

Követőkészítmények alkalmazásának lehetőségei a transzplantáció immunszuppresszív terápiájában

Rempert Ádám dr.¹ ■ Dankó Dávid² ■ Gerlei Zsuzsa dr.³
Czebe Krisztina dr.⁴ ■ Kiss István dr.^{5, 6}

¹Szent Imre Kórház, Nefrológia-Hypertonia Profil, Budapest

²Corvinus Egyetem, Gazdálkodástudományi Kar, Vezetéstudományi Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

⁴Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

⁶Dél-budai Nefrológiai Központ, Braun Avitum I. Sz. Dialízisközpont, Budapest

A szervátültetés hosszú távú eredményességének a megfelelő immunszuppresszív kezelés az alapja. A leggyakrabban alkalmazott cyclosporin és tacrolimus egyaránt a szűk terápiás ablakú készítmények közé tartozik és követőkészítményekkel történő helyettesítésük társadalombiztosítási költségcsökkenéshez csak akkor vezet, ha ezek használata azonos klinikai eredményeket biztosít. A szakirodalomban még nem jelentek meg ezt alátámasztó adatok, viszont a nem orvosi döntésen alapuló készítményváltás során fellépő szövődmények irodalma óvatosságra int. A szerzők elemzésükben a tacrolimus nem szakmai szempontok mentén végzett helyettesítése kapcsán mutatják be a lehetséges orvosi komplikációkat és ezek költségszámítása alapján a remélt megtakarításokkal azonos nagyságrendű kiadásokat. Részletezik továbbá a gyermek transzplantáltakhoz, a cyclosporin és a tacrolimus gyógyszer-interakcióihoz és a gyógyszer-szervszint és betegellenőrzés ellátási terhéhez kötődő problémákat. A szerzők véleménye szerint az európai transzplantációs társaság szakmai irányelve megfelelő és biztonságos szakmai keretet ad a követőkészítmények alkalmazásával elérhető társadalombiztosítási megtakarítás számára a szervátültetésben. Orv. Hetil., 2012, 153, 1341–1349.

Kulcsszavak: transzplantáció, immunszuppresszió, generikum, cyclosporin, tacrolimus, társadalombiztosítási költségek

Special considerations in generic substitution of immunosuppressive drugs in transplantation

Long-term success in solid organ transplantation strongly depends on the optimal use of maintenance immunosuppressive treatment. Cyclosporin and tacrolimus are the most frequently administered immunosuppressants and they are designed to narrow therapeutic index drugs. The substitution of the branded formulation by their generic counterparts may lead to economic benefit only if equivalent clinical outcomes can be achieved. There is no published evidence to date on the guarantee of their long-term therapeutic equivalence and cases of therapeutic failures have been reported due to inadvertent drug conversion. The disadvantageous clinical consequences of a non medical, mechanistic forced switch from the original to generic formulation of tacrolimus and the estimated loss of the payer's presumed savings are presented in a kidney transplant recipient population. Special problems related to pediatric patients, drug interactions with concurrent medications and the burden of additional therapeutic drug monitoring and follow up visits are also discussed. The authors are convinced that the implementation of the European Society of Organ Transplantation guidelines on generic substitution may provide a safe way for patients and healthcare payers. Orv. Hetil., 2012, 153, 1341–1349.

Keywords: transplantation, immunosuppression, generic, cyclosporin, tacrolimus, healthcare costs

(Beérkezett: 2012. június 5.; elfogadva: 2012. június 28.)

