande av kortison efter 3–6 månader ansågs i den tidigare analysen [29] 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 [30, 31]. 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) [32] 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 immunosuppression 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 (GFR), hypertension och hyperlipidemi



I en analys inkluderande 1 820 patienter (nio RCT) [33] där kortison satts 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 [34] 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 immunosuppressiva protokoll.

Slutligen, i en ytterligare metanalys av 34 RCT och 5 637 patienter [35] så ökade steroidfria protokoll (helt utan kortison alternativt tidigt utsättande) risken för akut rejektion och medförde sämre njurtransplantatsfunktion (lägre kreatininclearance). Däremot reducerades kardiovaskulära riskfaktorer signifikant (diabetes, hypertoni, hyperkolestrolemi).

I en post-hoc analys [36] studerades om denna positiva effekt på kardiovaskulära riskfaktorer gick förlorad utifall lågdos steroider gavs (vilket är vanligt förekommande i moderna immunosuppressiva protokoll). Denna analys visade att risken för diabetes och hyperkolestrolemi sannolikt är förhöjd vid lågdos kortisonprotokoll jämfört med helt steroidfria protokoll. Vare sig 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)

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

- I. I en centerspecifik sammanställning [37] 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 immunosuppressiva 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<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.

- II. I en interim-analys sex månader postoperativt av ALEGRO studien [38], en öppen randomiserad studie med 305 patienter där bland annat 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 två år postoperativt. Studien innefattar även en grupp där TAC reduceras vid sex månader.
- III. I EVIDENCE-studien randomiserades 139 patienter till CsA+everolimus (ERL) och prednisolon alternativt CsA+ERL och prednisolon tidigt utsatt [39]. Vid tolv månader studerades ett så kallat 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 procent jämfört med 2,8 procent hos patienter som fortsatte behandling med prednisolon, studien avbröts i förtid
- IV. I FRANCIA studien randomiserades 197 patienter som fick induktion med ATG samt immunosuppression med CsA+MMF till att behandlas med prednisolon i  $\geq$ sex månader eller inte alls (kortisonfritt protokoll), utvärdering gjordes ett och fem år efter transplantationen [40]. 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
- V. I en RCT med 10 års uppföljning (median sju år) inkluderades 440 njurtransplanterade patienter (73 % LD) och randomiserades till 3 olika behandlingsgrupper, CsA+MMF, TAC (8–12  $\mu$ g/l) + låg dos SIR (3–7  $\mu$ g/l) och reducerad dos TAC (3–7  $\mu$ g/l) + SIR (8–12  $\mu$ g/l) [41]. 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 immunosupprimerade med reducerad dos TAC + SIR. Någon kontrollgrupp med kortisonbehandlade patienter fanns inte.
- VI. 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") [42]. Utvärdering skedde efter tre år av det kombinerade effektmåttet behandlingssvikt (akut rejektion, patientförlust,

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

- VII. I ATLAS studien jämfördes under tolv månader två olika steroidfria protokoll (TAC+IL2RA och TAC+MMF) med sedvanlig CNI-baserad trippelterapi (TAC+MMF+prednisolon) [43]. 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 [44] 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
- VIII. I en öppen randomiserad studie [45] 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.
- IX. I en öppen randomiserad studie [46] 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.
- X. Efter induktionsbehandling med IL2 receptorantagonist (IL2-RA) och prednisolon (dag 0, 1 och 2) gavs steroidfri immunosuppression med TAC+MMF (n=45) alternativt TAC och sirolimus (SIR, n=37), patienterna (LD och DD) följdes under tre år [47]. Behandling med TAC+MMF resulterade i signifikant bättre njurfunktion (GFR) och transplantatöverlevnad.

- XI. I en annan randomiserad studie utsattes prednisolon två dagar postoperativt efter njurtransplantation (LD och DD, PRA<11 %) hos hälften av patienterna (n=150+150) [48]. Det immunosuppressiva 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.
- XII. Bland patienter som initialt erhållit immunosuppression med TAC+MMF samt prednisolon, satts antingen MMF (n=246) eller prednisolon (n=235) ut tre månader postoperativt [49]. 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.
- XIII. Efter transplantation till patienter med låg immunologisk risk (LD och DD, S-kreatinin <2,5 mg/dl och inga akuta rejektioner) och initial immunosuppression med CsA+MMF och prednisolon, randomiserades 120 stycken till att få prednisolon utsatt och 60 till att fortsätta med trippelbehandling ( $446 \pm 202$  respektive  $456 \pm 217$  dagar postoperativt) [50]. 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 i S-kolesterol och bentäthet (DEXA). Inga skillnader framkom för S-triglycerider, hypertension och de novo diabetes mellitus.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att steroidfria protokoll, alternativt tidigt utsättande av kortison, är ett möjligt och rimligt säkert alternativ för patienter med låg immunologisk risk och med potent immunosuppression i övrigt till exempel induktionsbehandling, TAC i kombination med MMF och möjligen även mTOR-hämmare. Frekvensen av akuta rejektioner är ofta förhöjd, särskilt för patienter som behandlas med CsA. Kortison sätts sannolikt bäst ut tidigt (<14 dagar postoperativt).

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

#### **D. mTOR-1 hämmare?**

- a. everolimus och sirolimus

I en nyligen publicerad metaanalys inkluderades 1 633 patienter i 11 RCT där behandling med CNI konverterats till behandling med ERL med det primära syftet att minska nefrotoxicitet [51]. Resultaten visade att patienter som konverterats till ERL hade signifikant ( $p>0,0005$ ) bättre njurfunktion vid ett år och fem år efter transplantationen, skillnaden i eGFR var i medeltal  $5,36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . 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). Immunosuppression 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").

I en stor metaanalys av data från Scientific Renal Transplant Registry (SRTR) mellan 2000 och 2004 (totalt 44 915 patienter) där 3 524 patienter fick immunosuppression 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 [52]. Incidensen av akut rejektion inom sex månader postoperativt var lika mellan grupperna (11,5–12,6 %).

I en annan stor metaanalys (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) [53, 54]. 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).

Ingen av de inkluderade studierna 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.

