

## Baggrundsnotat for immunosuppressiva ved nyretransplantation

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget vedr. terapiområde for immunosuppressiva ved organtransplantation under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	7. september 2015	Version: 1.1 Dok.nr: 196989 Offentliggjort: September 2015

### **1 Formål**

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge det beslutningsgrundlag, der har ført frem til behandlingsvejledningen for immunosuppressiva ved *de novo* nyretransplantation (Nyre Tx). Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

### **2 Abstract**

RADS vil anbefale, at der til almindelige nyretransplantationer anvendes:

*Indledende behandling* med basiliximab evt. i kombination med steroid. Som alternativ kan anti-thymoglobulin (ATG) anvendes.

*Vedligeholdelsesbehandling* med tacrolimus eller tacrolimus slow-release i kombination med mycophenolatmofetil eller mycophenolsyre. Steroid kan anvendes efter lokal tradition. Såfremt forholdene tilsiger det, kan tacrolimus eller tacrolimus slow-release erstattes med ciclosporin og mycophenol-præparaterne kan erstattes med azathioprin.

*Behandling af afstødning*: Almindelige afstødninger behandles primært med steroid. Ved manglende eller utilstrækkelig effekt kan anvendes anti-thymocytglobulin. Til behandling af afstødning udløst af antistoffer er der ingen vægtig videnskabelig dokumentation, der kan danne baggrund for én behandling frem for en anden – traditionelt anvendes fjernelse af antistoffer (plasmaferese) i kombination med prednisolon. Brug af andre lægemidler med effekt på immunsystemet kan i meget sjældne tilfælde anvendes i forbindelse med behandlingssvigt sammen med anvendelsen af de traditionelle lægemidler til behandling af afstødning.

### **3 Baggrund**

#### **3.1 Introduktion**

Nyretransplantation er den foretrukne behandling til egnede patienter med terminalt nyresvigt. Den transplantationsudløsende nyresygdom rammer begge nyrer og er ofte ukendt, men hyppigt er grundsygdommen højt blodtryk eller sukkersyge. Dertil kommer en lang række mere eller mindre hyppige arvelige eller erhvervede sygdomme enten isoleret til nyrerne eller som led i en generaliseret multiorgan sygdom.

Nyrer der skal bruges til transplantation kan komme både fra levende donorer og fra afdøde donorer. Der er en stadig mangel på donororganer fra afdøde, hvorfor der i Danmark såvel som i mange andre lande er et stigende brug af organer fra levende donorer.

Da det transplanterede organ har en begrænset holdbarhed, vil specielt yngre patienter ofte skulle gennemgå en nyretransplantation flere gange i løbet af livet – 3. eller 4. nyretransplantation til den enkelte patient er således ikke usædvanligt. I alle de år patienterne har fungerende nyretransplantat skal de behandles med immunosuppressiva, hvilket også i begrænset omfang kan gælde i perioden mellem to transplantationer, dog typisk som "low-dose regime".

Parallelt med den bioteknologiske og farmaceutiske udvikling er det blevet muligt at nyretransplantere patienter med komplicerede immunologiske forhold – typisk med levende donorer – patienter, som man indtil for få år siden ikke havde behandlingstilbud til (patienter med antistoffer mod donororganet). Denne patientpopulation udgør en stigende andel af alle nyretransplanterede – aktuelt op til ca. 30 % af nyretransplantationerne med levende donor. Fælles for disse patienter er, at de behandles mere intensivt med immunosuppressiva, ligesom funktionsvarigheden af transplantatet nok er kortere sammenlignet med patienter uden antistoffer mod donororganet.

#### **3.2 Patientgrundlag**

Den første registrerede nyretransplantation i verden blev udført i 1954. I Danmark blev den første nyretransplantation gennemført i 1964 i Århus. Siden fulgte Rigshospitalet i 1968 og Odense Universitetshospital i 1969. Pr. 31. december 2013 er der i Danmark gennemført >6.000 nyretransplantationer (enkelte af disse er i kombination med enten lever- eller hjertetransplantation). Aktuelt kommer 30-50 % af nyrerne fra levende donorer.

Der nyretransplanteres 200-225 patienter årligt i Danmark – måske med stigende trend de senere år. I 2015 forventes der at være ca. 2.900 levende patienter der er nyretransplanteret. Transplantatoverlevelsen er lidt bedre ved anvendelse af levende vs. afdød nyredonor. Seneste mediane 5-års transplantatoverlevelse efter første nyretransplantation er 85-92 %. Seneste mediane transplantatoverlevelse efter første nyretransplantation er 15-17 år. Ca. 10-20 % af de nyretransplanterede gennemgår en rejektionsepisode, enkelte gennemgår flere rejektionsepisoder. De væsentligste dødsårsager er kardiovaskulær sygdom, cancer, infektion.

Behandlingsresultaterne er på niveau med internationale opgørelser, ligesom der ikke er signifikante forskelle mellem de enkelte centre i Danmark (Rigshospitalet, Århus og Odense) jf. årsrapporter løbende offentliggjort ved Dansk Nefrologisk Selskab ([www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk)).

#### **4 Lægemidler**

Der er identificeret nedenstående generiske lægemiddelstoffer inden for immundæmpende behandling. Behandlingen med immunsuppressiva er rettet mod lymfocytterne og kan ved solide transplantationsformer inddeles i "Induktionsterapi" efterfulgt af "Vedligeholdelsesbehandling". Dertil anvendes en delmængde af lægemiddelstofferne til behandling af akut afstødning.

#### **Induktionsterapi**

anti-thymocytglobulin L04AA04  
basiliximab L04AC02

#### **Vedligeholdelsesbehandling**

ciclosporin L04AD01  
tacrolimus L04AD02

azathioprin L04AX01  
mycophenolat L04AA06  
everolimus L04AA18  
sirolimus L04AA10

belatacept L04AA28

glucocorticoid H02AB

#### **Akut afstødning/rejection**

anti-thymocytglobulin L04AA04  
basiliximab L04AC02  
bortezomib L01XX32  
eculizumab L04AA25  
glucocorticoid H02AB  
immunoglobulin, intravenøst J06BA02  
rituximab L01XC02

#### **5 Metode**

RADS har delvist arbejdet efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

#### **5.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

RADS har beskæftiget sig med følgende kliniske spørgsmål:

*Hvilke lægemidler kan ligestilles ved henholdsvis induktion, vedligeholdelse og rejektionsbehandling ved nyretransplanterede patienter*

#### **Patienter (P)**

Nyretransplanterede patienter  
P<sub>1</sub>: induktionsbehandling  
P<sub>2</sub>: vedligeholdelsesbehandling  
P<sub>3</sub>: akut rejektion

#### **Interventioner & komparatorer (I) og (C)\***

I<sub>1</sub>: basiliximab  
I<sub>2</sub>: thymoglobulin  
I<sub>3</sub>: rituximab

I4: ciclosporin  
 I5: tacrolimus  
 I6: everolimus  
 I7: sirolimus  
 I8: belatacept  
 I9: mycophenolatmofetil  
 I10: mycophenolsyre  
 I11: prednisolon  
 I12: prednison  
 I13: methylprednisolon  
 I14: azathioprin  
 I15: immunoglobulins, intravenøs  
 I16: plasmaferese  
 I17: eculizumab  
 I18: bortezomib  
 I19: placebo

#### Effektmål (O)

O1: rejektion  
 O2: patientoverlevelse  
 O3: graftoverlevelse  
 O4: bivirkningsprofil

\*Der er som led i RADS arbejde foretaget en generel og dermed bredere søgning mht. lægemiddelstoffer (I og C), uagtet at alle disse ikke anvendes inden for det transplanterede organ. Der er derfor forskel i antallet af lægemiddelstoffer i litteratursøgningens I og C i forhold til de anførte i afsnit 4.

## **5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Analoge søgninger i henholdsvis Pubmed og Embase blev udført den 7. januar 2014. Der blev søgt 10 år tilbage plus løbende år sv.t. perioden 1. januar 2003 til januar 2014. Der blev søgt på engelsksprogede randomiserede kliniske studier og metaanalyser.

