

Immunsuppressjon

Effekt, bivirkninger og monitorering

Karsten Midtvedt

Immunsuppressiva

24/7

For mye;

Infeksjon
Cancer
Bivirkninger



For lite;

Avstøtning
Graft tap
DSA utvikling

FINNE
BALANSEN

For å hjelpe oss bruker vi TDM

Therapeutic Drug Monitoring

Immunsuppressiva

1. Kalsineurinhemmere (CNI)

Ciklosporin A (Sandimmun Neoral[®])

Takrolimus (Prograf[®], Advagraf[®])

2. Glukokortikoider

Metylprednisolon (Solu-Medrol[®])

Prednisolon[®]

3. Proliferasjonshemmere

Mykofenolsyre

Mykofenolat mofetil (CellCept[®])

Mykofenolat natrium (Myfortic[®])

mTOR-hemmere/PSI

Sirolimus (Rapamune[®])

Everolimus (Certican[®])

Azatioprin (Imurel[®])

4. Co-stimulasjonsblokkade

Belatacept
Nulojix[®]

5. Immunglobuliner

IL-2 reseptor antistoff

Basiliximab (Simulect[®])

T-celle antistoff

Thymoglobulin (ATG[®])

B-celle antistoff

Rituximab (MabThera[®])

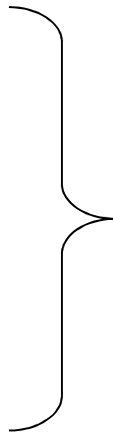
IVIg (polyvalent humant immunglobulin)

Kiovig[®]

Effekt

Bivirkning

Monitorering



Immunsuppressiva

ATG

= Thymoglobulin®

Prednisolon

CellCept®

= mycofenolat mofetil = MMF

Prograf®

= Tacrolimus = Tac

ATG = Thymoglobulin®

INDUKSJON til alle pankreas tx (+/- samtidig nyre) og ved 1. gangs øycelle.

Polyklonalt CD3 T-celle antistoff

Gis i.v. – teller CD3 positive T-celler i 10 dager

Brukes også ved reaksjon (avstøtning)

Etter reaksjonsbehandling med ATG

OBS - Opportunistiske infeksjoner

(CMV, EBV, BK, Candida, Aspergillus, Pneumocystis)

Ta blodprøver – PCR - regelmessig

Vedlikeholdsbehandlingene

Prednisolon

CellCept®

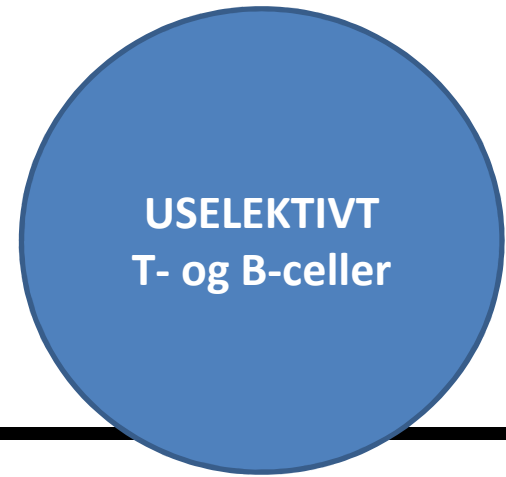
Prograf®

Immunsuppressiva

1. Glukokortikoider

Metylprednisolon (Solu-Medrol®)

Prednisolon®



Minst selektive – virker på T og B-celler, makrofager, granulocytter, monocytter

Når ikke proteinbundet – lipofilt

- går over celle membraner – binder seg til cytoplasmatiske reseptorer +/-

I lymfocytter – 2 transkripsjonsfaktorer

Activator protein -1 (AP-1) →

Nuclear factor - κB

”blokkere” IL-2 produksjon



IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, γ -IFN, CD 40 ligand, α -TNF

Steroider – Pankreas

Steroider - SoluMedrol i.v. Dag 0: 250 mg (perop)

Dag 1-14: Prednisolon 20 mg x 1 p.o.

Dag 15-28: Prednisolon 15 mg x 1 p.o.

Dag 29-60: Prednisolon 10 mg x 1 p.o.

Dag 61- 180: Prednisolon 7,5 mg x 1 p.o.