Immunosuppression med SIR/ERL hade en ogynnsam effekt på viktiga riskfaktorer för patientmorbiditet och eventuellt mortalitet (framför allt hyperlipidemi och benmargshämning). Vidare sågs, jämfört med CNI, inga uppenbara skillnader med avseende på den immunosuppressiva effekten, den viktigaste skillnaden var en bättre njurfunktion (cirka 15 ml/min bättre GFR) samt lägre kreatinin (cirka 18  $\mu\text{mol/l}$ ) 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 istället för CNI eller antimetabolit så ökade risken för hyperlipidemi, benmargshämning

och lymfocele. Den ogynnsamma effekten på blodfetsprofilen och den hematologiska bilden var dosberoende och mer uttalad vid högdos SIR/ERL. Analysen inkluderade inte så kallade post-primära switchstudier eller CNI-minimeringsprotokoll. 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 immunosuppressiva protokoll minskade antalet akuta rejektioner under det första året postoperativt, utbyte av AZA mot SIR/ERL gav en liknande effekt

[6]. 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 [55]. 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=2 148, sju 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 [56]

KDIGO rekommenderar att mTOR-hämmare inte används primärt efter transplantationen, utan först efter avslutad sårhäkning och vid god och stabil njurfunktion (evidensgrad 1B)

Vidare finns ett flertal RCT rörande immunosuppression med SIR/ERL vid njurtransplantation, dessa inkluderar:

- I. I en RCT jämfördes immunosuppression med ERL+ reducerad dos CsA + prednisolon med TAC+MMF+prednisolon hos totalt 60 patienter [57]. Alla patienter erhöll induktionsbehandling med basiliximab. Vid tre 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.
- II. I SPIESSER studien randomiserades patienter till de novo immunosuppression baserad på SIR eller CsA [58], patienterna följdes i åtta 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
- III. 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) [59]. I denna studie användes induktion med IL2-RA och koncentrationerna av SIR övervakades (10–12 ng/ml). Patientöverlevnaden, antalet akuta rejektioner, blodfettsnivåerna, 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.

- IV. 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 [60]. 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.
- V. I en annan RCT, randomiserades 40 patienter (sex månader till åtta år efter transplantation) till att antingen fortsätta med CNI (TAC eller CsA) eller byta CNI mot SIR [61]. 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).
- VI. 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 [62]. 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 %).
- VII. ASCERTAIN [63] var en öppen, randomiserad multicenter studie med två års uppföljning där 394 patienter med stabil njurfunktion ( $GFR\ 30-70\ ml/min/1,73\ m^2$ )  $>6$  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.

- VIII. ZEUS [64] är en öppen, randomiserad multicenterstudie där 300 njurtransplanterade patienter immunosupprimerade 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 m<sup>2</sup> och medelskillnad 6,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p = 0,031) noterades i ERL-gruppen men också en ökad förekomst av akut rejektion (22 procent jämfört med 7 procent, n.s.). Biverkningar som hyperlipidemi, anemi, proteinuri, trombocytopeni, aftös stomatit, och diarré var vanligare i ERL-gruppen. Hyperuricemi var vanligare i CNI-gruppen.

- IX. CONVERT [65] var en öppen, randomiserad multicenterstudie där 830 njurtransplanterade 6–120 månader post-operativt randomiserades till antingen fortsatt CNI-baserad immunosuppression (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 m<sup>2</sup> 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 mer proteinuri). Färre maligniteter sågs i everolimusgruppen vid både 12 och 24 månader [66], den stora skillnaden gällde så kallad non-melanoma skin cancer (NMSC), det vill säga i huvudsak skivepitelcancer.

- X. I EVEREST studien [67] 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 procent och 3,6 procent. Mortaliteten i de två grupperna var lika.

- XI. I en öppen, randomiserad multicenterstudie med ett års uppföljning [68] 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 immunosuppression (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.

- XII. I en öppen studie [69] randomiserades 122 patienter en månad postoperativt till antingen takrolimus och mykofenolat eller sirolimus och mykofenolat. Kortison sattes ut på samtliga patienter dag 4 efter

transplantation, 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.

XIII. I den så kallade ”Spare The Nephron” studien [70] 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.

XIV. I en sammanställning analyserades 138 patienter som behandlats med sirolimus som monoterapi i mer än en månad och med mer än sex månaders uppföljning [71]. 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 procent och 97,1 procent.

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.

XV. 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 [72]. Patient och transplantatöverlevnaden var efter ett år 100 procent och efter fem år 95,7 procent och 88,7 procent. 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 ( $p=0,001$ ).

XVI. 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.

- XVII. I MECANO-studien [73] bestod immunosuppressionen, 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 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 procent och i CsA-gruppen 19 procent (n.s.). Ingen skillnad sågs i utvecklandet av de novo DSA. Fler biverkningar sågs i ERL-gruppen och det var vanligare att immunosuppressionen byttes till annat preparat
- XVIII. I en studie [74] av vänsterkammarhypertrofi hos 71 njurtransplanterade patienter randomiserades dessa i stabil postoperativ fas (sex månader till tre 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 ( $p = 0,0315$ ).
- XIX. I en liten (n=24) RCT men med 5 års uppföljning konstaterades att ERL och lågdos CsA var lika effektivt som MMF och standarddos CsA men att förekomsten av CMV var lägre i ERL-gruppen [75].
- XX. 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) [76]. Utvärdering skedde 24 månader postoperativt. Primär effektparameter var andelen patienter med en förbättring i eGFR  $> 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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 på grund av biverkningar men lägre förekomst av skivepitelcancer i huden.
- XXI. Försämrad sårhäkning efter kirurgi har rapporterats tidigare för mTOR-hämmare, detta kunde bekräftas i en sub-analys av en RCT (n=288) där tre behandlingsgrupper jämfördes med avseende på kliniska och subkliniska (ultraljud) sårhäkningskomplikationer [77]. Sårhäkningskomplikationer (såväl kliniska som totalt) var signifikant vanligare i de två grupperna där patienterna behandlades med ERL istället för MMF.
- XXII. I ELEVATE-studien [78] deltog 715 de novo njurtransplanterade patienter som 10–14 veckor postoperativt randomiserades till att antingen fortsätta med CNI-baserad immunosuppression (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.