Følgende søgestrengte blev anvendt:

### **Pubmed**

"kidney Transplantation"[MeSH] AND ("basiliximab"[Supplementary Concept] OR thymoglobulin [Supplementary Concept] OR "rituximab"[Supplementary Concept] OR "cyclosporine"[MeSH] OR "tacrolimus"[MeSH] OR "everolimus"[Supplementary Concept] OR "sirolimus"[MeSH] OR "belatacept" OR "mycophenolate mofetil"[Supplementary Concept] OR "mycophenolic acid"[MeSH] OR "prednisolone"[MeSH] OR "prednisone"[MeSH] OR "methylprednisolone"[MeSH] OR "azathioprine"[MeSH] OR "immunoglobulins, intravenous"[MeSH]) OR "plasmapheresis" [MeSH] OR "eculizumab" [Supplementary Concept] OR "bortezomib"[Supplementary Concept]) AND ("host vs graft reaction"[MeSH] OR "mortality"[MeSH] OR "survival"[MeSH] OR "treatment outcome"[MeSH] OR "drug related side effects and adverse reactions"[MeSH])

Filters: "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH: noexp] OR randomly[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]); Publication date from 2003/01/01 to 2014/01/03; English

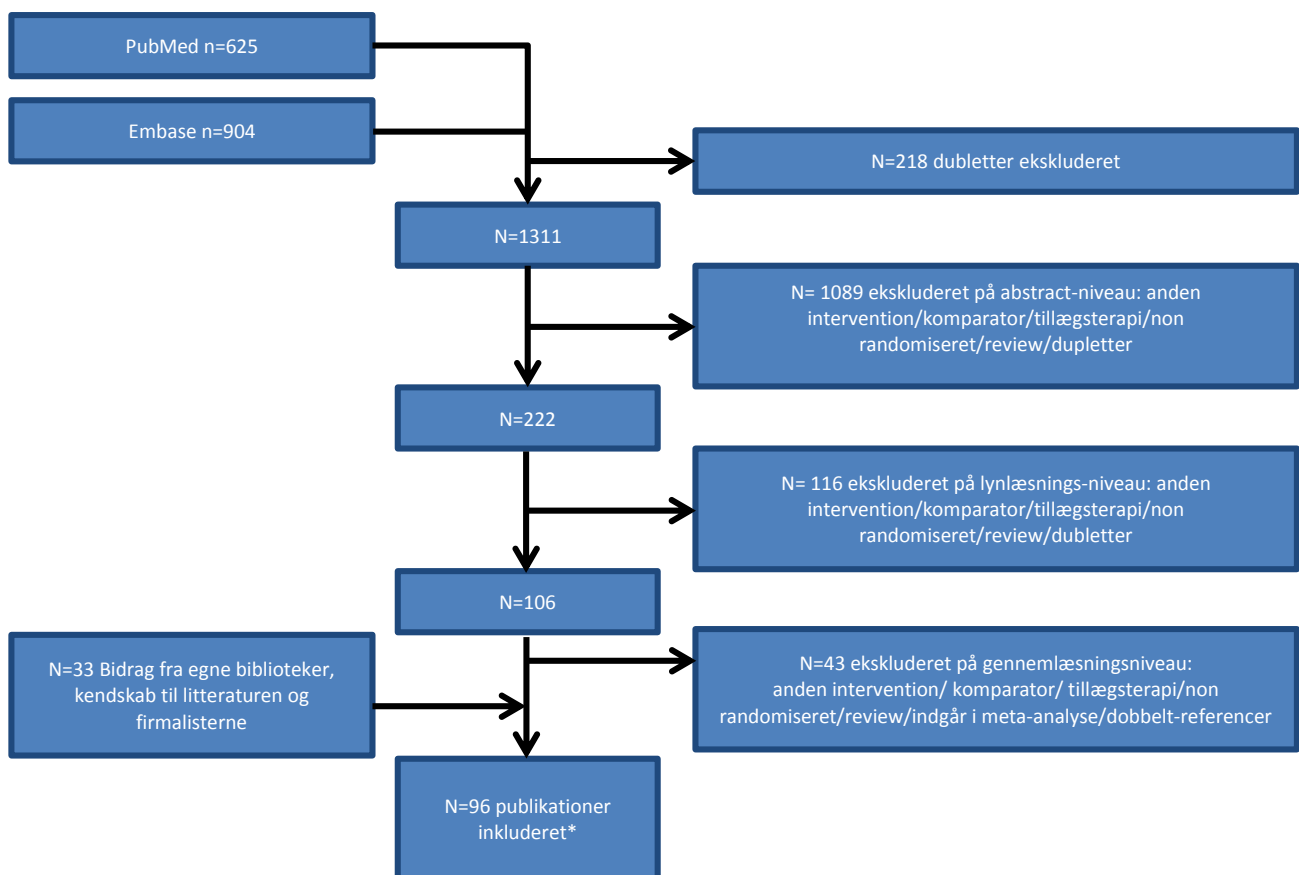
## Embase

Kidney transplantation/ AND (basiliximab/ OR thymocyte antibody/ OR rituximab/ OR cyclosporin/ OR tacrolimus/ OR everolimus/ OR rapamycin/ OR belatacept/ OR mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester/ OR mycophenolic acid/ OR prednisolone/ OR prednisone/ OR methylprednisolone/ OR azathioprine/ OR plasmapheresis/ OR eculizumab/ OR bortezomib/) AND (kidney graft rejection/OR graft rejection/OR graft survival/OR overall survival/OR mortality/ OR treatment outcome/ OR adverse drug reaction/)

Filters: english language AND (clinical trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR evidence based medicine OR consensus development OR meta analysis OR outcomes research OR "systematic review") AND( yr="2003 -Current" AND article)

## 5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

### Selektionstræ



\*Indbefatter dokumenter anvendt fra følgende tre websider:  
[www.nephrology.dk](http://www.nephrology.dk), [www.sundhedsstyrelsen.dk](http://www.sundhedsstyrelsen.dk) og [www.arbejdstilsynet.dk](http://www.arbejdstilsynet.dk)

Der er ved opdatering af dette baggrundsnotat til version 1.1 mht. til et nyt tacrolimus slow-release identificeret to nye artikler, som referencegrundlag for beslutningen. Der er ikke udført en ny systematisk litteratursøgning. Identifikationen bygger deslige på almindelig ajourføring af den faglige litteratur.

## **6 Vurdering af lægemidlerne**

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, RADS værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddel-håndteringen.

Det skal her bemærkes, at der på feltet er udarbejdet internationale guidelines (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group 2009 (KDIGO) (1) som er tiltrådt af nationale transplantationsselskaber i England, USA, Australien/New Zealand, Canada og Europa. Disse guidelines har sikret, at der ikke er oversat litteratur, som vi ikke har fremfundet ved søgning.

### **6.1 Effekt og bivirkninger**

#### **Induktion**

Betegnelsen induktionsterapi i forbindelse med nyretransplantation anvendes som en samlebetegnelse for brugen af biologiske lægemidler indgivet omkring tidspunktet for transplantation. I Danmark er der aktuelt registreret to lægemidler med denne indikation, IL-2 antagonist basiliximab, der er et antistof rettet mod CD-25 samt det polyclonale antistof anti-thymocytglobulin (ATG), der er lymfocytdeleterende. De fleste immunosuppressive protokoller indbefatter også bolus steroid, ofte i form af methylprednisolon 250-500 mg eller ækvivalerende steroider. Denne anvendelse af steroid opfattes i den internationale litteratur inklusive metaanalyser mv., dog ikke som en selvstændig enhed inden for induktionsterapi og har ikke i nævneværdig grad været genstand for videnskabelige undersøgelser. Brugen baseres på empiri og dateres tilbage til de første transplantationer og vil derfor ikke blive nærmere behandlet i aktuelle vurdering. Herudover har der været gjort enkelte forsøg med B-celle lymfocytdeleterende antistof, rituximab, som induktionsterapi (2) ved standard nyretransplantation uden overbevisende effekt og stoffet er ikke registreret med denne indikation. Rituximab og i.v. immunglobulin (IVIG) anvendes dog i mange protokoller ved ABO inkompatibel nyretransplantation, men her er anvendelsen off-label og har aldrig været genstand for regelrette kontrollerede undersøgelser og vil derfor heller ikke blive omtalt i dette afsnit, der beskæftiger sig med standardprotokoller for nyretransplantation og anvendelsen af indregistrerede lægemidler til brug ved induktion.