Dag 181 - : Prednisolon 5 mg x 1 p.o.

Pasienter som IKKE har hatt reaksjon!

Monitorering; Nei

Bivirkninger ; JA!!!!

Immunsuppressiva

SELEKTIVT
T- og B-celler

2. Proliferasjonshemmere - antimetabolitter

Mykofenolsyre -Mykofenolat mofetil (CellCept®)-Mykofenolat natrium (Myfortic®)

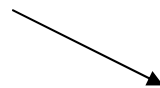
Antimetabolitter – inhiberer DNA og RNA produksjon

MMF- er et prodrug for mycophenolic acid (MPA)

Selektiv, nonkomp., reversibel inhibitor av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH)

Inhiberer nysyntese av guanosinnukleotide uten å inkorp i DNA

Proliferasjon av T-og B celler er avhengig av nysyntese av puriner



Andre celletyper kan bruke "hjelpebaner"/andre synteseveier
MMF har derfor en sterkere cytotoxisk
effekt på lymfocytter enn på andre cellerekker

CellCept[®] = mykofenolatmofetil = MMF

Doseres morgen og kveld –like doser

Cellcept Dag 0 + 1: 1g x 2 i.v (første dose perop).

Fra Dag 2 : 1g x 2 p.o.

Dose-endringer kun ved bivirkninger/infeksjon

Mykofenolat; bivirkninger

- Gastrointestinale
 - Magesmerter
 - Diaré
 - Luft
- Leukopeni, trombopeni, anemi

Ingen forskjell på CellCept og Myfortic!

Mykofenolat og monitorering (plasmamålinger)

- Hjelpemiddel ved mistanke om bivirkninger
- Hjelpemiddel ved mistanke om terapivikt
- Hjelpemiddel ved ønske om endring av IS
- Hjelpemiddel tidlig etter Tx

- Mål (tid etter tx 3-6 mndr)
 - **C0 \geq 1.9 mg/l** gir AUC over 30 hos 80% på Prograf
 - AUC hvis avgjørende for effekt: 30-60

AUC = areal under kurven



Analyseoversikt

Immunsuppresjon: protokoller

Kalkulatorer: mykofenolat-AUC, målt GFR, Marevan-CYP...

IMMUNSUPPRESSIVA

Takrolimus

Ciklosporin

Mykofenolat

Everolimus

Sirolimus

6-TGN og meMP

6-TGN and me-MP [English]

Infliksimab

FARMAKOGENETIKK

Om farmakogenetikk

Analysepakker -genanalyser

TPMT

NYHETER

[view more posts](#)

August 20, 2014

Metotreksat -ny analysemetode

Vi legger om til en ny analysemetode for metotreksat, den blir tatt i bruk mandag 1.september 2014. Kortversjonen er at [...]

Målt GFR (joheksol): ny rekvisisjon

Vi har en ny rekvisisjon for målt GFR (glomerulusfiltrasjonsrate), dvs "nyrefunksjon". Rekvisisjonen kan lastes ned her, eller ved at man [...]

Flere analyser i venstremenyen!

For å få full oversikt over analysene våre, må man skrolle nedover venstremenyen. Vi arbeider også med en mer komplett [...]

Flukonazol -ny analyse for prosjekt

For flukonazol er det ikke etablert terapeutisk konsentrasjonsområde eller andre retningslinjer for TDM. Dette blir undersøkt nærmere i en studie [...]

Ny rekvisisjon for farmakogenetikk

En ny rekvisisjon for de

INNLOGGING

[Log in](#)

EVENTS



Analyseoversikt

Immunsuppresjon: protokoller

Kalkulatorer: mykofenolat-AUC, målt GFR, Marevan-CYP...

IMMUNSUPPRESSIVA

Takrolimus

Ciklosporin

Mykofenolat

Everolimus

Sirolimus

6-TGN og meMP

6-TGN and me-MP [English]

Infliksimab

FARMAKOGENETIKK

Om farmakogenetikk

Analysepakker -genanalyser

TPMT

DPYD

CYP2B6

CYP2C19

CYP2C9

CYP2D6

Mykofenolat-AUC

Utregning av "forkortet AUC" for mykofenolat, base doseintervall. Som forklart under Mykofenolat-analyse med klinisk effekt og bivirkninger.