- XXIII. 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 [79]. 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 säkerhetsparanetrarna.
- XXIV. I ADHERE-studien immunosupprimerades patienterna med en-dos TAC i kombination med antingen SIR ( $n=287$ ) eller MMF ( $n=282$ ), utvärdering genomfördes efter tolv månader [80]. Ingen skillnad sågs i mGFR (iohexolclearance), eGFR, kreatininclearance, patientöverlevnad, eller transplantatöverlevnad. Biverkningar var vanligare i SIR-gruppen.
- XXV. I en RCT ( $n=309$ ) analyserades de kliniska effekterna av olika ERL och TAC-nivåer under tolv månader postoperativt för patienter som behandlades med ERL, TAC och steroider [81]. 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.
- XXVI. I en RCT från Sydkorea (RECORD) randomiserades 158 njurtransplanterade patienter till immunosuppression med lågdos ERL eller MMF i kombination med en-dos TAC och steroider [82] och följdes sedan i tolv månader. Den primära effektparametern var en kombination av patientförlust, graftförlust, BPAR och ”lost to follow-up”. Den kombinerade effektparametern var 6,6 procent i ERL-gruppen och 13,3 procent i MMF-gruppen. Ingen skillnad sågs i njurfunktion eller biverkningar

I en prospektiv observationsstudie från Ungern [83] analyserades risken för mortalitet och transplantatförlust för 993 patienter som erhållit immunosuppression 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.

Slutligen, i en mycket stor och nyligen publicerad retrospektiv analys av 139 370 njurtransplantationer utförda 1999–2010 i USA [84] jämfördes resultaten för patienter som immunosupprimerats med mTOR-hämmare eller CNI. Under de första två åren efter transplantation var primär immunosuppression 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 immunosuppression 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 immunosuppression med mTOR-inhibitor utan CNI är associerat med sämre patientöverlevnad jämfört med CNI-baserad immunosuppression

Andra intressanta effekter som observerats vid immunosuppression med mTOR-hämmare är den minskade förekomsten av virusinfektioner (CMV, BKV) samt den eventuella hämmande effekten på olika former av tumörer exempelvis skivepitelcancer (SCC) i huden och njurcancer. Dessa gynnsamma effekter kan möjligen kvarstå även i kombination med CNI i låg dos.

I en metanalys (n=6 211, 28 RCT) gällande förekomst av virusinfektion (CMV, BKV) i studier där man provat immunosuppression 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 [85]. 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 m<sup>2</sup> 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 [86]. 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 [87].

I en retrospektiv analys [88] av sju stycken 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 [89] randomiserades patienterna (n=224) sex månader postoperativt

till fortsatt behandling med antingen CsA, ERL eller MPA i kombination med steroider. Patienterna monitorerades sedan för BKV till och med 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 immunosuppression med TAC och MMF som randomiserats till byte av MMF till ERL (målvärde 3–8 ng/ml) eller 50 procent reduktion av MMF-dosen hade 50 procent respektive 33 procent av patienterna inte någon kvarstående viremi efter 3 månader [90]. 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 så kallade rapaloger) provats i kliniska studier i behandlingen av lungcancer, bröstcancer, kolorektal cancer, ventrikelcancer, njurcancer, urinbåsecancer, prostatacancer, ÖNH-cancer och SCC i huden [91]. Den mest lovande effekten har observerats hos patienter med njurcancer och bröstcancer. Vid organtransplantation är det sannolikt att de novo immunosuppression med mTOR-hämmare är mer fördelaktigt än ett senare byte med avseende på den skyddande effekten mot tumörer [87]. Någon säker effekt på risken för ny SCC vid byte till immunosuppression innehållande SIR kunde dock inte påvisas vid två år i en RCT med 155 patienter [92], ytterligare studier torde vara nödvändigt. Vidare har mTOR-hämmare använts i behandlingen av gynekologisk cancer, osteosarkom, leukemi, lymfom, thyroideacancer, glioblastom, neuroendokriona tumörer och medulloblastom.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att primär immunosuppression 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 immunosuppression med CNI-baserat protokoll och byte till mTOR-hämmare några veckor till månader postoperativt förefaller vara säkrare.

Dock, i flera nya immunosuppressiva protokoll kombineras 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 ofta högre men transplantatöverlevnaden förefaller inte påverkas negativt, åtminstone inte upp till fem år postoperativt. I många, men inte alla, studier ses bättre njurfunktion vid behandling med ERL och lågdos CNI jämfört med MMF och standarddos CNI. Immunosuppression med ERL i kombination med CsA förefaller inte vara lika effektivt.

Biverkningar förekommer vid behandling med mTOR-hämmare, dessa är ofta dosberoende. Immunosuppression med mTOR-hämmare ökade risken för bland annat proteinuri, hyperlipidemi, anemi, sårläkningsproblem 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, eventuellt 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.

### **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.

I en nyligen utförd Cochrane metaanalys av 99 RCT (8 956 patienter, 33 olika preparat) utvärderades evidens för olika mono- och polyklonala antikroppar för induktionsbehandling vid njurtransplantation[93]. 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 varesig 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 utfallsparemeter

I en tidigare Cochrane metaanalys av 32 studier (5 854 patienter) jämfördes induktion med IL2-RA (basiliximab eller daclizumab) med placebo eller ingen induktion [94]. 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 immunosuppressionen 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 [94]. 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 immunosuppressionen 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 metaanalys av åtta studier (1 816 patienter) där induktion med IL2-RA jämfördes med placebo eller ingen induktion [95]. Övrig immunosuppression 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 immunosuppression 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) [6]. 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.

Vidare finns flera relativt nyligen publicerade RCT rörande induktionsbehandling med IL2-RA eller ATG vid njurtransplantation, dessa inkluderar.