Hensigten med induktionsterapi er at opnå en hurtigt indsættende og kraftig immundæmpning på tidspunktet for antigen præsentation, dvs. på tidspunktet for transplantation. Hensigten er at reducere antallet af akutte rejektioner og samtidigt opnå mulighed for at kunne reducere doserne af medicaminae anvendt i vedligeholdelsesbehandlingen, så som calcineurin-hæmmere, *proliferative signal inhibitors*, antimetabolitter og steroider.

IL-2 antagonister blev introduceret i 1990'erne og omfattede oprindeligt såvel basiliximab som daclizumab. Sidstnævnte er dog senere udgået af produktion og på markedet findes aktuelt kun basiliximab. Fase 3 studierne der sammenlignende basiliximab med placebo er fra slut 1990'erne (3), (4) og man fandt her, at stoffet signifikant reducerede antallet af akutte rejektioner ca. 30 % uden at påvirke sikkerhedsprofilen. IL-2 antagonisternes effekt har siden været genstand for en Cochraneanalyse oprindeligt publiceret i 2004 og senest opdateret i 2010 (5). Analysen omfattede i alt 71 studier med 10.500 deltagere. I 32 af disse studier blev sammenligningen gjort overfor placebo (5.854 deltagere) og i 24 af disse hvor endepunktet kunne opgøres fandtes en 1 års RR på 0,75 i forhold til grafttab eller død med fungerende graft, men ingen forskelle udover 1 år. I 14 studier fandtes en RR for biopsiverificeret akut rejektion på 0,72 inden for 1 år og i 13 studier en RR for CMV infektion på 0,81. Yderligere fandtes i 8 studier en RR for tidlig malignitet, dvs. inden for 6 måneder på 0,36. Sammenfattende bekræfter denne Cochraneanalyse fundene i de oprindelige registreringsstudier og lignende resultat er også fremkommet i en metaanalyse fra 2003 (6).

Lymfocytdeleterende terapi til induktion har været anvendt siden 1968, hvor Minnesota ALG blev udviklet og distribueret. Historisk set har flere sådanne stoffer været i anvendelse i Danmark, herunder ATGAM og OKT-3, men aktuelt er kun ATG registreret for anvendelse som induktionsterapi ved nyretransplantation. Undersøgelser af lymfocytdeleterende induktionsterapi sammenlignet med placebo er relativt sparsomme og dateres tilbage til perioden fra ca. 1985 til midt 90'erne, hvor blandt andet en metaanalyse (7) påpegede en RR for grafttab på 0.66 inden for 2 år efter transplantationen. Effekten er dog vanskelig at vurdere med baggrund i den moderne vedligeholdelsesterapi. En række studier har sammenlignet IL-2 antagonist med ATG og en sammenfatning af dette er publiceret i den tidligere omtalte metaanalyse fra 2010 (5).

Analysen omhandler i alt 18 studier med 1.844 patienter, hvor der ikke fandtes forskel i grafttab på noget tidspunkt eller klinisk diagnosticeret akut rejektion, men dog en fordel for lymfocytdeleterende terapi i forhold til biopsiverificeret rejektion i 4 af studierne med RR på 1.30, men samtidigt en øgning i cancersygdomme på 75 % i 7 studier. Patienter behandlet med ATG udviste yderligere signifikant flere febrile episoder, cytokin release syndrom og andre bivirkninger herunder leucopeni. Et randomiseret studie omhandlende patienter med høj immunologisk risiko for rejektion har også været foretaget, hvor thymoglobulin er sammenlignet med basiliximab (8), (9). Studiet viste signifikant lavere risiko for akut rejektion (15,5 % vs. 25,5 %) hos patienter behandlet med ATG, men ingen forskel i patient eller graft-overlevelse i op til 5 år. Studiet påviste ingen forskelle i cancerudvikling, men dog samlet set en højere frekvens af infektionssygdomme hos patienter behandlet med ATG.

**Delkonklusion:** RADS anbefaler brug af induktionsterapi. På basis af ovenstående gennemgang anbefales anvendelse af IL-2 antagonist som førstevalgs induktionsterapi ved nyretransplantation til patienter med normal immunologisk risiko. Til patienter med øget immunologisk risiko kan anvendelse af anti-thymocytglobulin overvejes.

### **Vedligeholdelsesbehandling**

Calcineurinhæmmere (CNI) har været anvendt siden midten af 1980'erne med eklatant effekt på graftoverlevelsen trods udtalt nefrotoxicitet. Stofferne anvendes både til børn og voksne. Der er to stoffer i denne gruppe – ciclosporin (CsA) og tacrolimus (Tac). Der er længere erfaring med CsA (fra midt-80'erne) i forhold til Tac (fra midt-90'erne). CsA findes i dag i microemulsions-formulering, der i forhold til oprindelig formulering har vist mere stabil farmakokinetik. Der findes adskillige sammenlignende studier af CsA over Tac, de fleste af kortere varighed, betydeligt færre op til 5 års varighed, og der findes ingen langtidsundersøgelser (dvs. indtil grafttab) (10), (11).

Stofferne har hver deres bivirkningsprofil med unikke bivirkninger, men også fælles bivirkninger. Den mest slående umiddelbare kliniske bivirkning er ca. 50 % øget risiko for diabetes mellitus ved brug af Tac vs. CsA (12), (11), (13). Forskelle i bivirkningsprofil er ofte baggrunden for skift af CNI (14),(15).

Samtlige studier viser signifikant 30-50 % færre tilfælde med akutte rejektioner ved brug af Tac end for CsA, og delvist pga. dette, ofte også lidt bedre nyrefunktion i observationsperioden (10), (16), (12), (17),(18), (19). Det er uvist, om dette resulterer i længere graftoverlevelse, da der ikke foreligger relevante langtidsstudier (dvs. til tidspunkt hvor >50 % af grafterne er tabt), men på mellemlangt sigt 4-6 år, er graftoverlevelsen signifikant bedre for Tac 81-95 % vs. 60-80 %. Ved behandling af 100 patienter med Tac i stedet for CsA undgås 12 rejektioner, 2 grafttab, men 5 udvikler diabetes mellitus (20).



Tac findes i flere formuleringer; kapsler/tabletter til en- hhv. to-gangs dosering i døgnet, samt granulat til opløsning mhp. to-gangs dosering. Ved anvendelse af en-gangs formuleringen vil der være en lidt mere jævn plasma-koncentration af Tac, ligesom adherence til behandlingen er lidt bedre end for to-gangs formuleringen (21). Der er ingen signifikant forskel i nyrefunktionen i de publicerede studier, ligesom der ikke foreligger studier, der beskriver forskelle i graft-overlevelsen (22), (23-25).

Der er ingen dokumentation for ændrede farmakokinetik af granulatet i forhold til kapsler til to-gangs dosering(26).

**Delkonklusion:** RADS anbefaler at vedligeholdelsesbehandling med Tac er førstevalg ved *de novo* nyretransplantation. De forskellige Tac-formuleringer skønnes ligeværdige. CsA kan anvendes hos patienter, som oplever uacceptable bivirkninger af Tac.

### **Proliferative Signal Inhibitorer**

Proliferative signal inhibitorer (PSI) virker gennem hæmning af mTOR-receptoren ("mammalian target of rapamycin"). Herved hæmmes celleproliferation og T-lymfocyt aktivering i forbindelse med organtransplantation. Der er registreret to PSI i Danmark, sirolimus og everolimus.

Anvendelse af PSI er blevet undersøgt med forskellige studiedesigns samt med varierende formål: Der foreligger således studier, hvor PSI er blevet sammenlignet med calcineurinhæmmere (CNI), dels head-to-head, dels ved varierende doser af PSI eller CNI, samt studier, hvor PSI er sammenlignet med antimetabolitter. Der foreligger flest studier på sirolimus. Ved head-to-head sammenligninger mellem CNI og PSI er der ikke fundet forskel i nyrefunktion, akut rejektion og patient- og graft-overlevelse (27),(28),(29), (30),(31),(32).