NB: Begrensninger og premisser for utregningen er

**MMF kons. ved null, 1/2 og 2 timer
Ikke ved generica /Myfortic®**

Mykofenolat-AUC 'forkortet'						
"ID"	Barn/ voksen B/V	Ciklo- sporin J/N	MPA C0 mg/L	MPA C0.5 mg/L	MPA C2 mg/L	Beregnet AUC [mgxhrs/L]
eks 1	V	N	2,0	12,0	10,0	54,2
eks 2	B	J				18,6
eks 3	B	J				18,6

Update

Reset

Submit

Print

(Dersom kalkulatoren ikke kommer opp som et lite regneark, kan det hende din pc mangler Adobe Flash. Klikk her for [installering av Adobe Flash](#) hvis du vil gjøre det nå.)

Premisser for utregningen:

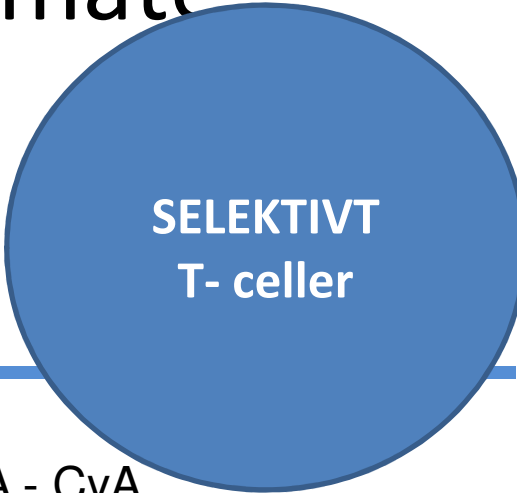
- Utregningen er basert på data fra studier med mykofenolatmofetil (CellCept), se referanser nederst. Siden plasmaprofilen er noe forskjellig for mykofenolsyre (Myfortic), er det ikke gitt at utregningen er gyldig når det er mykofenolsyre som brukes. [Data for mykofenolsyre vil også bli tatt inn når det foreligger dokumentasjon].
- Korrelasjonen mellom de tre målingene og AUC er basert på de faste tidspunktene, som angitt. Det vil si nullprøve før dose samt prøver tatt henholdsvis 0,5 og 2 timer etter doseinntak. Spesielt for de to

Immunsuppressiva - virkemåte

3. Kalsineurinhemmere (CNI)

Takrolimus (Prograf[®], Advagraf[®])

Ciklosporin A (Sandimmun Neoral[®])



SELEKTIVT
T-celler

T-celle selektivt

Binder seg til intracellulære immunophilins

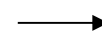
- cyclophilin A - CyA

- FK-binding protein 12 - Tac



Binder seg til

calsineurin



Det blir da innaktivt

Prograf - tacrolimus

Trough/C0

10-12 første 8 uker

6-10 på lang sikt

C0 (trough) verdien gjenspeiler AUC

Se på både Tac og MMF – ”**SUMMEN**” av immunsuppresjon!!!!

Prograf[®] - Tacrolimus

Doseres morgen og kveld –like doser

Mengde bestemmes etter plasmakonsentrasjon – trough/C0

Bivirkninger

- NEFROTOXISK
- Hypertensjon
- Hyperlipidemi
- Nevrologisk; tremor
- Håravfall
- Smerter (CIPS)
- Diabetes mellitus (PTDM)

Prograf[®] - Tacrolimus

Doseres morgen og kveld –like doser

Mengde bestemmes etter plasmakonsentrasjon – trough/C0

Bivirkninger

- NEFROTOXISK
- Hypertensjon
- Hyperlipidemi
- Nevrologisk; tremor
- Håravfall
- Smerter (CIPS)
- Diabetes mellitus (PTDM)

Vedlikeholdsbehandlingen

Prednisolon **Uselektivt** (T+B)

CellCept[®] **T + B-celler**

Prograf[®] **T-celler**

«Summen» som er viktig!

Take home message

- Ikke la T- og B-cellene lure deg!
- Monitorer Tac ofte – husk se på/vurder svaret!
- Ikke underimmunsupprimer
- Oppretthold 3 medikamenter
- Ved spørsmål –

RING RH!!!!!!!!!!!!