- I. I en RCT inkluderades 200 patienter och lottades till att erhålla induktionsbehandling med ATG eller anti-CD25 (basiliximab, daclizumab), utvärdering skedde tolv månader efter transplantationen [96]. Immunosuppressionen bestod i övrigt av TAC+MMF+prednisolon. Ingen skillnad sågs för akut rejektion (6 % och 10 %), eller kreatininclearance ( $55\pm 22$  ml/min och  $56\pm 2$  ml/min). Immuniseringsgraden (PRA, panelreaktiva antikroppar) påverkade inte förekomsten av akut rejektion, ATG ökade risken för BK-virus infektion för patienter med lågt PRA
- II. En RCT har analyserat livskvalitet för 111 patienter som fått induktionsbehandling med ATG eller basiliximab följt av TAC+MMF+prednisolon [97]. Patienter som behandlats med ATG hade signifikant bättre livskvalitet efter transplantationen

- III. I en prospektiv RCT (212 patienter) med ett års uppföljning [98] så jämfördes de två IL2-RA basiliximab och daclizumab, alla patienter erhöll sedvanlig trippel immunosuppression. Inga skillnader mellan de två antikropparna noterades.
- IV. I en prospektiv RCT [99] av 227 patienter med hög immunologisk risk (immuniserade, re-transplantation, PRA >30 %) var antalet akuta rejektioner signifikant lägre vid induktionsbehandling med ATG (15 %) jämfört med daclizumab (27,2 %) men patient och transplantat överlevnaden vid tolv månader var densamma.
- V. I en prospektiv RCT [100] 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).
- VI. Två olika doseringsprotokoll (single dose vs divided dose) för Thymoglobulin jämfördes i en sexmånaders interimrapport från en prospektiv RCT [101], 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) [102]. Resultatet antyder att multipla doser ATG ur denna aspekt är att fördrö framför engångsdos ATG. Hypomagnesemi var inte lika vanligt vid engångsdos ATG.
- VII. Induktionsbehandling med ATG eller daclizumab jämfördes i en RCT vid njurtransplantation till immuniserade patienter (elva patienter i varje grupp) [103]. Inga skillnader framkom för patientöverlevnad, transplantatöverlevnad eller njurfunktion (kreatininvärde) vid 24 månader. Fler allvarliga akuta rejektioner och allvarliga negativa händelser (adverse events) sågs i daclizumabgruppen. Den totala kostnaden vid 24 månader var lägre i ATG-gruppen
- VIII. I en RCT (155 patienter) jämfördes efter fem år resultaten av induktion med två doser IL2-RA eller en hög dos ATG [104]. Immunosuppressionen 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.

- IX. 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 [105]. 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 %).
- X. I en RCT jämfördes en dos IL2-RA (basiliximab, n=20) med standardbehandlingen två doser (n=32), alla patienter följdes ett år [106]. Ingen skillnad framkom mellan de två olika alternativa doseringarna.
- XI. 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 %) [107]. Övrig immunosuppression 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 åtta. I den andra gruppen som fick basiliximab fortsattes steroidbehandlingen. Primärt effektmått var incidensen av BPAR vid tolv 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.
- XII. I en RCT (n=35) där två olika antithymocytglobulin-preparat jämfördes (Thymoglobulin och ATG-F) noterades inga säkra skillnader mellan preparaten (BPAR, grafftörlust, biverkningar, malignitet, PTLD) [108]. 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 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.

## **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.

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 [109]. Man analyserade också materialet med avseende på användandet av induktionsbehandling. Man kommenterade att 50 procent 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 [110] 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 grafftörlust 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 grafftörlust 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 [111] 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.

Randomiserade, kontrollerade studier i ämnet inkluderar

- I. I en RCT från Syd-Korea, randomiserades 148 patienter en månad postoperativt till fortsatt immunosuppression med CsA+MMF+prednisolon eller lågdos CsA+ERL och prednisolon [112]. 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/ $1,73$  m<sup>2</sup> jämfört med  $60,6 \pm 15,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Ingen skillnad sågs i förekomst av akut rejektion.
- II. I SOCRATES studien randomiserades 126 patienter två veckor postoperativt till fortsatt behandling med CsA+MMF+prednisolon eller byte till ERL+MMF+prednisolon alternativt ERL+MMF men utan prednisolon [113]. Utvärdering genomfördes efter 12 månader. Den kortisonfria armen avbröts i förtid på grund av oacceptabelt hög förekomst av akut rejektion (31 %). Ingen säker skillnad sågs i njurfunktiop mellan grupperna.
- III. I en europeisk RCT inkluderades 357 första-gångs njurtransplanterade patienter och lottades till immunosuppression med CsA+ERL+prednisolon eller reducerad dos CsA+ERL+prednisolon [114]. 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) [115]. 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 procent jämfört med 7,7 procent).
- 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 [116]. 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 på grund av biverkningar (33,7 procent) jämfört med CsA (10 procent).
- VI. I en RCT från Australien randomiserades 77 patienter till immunosuppression med CsA i normal eller reducerad dos i kombination med MPA och prednisolon [117]. Induktionsbehandling med basiliximab gavs till alla deltagare, utvärdering genomfördes tolv 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 immunosuppression med TAC+SIR så kunde TAC säkert bytas mot MMF sex månader efter transplantationen [118]. Ingen skillnad sågs vid tolv månader i patient- eller transplantatöverlevnad, njurfunktion eller i förekomst av kroniska histopatologiska förändringar i njuren jämfört med patienter som efter sex månader behandlades med lågdos TAC och SIR.
- VIII. I en RCT provades ett CNI-fritt och dessutom kortisonfritt protokoll på 200 njurtransplanterade [119]. Patienterna fick induktionsbehandling med alemtuzumab och därefter TAC+MMF, kortison trappades ut tidigt. Vid tolv 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) [120]. Patienterna randomiserades här

till att antingen fortsätta med sin immunosuppression 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 femårs uppföljning i en RCT av patienter immunosupprimerade med CsA, MMF och prednisolon jämfördes utsättande av CsA (n=74) med fortsatt oförändrad immunosuppression (n=77) [121]. 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 immunosuppression baserad på lågdos CsA (n=240) med standarddos genom randomisering till tre olika grupper [122]. Åttio patienter immunosupprimerades 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 [60]. 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 immunosuppression med CNI (153 CsA, 14 TAC) +AZA byttes AZA mot MMF varefter CNI seponerades [22]. 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 (standarddos)+MMF [13, 14]. Efter utsättande av CsA sågs signifikant flera akuta rejektion (38 % jämfört med 25,4 % och 27,5 %). Inga skillnader i njurfunktion framkom.