Enkelte studier har vist en lille forskel til fordel for PSI på de nævnte parametre, men for nyligt er et studie af Flechner et al (33) afbrudt pga. øget forekomst af biopsiverificerede rejektioner i PSI-gruppen. I enkelte studier (34), (35) har man efter initial behandling med CsA senere i forløbet foretaget skift til PSI-behandling. Der blev ikke fundet forskel i patient- og graft-overlevelse. Nyre-funktionen var bedre ved PSI-behandling, mens resultaterne vedr. akut rejektion var divergerende. En række studier har undersøgt effekten af PSI + CsA med senere minimering/ophør med CsA. Samlet set findes en bedre nyrefunktion blandt patienter, der ophører med CsA eller reduceres i CsA-behandling, mens der er divergerende resultater vedr. patient- og graft-overlevelse og akut rejektion (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) og (44).

Ved sammenligning mellem PSI og antimetabolitter blev der i et Cochrane review fra 2006 (30) konkluderet, at behandling med PSI reducerede hyppighed af akut rejektion og CMV-infektion. Data herfra samt nyere data (45), (28) har dog ikke givet et éntydigt billede vedr. patient- og graftoverlevelse.

Set på tværs af tilgængelige studier findes der ikke éntydige resultater ved andre parametre som hypertension, delayed graft function, malignitet og kronisk allograftnefropati (46), (41),(38), (47), (48), (31), (39), (29), (49). Det er et generelt fund, at PSI medfører højere lipid-værdier og større marvsuppression (27), (36), (37), (40), (50). Dette medfører, at der i langt de fleste studier er fundet større frekvens af præparatskift hos patienter behandlet med PSI (51), (34), (43), (48), (31), (52), (53), (35), (32). Samlet set synes PSI at have en fordel i forhold til nyrefunktion per se, men en øget forekomst af hyperlipidæmi, marvsuppression og patientoplevede bivirkninger. Der foreligger ikke data vedr. længerevarende patient- og graftoverlevelse.



**Delkonklusion:** På basis af ovenstående gennemgang anbefaler RADS anvendelse af calcineurinhæmmere (tacrolimus jf. ovenstående anbefaling) som førstevalg ved *de novo* nyretransplantation, men at proliferative signal inhibitors indgår som behandlingsmulighed i situationer, hvor det er hensigtsmæssigt at reducere anvendelsen af calcineurinhæmmere i *efter-forløbet* af nyretransplantation.

### Antimetabolitter

#### Mycophenolatmofetil (MMF) eller azathioprin (AZA):

Et randomiseret studie med enten AZA eller MMF kombineret med ciclosporin Neoral til 336 *de novo* nyretransplanterede patienter viste ingen forskel i antal rejektioner, grafttab eller bivirkninger (54). 5 års follow-up i MYSS-studiet viste uændret ingen signifikant forskel i grafttab, sene rejektioner og mortalitet samt bevaret ens GFR (55). Delkonklusioner har i disse studier anbefalet anvendelse af AZA i forhold til MMF grundet stor prisforskel. Tidlige registreringsstudier med bl.a. godkendelse af MMF fandt en tendens til færre rejektioner, men generelt blev der anvendt forskellige formuleringer af CsA og doseringer af de øvrige immunosuppressiva (56), (57).

Flere randomiserede studier har vist færre rejektioner ved MMF i forhold til AZA (56), (58), (59). Langtidsdata viser ingen sikker forskel i graft- og patient overlevelse, nyrefunktion, cancerincidens eller sikkerhedsprofil (60).

Et review konkluderer, at der er en signifikant reduceret risiko for akut rejektion hos patienter der modtager MMF, sammenlignet med patienter der modtager placebo eller AZA (61).

**Delkonklusion:** RADS anbefaler, at MMF anvendes som førstevalg ved *de novo* nyretransplantation frem for AZA.

#### Mycophenolat mofetil versus mycophenolsyre

Mycophenolat er en reversibel hæmmer af inosine monophosphate dehydrogenase i purin (guanine) syntesen, som er nødvendig for proliferation af T- og B celler.

Mycophenolat findes i to formuleringer henholdsvis mycophenolat mofetil (MMF) og et enteric coated mycophenolat-natriumsalt (EC-MS). Et randomiseret 12 måneders studie med 423 *de novo* nyretransplanterede patienter med sammenligning af MMF og EC-MS viste ingen forskel i rejektioner (24,3 vs 22,5 %), graft- og patientoverlevelse, malignitet eller infektioner(62). Cross-over forsøg og RCT bekræftede ens outcome resultater, herunder at gastrointestinale bivirkningsprofil og tolerabilitet var ens for de 2 præparater (63), (64), (65), (66), (67).

**Delkonklusion:** Den samlede erfaring og evidens for brugen af mycophenolatmofetil ved nyretransplantation vurderes at være tungere end for mycophenolsyre. RADS anbefaler, at såvel enteric coated mycophenolat-natriumsalt som mycophenolatmofetil kan anvendes ved *de novo* nyretransplantation.

### Steroid

Anvendelsen af steroid i vedligeholdelsesbehandling ved *de novo* nyretransplantation inkl. reduktion af dosis/ophør af behandling <3 mdr. efter transplantation beror i lighed med forholdene ved induktionsbehandlingen på historisk tradition. Risikoen for langtidsbivirkninger i form af hypertension, hyperlipidæmi og osteoporose, samt hos børn endvidere væksthæmning, har dog ført til kliniske studier med det formål at undersøge sikkerheden af og effekten ved at udelade eller minimere brugen af steroid. Der foreligger både studier, der viser større tendens til rejektion ved udeladelse eller tidlig seponering af steroid (68), (69), (70), (71), (72), og studier der ikke kan demonstrere forskel i rejektionsfrekvens (73), (74), (17,75), (76). Det generelle fund er dog, at studierne ikke viser forskel på graft- og patientoverlevelse eller nyrefunktion (77), (78), (79), (17), (74), (75), (80), (70), (81), (76).

Et generelt problem ved vurdering af de forskellige studier, er den utilstrækkelige beskrivelse af patienternes immunologiske risiko. Det er derfor uklart om steroidfri/steroidbesparende behandling vil medføre ulemper i de kortsigtede behandlingsresultater, men fordele i forhold til

langsigtede behandlingsresultater. Særligt hos patienter med lav immunologisk risiko og børn kan steroidfri/steroidbesparende behandling overvejes.

**Delkonklusion:** På basis af ovenstående gennemgang anbefaler RADS, at anvendelsen af steroid må bero på lokal beslutning evt. med specifik vurdering af patienter med lav immunologisk risiko og børn.

### **Belatacept**

Rejektion omfatter en række komplicerede immunologiske processer. Centralt i disse er antigen præsensation og stimulation af T-lymfocytter gennem T-celle receptoren også kaldet signal 1. Imidlertid er stimulation af T-celle receptoren ikke nok til at udvirke et immunologisk respons, tværtimod har dyreundersøgelser peget på, at dette i sig selv medfører T-celle anergi. Fuldt klonalt respons af T-celler kræver samtidig stimulation af en række andre T-celle receptorer sammenfattet i begrebet det co-stimulatoriske respons, eller signal 2. Blokade af dette co-stimulatoriske respons har derfor været genstand for intens forskning med henblik på udvikling af blokerende lægemidler. Dette udviklingsarbejde har resulteret i det biologiske lægemiddel belatacept, der er indregistreret til vedligeholdelsesbehandling efter nyretransplantation. Stoffet har i kliniske studier været anvendt som erstatning for calcineurinhæmmere (CNI) for at undgå disse stoffers toksicitet herunder nefrotoksicitet. Belatacept er et biologisk lægemiddel og skal indgives intravenøst en gang hver 4. uge som vedligeholdelsesterapi. I de publicerede protokoller er stoffet i vedligeholdelsesbehandlingen givet i kombination med mycophenolat og oftest steroid efter.

Det første fase 2 studie med belatacept blev publiceret i 2005 med senere opfølgning af 5 års resultater publiceret i 2010 (82), (83) og der er siden igangsat fase 3 studier ved *de novo* transplantation med levende donor eller standard kriterie afdøde donorer (84), (85) samt studie af transplantation med afdøde "extended criteria" donorer (86), (87).

I disse studierne er belatacept testet mod CsA og der blev samtidigt anvendt induktion med såvel methyl-prednisolon og basiliximab og vedligeholdelse med steroid og mycophenolat til alle patienter. I såvel 1 som 3 årsopfølgelsen sås sammenlignelige patient og graftoverlevelser, men en højere glomerulær filtrationshastighed hos grupperne af patienter behandlet med belatacept. Der var dog i BENEFIT studiet en højere forekomst af akut rejektion i belatacept-gruppen (84) og dalværdierne for CsA bedømt ud fra en subgruppe-analyse har formodentligt været høje, noget der ikke kan udelukkes at have påvirket udfaldet (88). Der blev i disse studier bemærket en øget forekomst af post transplantatorisk lymfoproliferativ sygdom (PTLD) i gruppen behandlet med belatacept, der dog fortrinsvist var forekommende hos EBV naive patienter. Efterfølgende er EBV naivitet eller ukendt EBV serostatus indført som en kontraindikation ved brug af belatacept.

Der er yderligere publiceret et studie omfattende i alt 99 patienter, der alle fik induktion med ATG/methylprednisolon og efterfølgende blev randomiseret til belatacept+MMF, belatacept+sirolimus eller Tac+MMF, dvs alle regimer var steroidfrie bortset fra i induktionsperioden (89). 1 års data viste sammenlignelige graft- og patientoverlevelser mellem grupperne, men 8-10 ml/min højere eGFR i de to CNI frie grupper.

Sammenfattende synes det foreliggende at pege på, at belatacept anvendt ved *de novo* nyretransplantation som erstatning for CNI formodentligt resulterer i højere glomerulær filtrationshastighed sammenlignet med CNI baseret protokol, men i de foreliggende studier er der ikke påvist øget graft- eller patientoverlevelse. Yderligere bør belatacept ikke anvendes til EBV naive patienter.

**Delkonklusion:** RADS finder ikke, at der på nuværende tidspunkt, er evidens nok til at vedligeholdelsesbehandling med belatacept kan anbefales som førstevalg ved *de novo* nyretransplantation. Belatacept kan overvejes som alternativ, hvor brug af CNI ikke er hensigtsmæssigt.

### **Akutte rejektioner**

Akutte rejektioner optræder hyppigst inden for det første år efter nyretransplantationen. Rejektioner optræder hyppigst hos de immunologisk komplicerede patienter, og betragteligt sjældnere hos de "simple" patienter. 10-20 % af alle nyretransplantationer oplever klinisk betydende rejektion.

Der findes to hovedtyper af rejektion. Langt den hyppigste medieres af det cellulære immunsystem, ca. 5 % af alle rejektioner medieres af det humorale immunsystem. Rejektioner med kombineret mekanisme ses også. Behandlingen af rejektioner hviler på et vist empirisk grundlag, specielt de relativt sjældne rejektioner forårsaget af det humorale immunsystem.

Hovedbehandlingen i rejektion forårsaget af det cellulære immunsystem er øget immunosuppression primært med steroid, for at undgå bivirkninger ved det mere potente ATG (infektioner og cancer). Ved ca. 10 % af almindelige rejektioner er steroid ikke tilstrækkeligt, hvorfor der suppleres med ATG (eller "off label" anvendes sjældent basiliximab) (1). Det skal bemærkes, at steroid-resistente rejektioner ses hyppigere, hvis standardbehandlingen indeholder CsA frem for Tac.

Ved akutte cellulære rejektioner hos patienter behandlet med CsA, kan risikoen for fornyet rejektion reduceres signifikant ved skift til Tac (90), (91).

Behandlingen af humorale afstødninger (92) er baseret på fjernelse af de udløsende antistoffer med forsøg på medikamentelt at hæmme produktionen/effekten og maskinelt fjerne allerede eksisterende antistoffer samt bremse den skadelige effekt af antistofferne ved brug af steroid. Der er endnu ikke sikker videnskabelig dokumentation for effekten af medikamentel hæmning af de udløsende antistoffer med rituximab og intravenøs immunglobulin (IVIG).

Parallelt med udviklingen af farmaka, enten med virkning direkte på immunsystemet eller cellulære mekanismer der er udløst af immunsystemet, vil man i ekstreme situationer være nødt til at anvende disse farmaka "off-label", baseret på viden om de patogenetiske mekanismer man mistænker som udløsende årsag(er). I skivende stund, kan man fx. blive tvunget til at forsøge at anvende eculizumab for at hæmme komplementsystemet som formodes at have en helt central plads i rejektionsprocesserne, og bortezomib er forsøgt anvendt til antistofmedierede rejektioner.

Denne "off-label" brug af eksisterede og kommende farmaka er selvsagt (endnu) ikke videnskabeligt funderet.

### **6.2 Værdier og præferencer**

RADS vægter lokal erfaring højt i form af genkendelige standardprotokoller for respektive transplantationsformer, således også for at nedsætte kompleksiteten i valg af immunosuppressiv behandling. Herunder vurderes bivirkningerne at være afgørende for valg af, hvilken behandlingsprotokol den nytransplanterede pt. skal tildeles.

### **6.3 Compliance/convenience**

A.O. Doesch et al (93) har sammenlignet adherence niveauet hos stabile HTx patienter 8 måneder efter skift fra konventionel behandling med Tac eller CsA (to daglige doseringer) til Tac depotformulering (en daglig dosering). Efter 8 måneder rapporteres om forbedret adherence (self-reporting) hos 41 (56,9 %) af 72 patienter, mens adherence var forringet hos 4 patienter.

ADMIRAD studiet (94) er et RCT, der sammenligner adherence hos 219 nyretransplanterede patienter i behandling med hhv. Prograf (to daglige doseringer) og Advagraf (en daglig dosering). Studiet viser signifikant bedre adherence hos patienter i Advagraf regimet sammenlignet med Prograf regimet.

FU vurderer, at depotformulering af CNI kan bidrage til forbedret adherence, men finder det ikke bevist, at depotformuleringen generelt vil være at foretrække for transplanterede patienter, da adherence typisk vil afhænge af multiple faktorer.

### **6.4 Håndtering af lægemidlerne**

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS FU konkluderer, at der blandt de sidestillede lægemidler ikke er håndteringsmæssige faktorer, som er afgørende for valg af lægemiddel. I det følgende er fremhævet aspekter, der af patientsikkerhedsmæssige hensyn kræver særlig opmærksomhed.

#### **Cytostatika**

Enkelte af lægemidlerne omfattet af denne vejledning er cytostatika. Der henvises til Arbejdstilsynets vejledning D.2.12, som beskriver, hvorledes arbejde med disse lægemidler kan foregå på en forsvarlig måde.

#### **Parenterale lægemidler**

De parenterale lægemidler er alle potentielt forbundet med risiko for dispenseringsfejl, idet ingen er "klar til brug". Flere af lægemidlerne kræver brug af særligt teknisk udstyr, hvilket fordrer yderligere opmærksomhed for at undgå fejl. Ud fra et patientsikkerhedsmæssigt synspunkt vil få trin i dispenseringsprocessen og få eller ingen krav til særligt teknisk udstyr være at foretrække. FU vurderer dog ikke, at disse faktorer er afgørende for valg af lægemiddel, idet de parenterale lægemidler vil håndteres af faglært personale på sygehusene.

#### **Perorale lægemidler**

Flere af de orale lægemidler, bør opbevares i den originale pakning og/eller blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt. Kravene til opbevaring begrænser muligheden for at anvende doseringsæske. Dette er særligt uheldigt, for transplanterede patienter, som ofte vil være i livslang behandling med et stort antal lægemidler og hvor en doseringsæske kan være et værktøj til bedre adherence. FU opfordrer producenterne til at søge en løsning herpå.

For everolimus, sirolimus og tacrolimus er biotilgængeligheden påvirket af samtidig fødeindtagelse, og lægemidlerne anbefales derfor indtaget konsekvent før, sammen med eller efter mad for at mindske variabiliteten.

Det er væsentligt, at der er passende perorale lægemiddelformer tilgængelige, der er enkle at klargøre, dosere og administrere i hjemmet. Dette forhold er særligt afgørende i behandlingen af børn, hvor de traditionelle faste lægemiddelformer ofte ikke er anvendelige.

Det skal være muligt at fortsætte den immunosuppressive behandling under perioder, hvor indtag af almindelig tabletter ikke er muligt, f.eks. under en indlæggelse. Derfor er der behov for, at lægemiddelstoffer, der anvendes i vedligeholdelsesbehandlingen, også findes i lægemiddelformer, der kan administreres i.v. eller via sonde.