- XV. Slutligen, i en RCT jämfördes immunosuppression 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) [123]. 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) [124], 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 [125] 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 [73] bestod immunosuppressionen, efter inuktion med basiliximab, initialt av CsA, MPS och steroider. Efter sex månader randomiserades patienterna till antingen ERL och steroider (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 procent och i CsA-gruppen 19 procent (n.s.). Ingen skillnad sågs i utvecklandet av de novo DSA. Fler biverkningar sågs dock i ERL-gruppen och det var därför vanligare att immunosuppressionen 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 fyra år efter NTx (normal histologi, stabil njurfunktion, ingen HLA-immunisering) [126]. Studien dimensionerades för 104 patienter totalt, dock kunde endast fem patienter randomiseras till att fortsätta med TAC och fem till placebo innan studien fick avbrytas. Alla patienter i placebo-armen fick återinsättas på TAC på grund av immunologiska komplikationer (tre patienter utvecklade BPAR, en patient utvecklade de novo DSA och en patient non-DSA anti-HLA). Slutsatsen var att utsättande av CNI inte var möjligt ens för patienter med låg immunologisk risk.



XX. I en tioårig studie randomiserades patienter med låg immunologisk risk, 14,2±3,7 månader efter NTx till immunosuppression med CsA och AZA (n=53), CsA och MMF (n=53) eller CsA monoterapi (n=98) [127]. Alla protokollen var steroidfria. Vid en utvärdering tre år efter randomisering var resultaten likvärdiga i de tre grupperna. Vid tio år sågs ingen skillnad för patient- eller transplantat-överlevnad, BPAR, uppkomst av de novo DSA eller njurfunktion.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att immunosuppression utan CNI ofta resulterar i en bättre njurfunktion (GFR, kreatininvärde). Dock, även efter induktionsbehandling och vid transplantation till patienter med låg immunologisk risk, innebär immunosuppression 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. Immunosuppression utan CNI kan därför enbart rekommenderas till noga utvalda patienter, under särskilda omständigheter och efter noggrann bedömning av möjliga fördelar och risker.

Immunosuppressiva protokoll med reducerad dos CNI i kombination med andra läkemedel (exempelvis 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. Immunosuppression vid kronisk transplantdysfunktion?**

Kronisk allograft nefropati ("chronic allograft nephropathy", CAN), kronisk transplantat glomerulopati, 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 immunosuppression med CsA kan mer eller mindre uttalade tecken på kronisk transplantatdysfunktion ses i upp till 60 procent av biopsierna tio år efter transplantation. Vid

immunosuppression med TAC har tecken på kronisk transplantatsdysfunktion påvisats i 20–35 procent av biopsierna redan efter sex månader.

Introduktionen av nya, potenta immunosuppressiva 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 naturen 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 immunosuppressionen vid etablerad CAN alternativt progredierande njurtransplantatdysfunktion.

I en metaanalys från 2009 [128] eftersöktes bästa immunosuppression 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 immunosuppression 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.

Ett närliggande problemkomplex gäller strategi för immunosuppression 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 [129-131]. Tänkbara vinster med fortsatt immunosuppression 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 immunosuppression 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 immunosuppression 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 [132]. 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 immunosuppressiva behandlingen måste detta beaktas noga (ex cancer). Mest sannolikt kan immunosuppressionen 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 immunosuppression inkluderar ökad risk för infektion, malignitet och läkemedelsorsakade metabola eller kardiovaskulära problem men säkra data för slutsatser saknas.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att byte till CNI sparande protokoll är 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 immunosuppressionen ändå minskas men det finns ingen god evidens till stöd för att rekommendera ett särskilt protokoll eller en särskild strategi. Om patienten bedöms vara kandidat för ny transplantation i framtiden kan fortsatt immunosuppression i någon form vara gynnsam då risken för HLA-immunisering minskar jämfört med om behandlingen avbryts.

## **H. Nya immunosuppressiva läkemedel och behandlingsprotokoll (inkluderade läkemedel: belatacept, alemtuzumab, rituximab, 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 intravenös infusion under 30 minuter en gång per månad. Detta har föreslagits leda till god compliance. Bristande compliance utgör en risk för transplantatöverlevnaden i samband med behandling med peroral calcineurinhämmare men intravenös administrering kräver mer resurser av sjukvården för själva medicineringen.

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

I en metaanalys (Cochrane) av fem RCT (1 535 patienter totalt) jämfördes belatacept med CNI vid tre år efter njurtransplantation, i tre studier mot cyklosporin A (478 patienter) och i två studier mot takrolimus (43 patienter) [133]. Annan samtidig immunosuppressiv 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 mindre metaanalys [134] 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 immunosupprimerats 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 takrolimus akut rejektion (99 %). Man bedömde att resultaten för njurfunktion var osäkra på grund av litet antal patienter som behandlats med belatacept och heterogenicitet i effektmått mellan inkluderade RCTs.

Randomiserade, kontrollerade studier inkluderar:

- I. I fas III-studien BENEFIT [135] 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 immunosuppression gjordes med basiliximabinduktion, mykofenolatmofetil samt glukokortikoider i nedtrappningsdos.

Från BENEFIT finns två-, tre-, fem- och sjuårs data publicerade [136] [137-139], 447 av 666 patienter (67 %) har följts i sju 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 sju år efter NTx i MI, LI och CsA-grupperna 70,4, 72,1 och 44,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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.

- II. I den randomiserade multicenterstudien BENEFIT-EXT [140] 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 cerebrovaskulär 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 immunosuppression gjordes med basiliximabinduktion, mykofenolatmofetil samt glukokortikoider i nedtrappningsdos.

Av 578 randomiserade patienter transplanterades 543 stycken, 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 [136, 141-143], 374 av 543 patienterna (69 %) har följts i sju 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 m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). 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 m<sup>2</sup> 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 immunosuppression belatacept (EBV-negativa patienter).

I en post-hoc analys jämfördes patienter i BENEFIT-EXT med avseende olika donatorsparametrar [144]. I studien transplanterades 68,9 procent med en njure från en donator som uppfyllde de så kallade utökade kriterierna (”extended criteria donors” enligt UNOS definition), 10,1 procent erhöll njure från en DCD-donator och 20,1 procent fick en njure med kall ischemi-tid (CIT)  $\geq 24$  timmar. Resultatet vid utvärdering sju år efter transplantationen påverkades inte av typen av donator eller av den kalla ischemitiden.

- III. I en RCT där patienterna immunosupprimerades 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 [145]. 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 m<sup>2</sup>,  $p > 0,001$ ).
- IV. I en randomiserad fas-2 studie switchades hälften av patienterna 3–36 månader efter njurtransplantation från CNI till belatacept (n=89), resterande patienter kvarstod på CNI (n=84) [146]. 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.

- V. I en RCT jämfördes resultatet efter njurtransplantation till patienter som fått immunosuppression med belatacept (n=20) eller TAC (n=20) [147]. Incidensen av BPAR var signifikant högre i belataceptgruppen (55 % och 10 %, p=0,006) och 3 patienter i belataceptgruppen förlorade sitt transplantat på grund av akut rejektion. Noterbart är att den co-stimulatoriska blockaden (CD28-CD80/86) var fullgod i belataceptgruppen.
- VI. 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 [148]. Tolv månader efter bytet noterades en förbättrad njurfunktion (från eGFR  $26,1 \pm 15,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till  $34,0 \pm 15,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p < 0,0005) även för patienter med eGFR < 25 eller signifikant proteinuri (>500 mg/l) innan bytet.

I en liten experimentell studie (20 patienter) [149] 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 (tio stycken). Efter ett år fick patienterna välja att avsluta sirolimus eller inte. Alla patienter hade tolv 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, tre av dem fick akut rejektion och fick återinsättas på PO immunosuppression. Av de tio patienter som kvarstod på SIR fick ingen avstötning.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att belatacept är ett säkert och effektivt alternativ vid njurtransplantation och kan användas som erättning till CNI. Positiva resultat finns för upp till sju år efter transplantation. Trots en ökad förekomst av akuta rejektioner har belataceptbehandlade patienter en bättre njurfunktion (eGFR) jämfört med patienter som erhållit CNI. 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 [150] 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 [151]. Alemtuzumab följdes av reducerad dos TAC+MMF och basiliximab av TAC+MMF+prednisolon. Utvärdering skedde 1, 3, 6, nio och tolv månader postoperativt. Patienter i alemtuzumab-gruppen hade under de första sex månaderna 58 procent 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 [152]. Kontrollgruppen fick induktion med basiliximab och därefter TAC+MMF. Ingen uppenbar skillnad sågs mellan de två grupperna (n=116 totalt) upp till tolv månader efter njurtransplantation, eventuellt 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 [153]. 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 m<sup>2</sup>) jämfört med ATG ( $71,9 \pm 27,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och även transplantatöverlevnaden vid 3 år var lägre (89,5 % och 95 %).
- IV. I en RCT med cirka åtta års uppföljning randomiserades 128 patienter till induktionsbehandling med ATG, alemtuzumab eller daclizumab [154]. Immunosuppressionen 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 immunosuppression (reducerad dos TAC+MMF men inget prednisolon).

- V. I en RCT (INTAC studien) [155], randomiserades njurtransplantationspatienter till att erhålla alemtuzumab eller induktion med IL2-RA alternativt ATG. Patienterna stratifierades utifrån hög (retransplantation, 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 fem 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 [45], randomiserades 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) [156]. Övrig immunosuppression 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 immunosuppression (n=66, TAC samt MMF och kortison) [157]. 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 procent av patienterna i alemtuzumabgruppen utan kortisonbehandling och 71 procent 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 immunosuppression

### 3. Rituximab

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

Ett försök till metaanalys av effekterna av induktion med rituximab vid njurtransplantation fick överges på grund av brist på underlag och omformades till en systematisk översikt [158, 159]. Inga säkra effekter kunde påvisas för patient- och transplantatöverlevnad eller akut rejektion. Viss oro fanns en ökad risk för neutropeni och kardiovaskulär mortalitet

Användandet av rituximab som del i prekonditioneringen inför ABO-inkompatibel njurtransplantation har utvärderats i en metaanalys [160]. Rituximab i kombination med immunadsorption bedömdes som en lovande strategi men bra evidens saknades. Randomiserade studier av rituximab vid ABO-inkompatibel njurtransplantation efterlystes.

Randomiserade studier inkluderar:

- I. Induktionsbehandling vid njurtransplantatio med rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> BSA) har jämförts med placebo i en RCT med 280 patienter [161]. Immunosuppressionen 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 rituximab.
- II. I en svensk RCT på 136 njurtransplanterade patienter följdes 91 individer upp till tre år [162]. Patienterna hade fått induktionsbehandling med rituximab eller placebo. Färre rituximab-behandlade patienter utvecklade de novo DSA, skillnaden var dock inte signifikant. Ingen skillnad sågs för transplantförlust, däremot var risken för patientförlust större i behandlingsgruppen. Risken för infektioner var inte förhöjd. Vid sex månader sågs en tendens till färre akuta rejektioner, dock utan säker statistisk skillnad.

Sammanfattningsvis finns det i dagsläget inte tillräckligt med evidens för att rekommendera användandet av rituximab som induktionsbehandling vid njurtransplantation

#### 4. 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 immunosupprimerades med TAC+MMF och prednisolon [163].

Alefacept/placebo gavs i tre månader, utvärdering skedde efter sex 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.

#### 5. 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 tre år [164]. Tofacitinib studerades i två 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 %,  $p<0,05$ ).

### **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 immunosuppression.

I dagsläget kan följande konstateras rörande DSA

- a. Transplantation till patient med preformerade DSA bör sannolikt undvikas
- b. Ungefär 15–25 procent av patienterna utvecklar de novo DSA efter njurtransplantation, klass I och/eller klass II
- c. De flesta patienter (>90 %) som utvecklar de novo DSA gör så inom sex månader efter njurtransplantation
- d. Detektion av de novo DSA hos patient med akut avstötning är korrelerat till signifikant försämrad transplantatöverlevnad och sämre njurfunktion (GFR)
- e. Höga nivåer/titrar av DSA är eventuellt mer skadligt jämfört med låga
- f. 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.