### **Forveksling**

Dansk Patient Sikkerheds Database (DPSD) indeholder rapporter om utilsigtede hændelser, der beskriver forvekslinger af immunosuppressiva. I flere af disse tilfælde er der sket forveksling mellem forskellige perorale lægemiddelformer af Tac (Advagraf/Prograf) samt mycophenolsyre (cellcept/ Myfortic). I et enkelt tilfælde er organafstødning beskrevet som konsekvens af forvekslingen.

RADS er bekymret for om hyppige præparatskift kan øge risikoen for forvekslinger og/eller fører til nedsat adherence hos patienterne. For flere af lægemidlerne er der tale om livslang behandling, hvor adherence er afgørende for at undgå behandlingssvigt. Der er ikke evidens for, at generisk substitution hos polyfarmaci patienter generelt nedsætter adherence (95). DPSD indeholder dog rapporter om utilsigtede hændelser, hvor transplanterede patienter undlod at indtage medicin eller indtog dobbelt dosis som følge af at være skiftet til et synonymt lægemiddel med nyt navn.

Det er vigtigt, at der er opmærksomhed på, at forvekslingsfejl og nedsat adherence kan få fatale følger for de transplanterede patienter. Derfor skal der udvises stor omhu ved håndtering af disse lægemidler, og evt. præparatskift skal ledsages af omhyggelig information til patienterne.

RADS opfordrer producenterne til at navngive lægemidlerne ved de generiske navne for at mindske forvirring i forbindelse med synonymsubstitution og dermed nedsætte risikoen for medicineringsfejl.

### **Generisk substitution**

Calcineurinhæmmerne ciclosporin og tacrolimus er kendetegnet ved snævre terapeutiske intervaller, som kræver rutinemæssig monitorering af blodprøver for at sikre korrekt plasmakoncentrationen af lægemidlet.

For begge CNI gælder, at generisk substitution ikke er mulig (perorale præparater) jf. Sundhedsstyrelsens dokument af 8. juli 2011 "Generisk substitution for orale lægemidler indeholdende ciclosporin eller tacrolimus", og patienterne bør fastholdes på et generisk præparat og én lægemiddelform. Skift mellem forskellige orale formuleringer eller generiske præparater skal foretages med forsigtighed og under monitorering af blodværdier.

Ved præparatskift som følge af EU-udbud skal klinikken håndtere flere ikke-substituerbare generika. Denne situation øger risikoen for forvekslinger og kræver, at der udvises særlig opmærksomhed ved ordination, administration og udlevering for at undgå fejl. Forvekslingsfejl vil kunne få alvorlige konsekvenser for de berørte patienter, herunder i værste tilfælde behandlingssvigt og afstødning af organ.

RADS henstiller til, at der ved planlægning af EU-udbud tages hensyn til de ressourcemæssige og patientsikkerhedsmæssige konsekvenser, der er forbundet med præparatskifte inden for immunosuppressiva og anbefaler, at EU-udbud fremover laves med længst mulig aftaleperiode.

### **6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Med baggrund i ovenstående vil RADS anbefale, at der til almindelige *de novo* nyretransplantationer uden øget immunologisk risiko anvendes;

*Til induktion:* Primært anvendes basiliximab evt. i kombination med steroid. Sekundært kan ATG anvendes.

*Til vedligeholdelsesbehandling:* Primært anbefales et regime bestående af Tac i kombination med MMF el. EC-MS. Steroid kan anvendes efter lokal tradition. Såfremt forholdene tilsiger det, kan Tac erstattes med CsA og MMF/EC-MS erstattes med AZA.

*Til rejektionsbehandling:* Til de almindelige cellulære rejektioner anvendes primært steroid. Ved manglende eller utilstrækkelig effekt anvendes anti-thymocytglobulin. Til behandling af antistofmedieret rejektion er der ingen vægtig videnskabelig dokumentation, der kan danne baggrund for en behandlingsalgoritme – traditionelt anvendes plasmaferese i kombination med steroid. "Off-label" brug af immunmodulerende lægemidler kan i visse tilfælde anvendes i forbindelse med terapieresistent rejektionsbehandling.

	<b>Tx Nyre - induktion</b>	<b>Tx Nyre – vedligeholdelse</b>
<b>Anbefales</b>	Basiliximab	Tacrolimus konventionel <b>eller</b> tacrolimus slow-release i kombination med mycophenolatmofetil <b>eller</b> mycophenolat-natriumsalt samt steroid efter lokal tradition
<b>Kan overvejes (ikke 1. valg)</b>	Anti-thymocytglobulin	Ciclosporin Sirolimus <b>eller</b> Everolimus Belatacept Azathioprin

## **7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation**

Af de i afsnit 4 anførte lægemiddelstoffer har RADS sidestillet følgende formuleringer af mycophenolat og tacrolimus:

<b>Antimetabolitter</b>	Dosis pr. døgn	Sammenligningsvolumen
Mycophenolatmofetil	1000 mg x 2	2000 mg
Mycophenolat-natriumsalt	720 mg x 2	1440 mg

<b>Tacrolimus</b>	Dosis pr. døgn	Sammenligningsvolumen
Tacrolimus konventionel	5 mg	5 mg
Tacrolimus slow-release depot <b>kapsler</b>	1* x 5 mg	5 mg
Tacrolimus slow-release depot <b>tabletter</b>	0,7** x 5 mg	3,5 mg

\*Konverteringsfaktor fra konventionel 1:1 (mg/mg) jf. produktresumé Advagraf

\*\*Konverteringsfaktor fra konventionel 1: 0,7 (mg/mg) jf. produktresumé Envarsus

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS konklusioner vedr. lægemidlerne implementeres i lægemiddelrekommandationen, således at konkrete lægemidler og produkter (handelsnavn) placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af ovenstående sammenligningsgrundlag og de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Ovenstående angivelse af ligestillede doser er til brug for udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen, og er således ikke en doseringsvejledning til klinisk brug.



### **8 Kriterier for igangsætning af behandling**

Når patienten kaldes til operationsgangen initieres immunsuppression. Dog vil man i tilfælde af levende donor typisk påbegynde immunsuppressionen nogle dage før selve transplantationen. Ved immunologisk kompliceret transplantationer påbegyndes behandlingen ikke sjældent 2-4 uger før forventet nyretransplantation med levende donor.

### **9 Monitorering af effekten (immunsuppression)**

Der findes ingen målemetode, der pålideligt kan måle den totale immunsuppression i den enkelte patient, hvorfor medicinjustering ved tegn til over- eller underimmunsuppression er erfaringsbaseret.

Monitorering af immunsuppression kan kun monitoreres indirekte gennem følgende mål:

- Koncentration af CNI (Tac, CsA) og PSI (sirolimus og everolimus) i blod
- Tilbøjelighed til infektion eller afstødning
- Monitorering af medikamentelle bivirkninger

Bemærk, at lægemiddelkoncentrationerne kan variere på grund af individuelle hensyn, som tilbøjelighed til infektioner (lav koncentration), gentagne akutte afstødninger (høj koncentration), bivirkninger/cancer (lav koncentration).

Sædvanlig nedre grænse for immunsuppressiv behandling med CNI og PSI, afhænger af alle ovennævnte forhold, samt "tid siden transplantationen" evt. i kombination med måling af donorspecifikke antistoffer og andre immunologiske forhold.

Udover måling af CNI og PSI, kan man også måle koncentration af mycophenolsyre. Måling af mycophenolsyre koncentration anvendes ikke rutinemæssigt, men typisk ved mistanke om manglende absorption/effekt (=recidiverende rejektioner).

Generelt søges altid anvendt lavest mulige dosering, både af hensyn til compliance som af hensyn til bivirkninger.

### **10 Kriterier for skift af behandling**

For praktiske formål sker der kun skift i præparater ved bivirkninger: Eksempelvis kan udvikling af cancer medføre skift fra CNI til PSI. Øget hårvækst el. gingival hyperplasi kan initiere skift fra CsA til Tac, mens hårtab el. abdominalsmerter kan medføre skift fra Tac til CsA. Ved graviditetsønske hos kvindelige recipienter vil man af hensyn til teratogenisiteten skifte fra MMF/EC-MS til Aza.

### **11 Kriterier for seponering af behandling**

Nedenstående gælder kun for patienter der kun er nyretransplanterede, dvs. det gælder ikke for patienter, der er transplanterede med yderligere et/flere organ(er) udover nyren.



Den immunosuppressive behandling gives så længe patienterne har fungerende nyregraft. Ved ophør af graftfunktion vil man hos patienter, der ikke skal retransplanteres inden for "kortere" tid, ofte hurtigt udtrappe al immunosuppressiv behandling. For at opretholde udskillelse af vand, er der tradition for, at man opretholder et lavdosis immunosuppressivt regime hos nyretransplanterede patienter, der påbegynder dialysebehandling. Når vand-udskillelsen (=urinproduktionen) ophører, seponeres behandlingen, dog med mulig undtagelse af patienter, der skal retransplanteres.

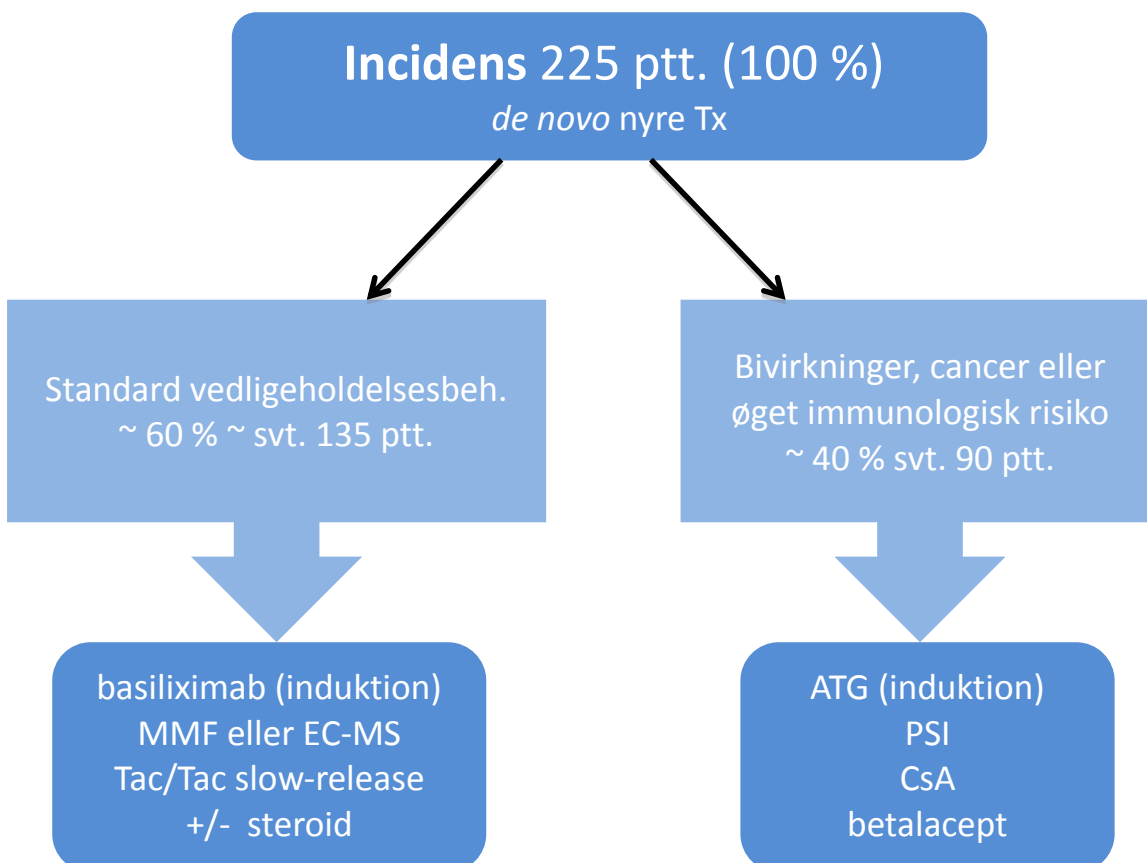
Hos patienter der behandles med kemoterapi som led i cancerbehandling, er det ikke sjældent at immunosuppressionen reduceres eller helt ophører.

## **12 Algoritme**

Der henvises til afsnit 6.5.

## **13 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Flowdiagrammet illustrerer, hvor stor en andel af de *de novo* transplanterede patienter, RADS vurderer der pr. år vil kunne behandles ved en standardbehandling versus ikke-standardbehandling.



**14 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet**

Det anbefales, at der sker en ny vurdering, når der foreligger resultater, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, og når relevante nye stoffer er godkendt.

## **15 Referencer**

- (1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
- (2) Tyden G, Genberg H, Tollemar J, Ekberg H, Persson NH, Tufveson G, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation* 2009 15 May; 87:1325-1329.
- (3) Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997 Oct 25;350(9086):1193-1198.
- (4) Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999 Jan 27;67(2):276-284.
- (5) Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD003897. doi(1):CD003897.
- (6) Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003 Apr 12;326:789.
- (7) Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997 Nov;8(11):1771-1777.
- (8) Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006 Nov 9;355:1967-177.
- (9) Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med* 2008 Oct 16;359(16):1736-1738.
- (10) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007 Dec 20;357:2562-275.
- (11) Kramer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005 May;20:968-73. Epub 2005 Mar 1.
- (12) Lee YJ, Kim B, Lee JE, Kim YG, Kim DJ, Kim SJ, et al. Randomized trial of cyclosporine and tacrolimus therapy with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation: 5-year follow-up. *Transpl Int* 2010 Feb;23:147-54.

- (13) Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003 Jun 27;75:2048-253.
- (14) Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003 May;18:i7-11.
- (15) Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2005 Jan;5:87-95.
- (16) Filler G, Webb NJ, Milford DV, Watson AR, Gellermann J, Tyden G, et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant* 2005 Aug;9:498-503.
- (17) Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005 Apr 15;79:807-14.
- (18) Gonwa T, Mendez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 2003 Apr 27;75:1213-120.
- (19) Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. *Nephrology (Carlton)* 2009 Dec;14(8):758-763.
- (20) Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005 Oct 8;331:810.
- (21) Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013 Jan 27;95:333-40.
- (22) Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13:760-9.
- (23) Kramer BK, Charpentier B, Backman L, Silva Jr HT, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: A randomized phase III study. *American Journal of Transplantation* 2010 December;10:2632-2643.
- (24) Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, 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 Dec; 14(12):2796-2806.

- (25) Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. *Am J Transplant* 2013 Mar;13(3):760-769.
- (26) Takahara S, Miki T, Hatori M, Kokado Y, Wang J, Okuyama A. A comparative study of FK506 granules and capsules in renal transplant recipients. *Transpl Int* 1998;11(3):181-185.
- (27) Favi E, Spagnoletti G, Salerno MP, Pedroso JA, Romagnoli J, Citterio F. 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 July/August;27:E359-E367.
- (28) Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int* 2011 Apr;79:897-907.
- (29) Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, Modlin CS, Mastroianni B, Savas K, 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 Apr 15;83:883-92.
- (30) Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. 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 May 15;81:1234-148.
- (31) Buchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H, et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7:2522-31. Epub 2007 Sep 14.
- (32) Lebranchu Y, Snanoudj R, Toupance O, Weestel PF, Ligny HD, Buchler M, et al. Five-year results of a randomized trial comparing De Novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: The Spiesser study. *American Journal of Transplantation* 2012 July;12:1801-1810.
- (33) Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2013 May 27;95:1233-41.
- (34) Guba M, Pratschke J, Hugo C, Kramer BK, Nohr-Westphal C, Brockmann J, et al. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. *Transplantation* 2010 Jul 27;90:175-83.
- (35) Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *American Journal of Transplantation* 2012 June;12:1528-1540.
- (36) Baboolal K. A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration-controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2003 Apr 27;75:1404-148.

- (37) Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, Mota A, Claesson K, Ruiz JC, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 2003 Jul 27;76:364-70.
- (38) Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 2005 Jan;18:22-8.
- (39) Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Grandaliano G, Battaglia M, et al. Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation* 2003 Apr 15;75:998-1003.
- (40) Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, et al. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004 Mar;15:809-17.
- (41) Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA. Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant.* 2005 Jul;5:1748-156.
- (42) Russ G, Segoloni G, Oberbauer R, Legendre C, Mota A, Eris J, et al. Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. *Transplantation* 2005 Nov 15;80:1204-111.
- (43) Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005 Jul 27;80:244-52.
- (44) Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: A three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004 15 Nov;78:1332-1340.
- (45) Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, Winoto J, Remuzzi G, Leventhal J, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6:1617-123.
- (46) Grinyo JM, Campistol JM, Paul J, Garcia-Martinez J, Morales JM, Prats D, et al. Pilot randomized study of early tacrolimus withdrawal from a regimen with sirolimus plus tacrolimus in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004 August;4:1308-1314.
- (47) Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2013 May 27;95:1233-41.
- (48) Mendez R, Gonwa T, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S. A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation* 2005 Aug 15;80:303-39.