I en översiktsartikel sammanfattas tillgängliga data rörande effekten av olika immunosuppressiva behandlingar på risken att utveckla de novo DSA efter njurtransplantation och därmed risken för kronisk antikroppsmedierad rejektion [165]. 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 immunosuppression. 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 transplantatsförluster 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

Slutligen publicerades nyligen resultaten från en studie genomförd i Sverige och USA med pre-operativ IgG endopeptidas behandling av HLA-immuniserade patienter (n=25) vid njurtransplantation [166]. En dos av endopeptidas IgG 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) på grund av icke-HLA antikroppsmedierad rejektion. Samtliga patienter utom en (i USA) fick god njurfunktion, Endopeptidas IgG är en intressant och lovande behandling och ytterligare studier pågår.

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. aferesbehandling (plasmaferes, immunadsorption), 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 läkemedlet säljs under

Sjukvårdens syfte med att utnyttja generika är enbart att minska läkemedelskostnaderna. Kostnaderna för immunosuppressiva 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<sub>max</sub> 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  $\geq 12$  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<sub>max</sub> används sällan (och inte för takrolimus) inom TDM eller som vägledning för att styra behandlingen, oftast används C<sub>min</sub>. C<sub>min</sub> styrs mycket av formuleringen varför sambandet mellan AUC och C<sub>min</sub> 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 immunosuppressiva 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 generikum), detta måste både förskrivande läkare och patient tyvärr vara uppmärksamma på.

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 [167] 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 [168] 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 [169] 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 ”switchstudie” på Karolinska universitetssjukhuset och Danderyds sjukhus [170] för att ytterligare kvalitetssäkra och förbereda ett införande av generiskt takrolimus. Fyrtiotvå (42) patienter genomgick inom Karolinskas ”switchstudie” byte till generiskt takrolimus, 39 av dessa fullföljde protokollet. Inga signifikanta förändringar av njurfunktion uppskattad enligt MDRD (eGFR), genomsnittlig takrolimuskoncentration eller koncentrations/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 [171] (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 [172] 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 generiska immunosuppressiva 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"), och som tas PO en gång dagligen, 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 två olika nya beredningsformer tillgängliga (Advagraf® och Envarsus®) och preparaten har olika kinetik. Den aktiva substansen är dock den samma och även de rekommenderade koncentrationsintervallen. Förhoppningen är bland annat 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 deras ”compliance” (eller ”adherence”). I en Norsk studie där man även utvärderade ”adherence” sågs inga skillnader i resultat mellan patienter som behandlades med en-dos och två-dos takrolimus [173]. Man har även diskuterat möjliga positiva effekter på bland annat transplantatöverlevnad samt uppkomst av donatorsspecifika 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 graftförlust, transplantatglomerulopati, fördubblat kreatinin på tolv månader och BPAR [174] samt med pre-kliniska kroniska histologiska förändringar i transplanterade njurar [175].

I en s.k. randomiserad ”cross-over” studie på friska frivilliga försökspersoner noterades att tio dagars behandling med en-dos takrolimus påverkade GFR i indre grad jämfört med två-dos takrolimus [176].

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).

I en sammanslagen utvärdering av 2 olika fas-3 studier analyserades resultaten av immunosuppression 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®)[177]. Analysen visade numeriskt lägre förekomst av patientförlust, graftförlust, BPAR vid tolv månader, skillnaden var dock inte statistiskt säker.

Randomiserade, kontrollerade studier inkluderar:

- I. I OSAKA studien, en europeisk RCT, jämförde en-dos takrolimus (Advagraf®) med två-dos takrolimus (Prograf®) [178]. Totalt 976 första-gångs njurtransplantationspatienter randomiserades till fyra olika grupper, två stycken en-dos (0,2 eller 0,3 mk/kg) och två stycken två-dos (0,2 eller 0,3 mk/kg). Alla patienter fick induktion med basiliximab och immunosuppression med MMF+prednisolon. Som utvärdering användes en så kallad ”composite endpoint” bestående av transplantatförlust, akut rejektion samt  $eGFR <40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 ett år [179]. 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 immunosuppression med en-dos takrolimus (Envarsus®) och jämfördes med två-dos [180]. Totalt 326 patienter med god och stabil

transplantatfunktion inkluderades, uppföljningstiden var tolv månader. Utvärdering gjordes av en kombinerad effektparameter (patient- och transplantatöverlevnad, akut rejektion, ”lost to follow-up”), ingen skillnad kunde påvisas mellan grupperna. Totaldosen takrolimus var 30 procent lägre med en-dos preparatet, läkemedelskoncentrationerna var lika.

- IV. I en RCT inkluderades 329 njurtransplanterade patienter och randomiserades till en-dos takrolimus (Astagraf XL®), två-dos takrolimus eller CsA och följdes sedan under fyra år [181]. 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 takrolimus [182]. 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 takrolimus och ”adherence” utvärderades med hjälp av en ”elektronisk dosett” [183]. Efter sex månader hade 88,2 procent av patienterna som fick en-dos takrolimus tagit läkemedel enligt ordination och 78,8 procent av patienterna som fick två-dos, denna skillnad var signifikant.
- VII. I ADHERE-studien immunosupprimerades patienterna med en-dos TAC (Envarsus®) i kombination med antingen SIR (n=287) eller MMF (n=282), utvärdering genomfördes efter tolv månader [80].
- VIII. I en RCT med två års uppföljning randomiserades deltagarna till behandling med antingen en-dos (n=268, Envarsus®) eller två-dos (n=275, Prograf®) takrolimus [184]. 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)

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att takrolimus som tas oralt en gång 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 antikroppsmedierad rejektion, ytterligare studier är dock nödvändiga

## **L. Immunosuppression vid BK-virus-infektion**

Detta avsnitt baseras på de publicerade slutsatserna från ett nationellt expertmöte arrangerat av Folkhälsomyndigheten och gruppen för anti-viral terapi. [185]

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 barnåren, 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) [186]

Hos njurtransplanterade patienter kan både primär och reaktiverad BKV-infektion ge upphov till BK-virus associerad nefropati (BKVAN), progredierande graftdysfunktion 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 [187-189]. BK-viremi och BKVAN kan även uppkomma sent efter transplantationen och bör därför alltid övervägas vid njurtransplantatsdysfunktion.