- (49) Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant*. 2006 Mar;6:514-22.
- (50) Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 2006 Mar 27;81:845-52.
- (51) Glotz D, Charpentier B, Abramovicz D, Lang P, Rostaing L, Rife G, et al. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2010 Jun 27;89:1511-7.
- (52) Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011 Sep;22:1758-68.
- (53) Heilman RL, Younan K, Wadei HM, Mai ML, Reddy KS, Chakkera HA, et al. Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal. *Transplantation* 2011 Oct 15;92:767-73.
- (54) Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004 Aug 7-13;364:503-12.
- (55) Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jun;18(6):1973-1985.
- (56) Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995 Aug 15;60(3):225-232.
- (57) Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000 Jun 15;69(11):2405-2409.
- (58) A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996 Apr 15;61(7):1029-1037.
- (59) Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009 Mar 27;87(6):785-794.
- (60) Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, Chadban SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: A 15-year follow-up of a randomized trial. *Transplantation* 2012 27 Jul;94:152-158.
- (61) Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005 Oct 15;80:S191-200.



- (62) Salvadori M, Holzer H, De Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-Coated Mycophenolate Sodium is Therapeutically Equivalent to Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. *American Journal of Transplantation* 2004 February;4:231-236.
- (63) Budde K, Glander P, Kramer BK, Fischer W, Hoffmann U, Bauer S, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes. *Transplantation* 2007 Feb 27;83(4):417-424.
- (64) Budde K, Knoll G, Curtis J, Chan L, Pohanka E, Gentil M, et al. Long-term safety and efficacy after conversion of maintenance renal transplant recipients from mycophenolate mofetil (MMF) to enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPA, myfortic). *Clin Nephrol* 2006 August;66:103-111.
- (65) Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: A meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2006 December;82:1413-1418.
- (66) Salvadori M, Holzer H, Civati G, Sollinger H, Lien B, Tomlanovich S, et al. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS; myfortic) is safe in kidney transplant patients. *Clin Nephrol* 2006 August;66:112-119.
- (67) Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, Moore R, D'Souza R, Riad H, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transplant Int* 2009 August;22:821-830.
- (68) Gaber AO, Moore LW, Alloway RR, Woodle ES, Pirsch J, Shihab F, et al. Acute rejection characteristics from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of early corticosteroid withdrawal. *Transplantation* 2013 Feb 27;95:573-9.
- (69) Vitko S, Klinger M, Salmela K, Wlodarczyk Z, Tyden G, Senatorski G, et al. Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil-in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas study. *Transplantation* 2005 Dec 27;80:1734-141.
- (70) Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A Meta-analysis. *Transplantation* 2010 January;89:1-14.
- (71) Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008 Oct;248(4):564-577.
- (72) Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J, et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 Feb;8(2):307-316.

(73) Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Jul;6:1666-172.

(74) Wlodarczyk Z, Walaszewski J, Perner F, Vitko S, Ostrowski M, Bachleda P, et al. Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation: a comparison of two tacrolimus-based regimens. *Transpl Int* 2005 Feb;18:157-62.

(75) Pascual J, van Hooff JP, Salmela K, Lang P, Rigotti P, Budde K. 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 Jul 15;82:55-61.

(76) Thierry A, Mourad G, Buchler M, Kamar N, Villemain F, Heng AE, et al. Steroid avoidance with early intensified dosing of enteric-coated mycophenolate sodium: a randomized multicentre trial in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Sep;27:3651-9.

(77) Kumar MS, Xiao SG, Fyfe B, Sierka D, Heifets M, Moritz MJ, et al. Steroid avoidance in renal transplantation using basiliximab induction, cyclosporine-based immunosuppression and protocol biopsies. *Clin Transplant* 2005 Feb;19:61-9.

(78) Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, Khan SM, Fyfe B, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transplantation* 2006 Mar 27;81:832-89.

(79) Laftavi MR, Stephan R, Stefanick B, Kohli R, Dagher F, Applegate M, et al. Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. *Surgery* 2005 Mar;137:364-71.

(80) Cantarovich D, Rostaing L, Kamar N, Saint-Hillier Y, Ducloux D, Mourad G, et al. Corticosteroid avoidance in adult kidney transplant recipients under rabbit anti-T-lymphocyte globulin, mycophenolate mofetil and delayed cyclosporine microemulsion introduction. *Transpl Int* 2010 Mar 1;23:313-24.

(81) Kramer BK, Klinger M, Vitko S, Glyda M, Midtvedt K, Stefoni S, et al. Tacrolimus-based, steroid-free regimens in renal transplantation: 3-year follow-up of the ATLAS trial. *Transplantation* 2012 Sep 15;94:492-48.

(82) Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005 Aug 25;353:770-81.

(83) Vincenti F, Blancho G, Durrbach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010 Sep;21:1587-96.

(84) Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010 Mar;10(3):535-546.

- (85) Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012 Jan;12:210-7.
- (86) Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010 Mar;10:547-57.
- (87) Pestana JOM, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: A phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *American Journal of Transplantation* 2012 March;12:630-639.
- (88) Rostaing L, Neumayer HH, Reyes-Acevedo R, Bresnahan B, Florman S, Vitko S, et al. Belatacept-versus cyclosporine-based immunosuppression in renal transplant recipients with pre-existing diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Nov;6(11):2696-2704.
- (89) Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle ES, Marder BA, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011 Jan;11:66-76.
- (90) Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, Scantlebury VP, Rhandhawa P, Carrieri G, et al. FK506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 1994 Mar 27;57(6):860-865.
- (91) Briggs D, Dudley C, Pattison J, Pfeffer P, Salmela K, Rowe P, et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2003 Jun 27;75:2058-263.
- (92) Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation* 2012 Oct 27;94:775-83.
- (93) Doesch AO, Mueller S, Akyol C, Erbel C, Frankenstein L, Ruhparwar A, et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug Des Devel Ther* 2013 Oct 21;7:1253-1258.
- (94) Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: A randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013 27 Jan;95:333-340.
- (95) Olesen C, Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 Oct;22(10):1093-1098.

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand, Søren Schwartz Sørensen</b>, Professor, Overlæge, dr. med., Dansk transplantationsselskab/Region Hovedstaden</p> <p><b>Næstformand, Bendt Nielsen</b>, Overlæge, dr. med. Inviteret af formanden</p> <p><b>Ilse Christiansen</b>, Speciale- og uddannelsesansvarlig overlæge, Dr. Med., PKL, MLP, Region Nordjylland</p> <p><b>Hans Eiskjær</b>, Overlæge, dr. med., Region Midtjylland</p> <p><b>Claus Bistrup</b>, Overlæge, ph.d, Region Syddanmark</p> <p><b>Michael Munch</b> Overlæge Region Sjælland</p> <p><b>Troels Korshøj Bergmann</b>, Læge, ph.d, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Tania Truelshøj</b>, Klinisk Farmaceut, Cand.pharm., Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Jannik Helweg-Larsen</b>, Overlæge, dr. med., Dansk Infektionsmedicinsk Selskab</p> <p><b>Marianne Ifversen</b>, Overlæge, ph.d, Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Niels Smedegaard Andersen</b>, Overlæge, dr. med, ph.d, Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Finn Gustafsson</b>, Overlæge, Dansk Transplantationsselskab, hjertetransplantation</p> <p><b>Martin Iversen</b>, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, lungetransplantation</p> <p><b>Allan Rasmussen</b>, Overlæge, dr. med., Dansk Transplantationsselskab, levertransplantation</p> <p><b>Stinne Kvist</b>, Ledende overlæge, ph.d., MPA, Inviteret af formanden</p> <p><b>Luit Penninga</b>, 1.reservelæge Inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

#### Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Oktober 2014	1.vurdering
1.1	September 2015	Tilføjelse af et tacrolimus slow-release – depottablet baseret på EMA godkendelse og markedsføring af Envarsus. Opdatering af dok. nr. 170564