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 [187-189]. 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 graftförlust hos ungefär hälften. Den absolut viktigaste riskfaktorn för att utveckla BKVAN är den immunosuppressiva 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, rejektionsbe-handling eller ökad basal immunsuppres-sion): 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 [188, 190], men även vid lägre virusnivåer (BKV DNA 1 000–10 000 kopior/mL i serum/plasma) kan det finnas

risk för utveckling av BKVAN [188, 190]. Observera att nivåerna av BKV DNA kan skilja mellan olika provmaterial (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 immunosuppressionen. Vid BKV-PCR 1 000–10 000 kopior/mL kan minskning av immunosuppressionen övervägas. Vid BK-PCR >10 000 kopior/mL bör immunosuppressionen 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. Immunosuppression med mTOR-hämmare har i flera studier kunnat associeras till minskad förekomst av BKV och byte av MMF till mTOR-hämmare kan också övervägas [191].

Nivån av BKV DNA sjunker som regel sakta, och virusnivåer kan följas med 2–4 veckors mellanrum. Vid oförändrad/stigande nivå av BKV DNA, bör man överväga ytterligare minskning av immunosuppression, 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 immunosuppressionen 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 immunosuppressionen. Det finns ingen stark evidens för annan antiviral behandling vid BKV-infektion. Ett antal preparat har prövats men oftast saknas RCT. Om minskning av immunosuppressionen 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-virus-infektion bör immunosuppressionen 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. Webster, A., et al., *Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD003961.
6. 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.
7. Nieto, T., N. Inston, and P. Cockwell, *Renal transplantation in adults*. Bmj, 2016. **355**: p. i6158.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Ekberg, H., et al., *Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2562-75.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd007746.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Foroncewicz, 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.

26. 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.
27. 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.
28. Haller, M.C., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(8): p. Cd005632.
29. Pascual, J., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD005632.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Pascual, J., *Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011. **16**(6): p. 600-5.
35. 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.
36. 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.
37. 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).
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Ciancio, G., et al., *Randomized trial of dual antibody induction therapy with steroid avoidance in renal transplantation.* Transplantation, 2011. **92**(12): p. 1348-57.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.



51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Pinto, J.R., et al., *Sirolimus monotherapy as maintenance immunosuppression: a multicenter experience*. *Transpl Int*, 2010. **23**(3): p. 307-12.
72. Franco-Esteve, A., et al., *mTOR inhibitor monotherapy. A good treatment choice in renal transplantation?* *Nefrologia*, 2012. **32**(5): p. 631-8.
73. 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.
74. 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.

75. Hiramitsu, T., et al., *5-year follow-up of a randomized clinical study comparing everolimus plus reduced-dose cyclosporine with mycophenolate mofetil plus standard-dose cyclosporine in de novo kidney transplantation: Retrospective single center assessment*. *Int Immunopharmacol*, 2016. **39**: p. 192-198.
76. 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.
77. Ueno, P., et al., *Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus*. *Transplantation*, 2017. **101**(4): p. 844-850.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.

86. 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.
87. de Fijter, J.W., *Cancer and mTOR Inhibitors in Transplant Recipients*. *Transplantation*, 2017. **101**(1): p. 45-55.
88. 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.
89. 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).
90. 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.
91. 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).
92. 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.
93. Hill, P., et al., *Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **1**: p. Cd004759.
94. Webster, A.C., et al., *Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD003897.
95. Adu, D., et al., *Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials*. *Bmj*, 2003. **326**(7393): p. 789.
96. 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.
97. 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.
98. 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.

99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Sharif, A., et al., *Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(11): p. 2107-18.

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.

122. Hernandez, D., et al., *Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression*. *Transplantation*, 2007. **84**(6): p. 706-14.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Birnbaum, L.M., et al., *Management of chronic allograft nephropathy: a systematic review*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(4): p. 860-5.
129. 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.
130. Andrews, P.A., *Summary of the British Transplantation Society Guidelines for Management of the Failing Kidney Transplant*. *Transplantation*, 2014. **98**(11): p. 1130-3.
131. Kassakian, C.T., et al., *Immunosuppression in the failing and failed transplant kidney: optimizing outcomes*. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. **31**(8): p. 1261-9.
132. 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.
133. Masson, P., et al., *Belatacept for kidney transplant recipients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(11): p. Cd010699.

134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. Vincenti, F., et al., *Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(4): p. 333-43.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
  148. Brakemeier, S., et al., *Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients.* Transpl Int, 2016. **29**(11): p. 1184-1195.
  149. Kirk, A.D., et al., *Renal transplantation using belatacept without maintenance steroids or calcineurin inhibitors.* Am J Transplant, 2014. **14**(5): p. 1142-51.
  150. Morgan, R.D., et al., *Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis.* Transplantation, 2012. **93**(12): p. 1179-88.
  151. 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.
  152. 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.
  153. 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.
  154. Ciancio, G., et al., *Randomized trial of three induction antibodies in kidney transplantation: long-term results.* Transplantation, 2014. **97**(11): p. 1128-38.
  155. Hanaway, M.J., et al., *Alemtuzumab induction in renal transplantation.* N Engl J Med, 2011. **364**(20): p. 1909-19.
  156. 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.
  157. 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.
  158. 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.

159. 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.
160. Lo, P., et al., *Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Transplantation*, 2016. **100**(4): p. 933-42.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Jordan, S.C., et al., *IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(5): p. 442-453.
167. McDevitt-Potter, L.M., et al., *A multicenter experience with generic tacrolimus conversion*. *Transplantation*, 2011. **92**(6): p. 653-7.
168. 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.
169. Alloway, R.R., et al., *A Randomized Pharmacokinetic Study of Generic Tacrolimus Versus Reference Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients*. *Am J Transplant*, 2012.
170. Rosenborg, S., et al., *Systematic conversion to generic tacrolimus in stable kidney transplant recipients*. *Clin Kidney J*, 2014. **7**(2): p. 151-155.
171. 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.

172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.

183. 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.
184. 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.
185. Dalianis, T., et al., *Management of BK-virus infection - Swedish recommendations*. *Infect Dis (Lond)*, 2019. **51**(7): p. 479-484.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.