Rövidítések

ATG = antithymocita-globulin; AUC = (area under the curve) plazmaszint-idő görbe alatti terület; C_0 = mélyszint; C_{max} = csúskoncentráció; C_2 = kétórás vérszint; CDD = critical dose drugs; CMV = cytomegalovírus; CNi = kalcineurin-inhibitor; eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ESOT = European Society of Organ Transplantation; FDA = US Food and Drug Administration; HBCs = homogén betegségsoportok; HLA = humán leukocita-antigén; NTI = (narrow therapeutic index) szűk terápiás ablakú; QALY = quality adjusted life years

A XX. század második felében az orvostudomány egyik interdiszciplináris sikertörténete a szerv- és szövetátültetés rutineljárásá válása volt. A transzplantátum elfogadását lehetővé tevő tolerancia kialakítása a recipiensben azonban még a jövő nagy kihívása, az eddig elért eredmények a modern immunuszuppresszív terápiának köszönhetőek. A haemopoeticus őssejt-transzplantációt követően egy biztonságos időtartam elteltével az immunuszuppresszió elhagyható, míg az úgynevezett „szolid szervtranszplantációt” – idetartozik a vese, máj, hasnyálmirigy, szív és tüdő, illetve ezek együttes kombinációi – követően a transzplantáltak mindig tartósan immunuszuppresszióra szorulnak. A fejlett országokban a viszonylag költségesebb készítmények biztosítása a vitális indikációjú szerveknél a társadalmi szolidaritásra épülő egészségpolitika velejárója, míg a veseátültetés kapcsán – hazai körülmények között is – a dialíziskezeléshez viszonyítva kifejezetten gazdaságos megoldás [1, 2].

Az egészségügyre fordítható források korlátozottsága miatt sok fejlett országban alkalmazott ésszerű megoldás az egyes terápiák költségének mérséklése a követő (generikus és biológiailag hasonló) készítmények preferálásával. A szabadalmi védettség lejártát követően egy követőkészítmény egyszerűsített törzskönyvezése és piacra kerülése az innovatív referenciakészítménnyel való biológiai egyenértékűség bizonyításán alapul, a részletes klinikai vizsgálatok mellőzésével. A követőkészítmények az eredeti készítményhez viszonyítva lényegesen kisebb befektetést igényelnek, ami az alacsony piaci árban is kifejeződik. Megjelenésük lehetővé teszi egy-egy hatóanyag olcsóbb elérhetőségét a betegek számára a korábbiakhoz viszonyítva alacsonyabb egészségbiztosítói közkiadás mellett, és ezzel forrásokat szabadítanak fel újabb eredeti készítmények támogatására.

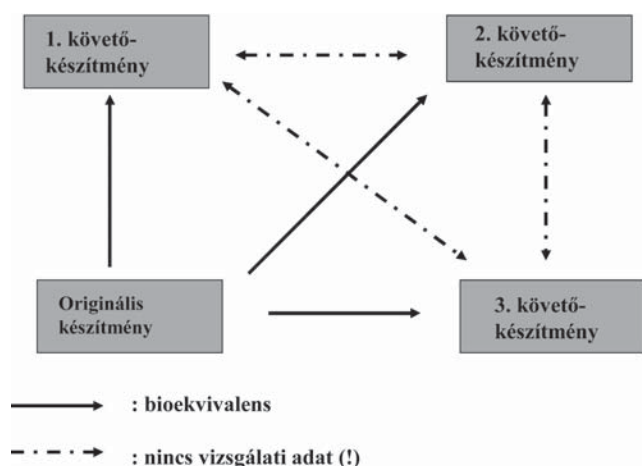
Nem minden készítmény esetében lehetséges azonban a fenti egyszerűsített törzskönyvezési eljárás, idetartoznak a fehérje- vagy polipeptid-készítmények biológiailag hasonló követőmolekulái – a részleteket illetően kiváló hazai irodalom áll rendelkezésre [3, 4] –, és újabb vitatottá vált ez az úgynevezett szűk terápiás ablakú (narrow therapeutic index, NTI) gyógyszereknél is [5]. A transzplantációs immunuszuppresszió készítményeinek

jelentős része idesorolható, ezért érdekes lehet annak az elemzése, hogy problémamentes-e ezek helyettesítése követőkészítményekkel gazdasági adminisztratív alapon vagy mind szakmai, mind pedig egészség-gazdaságtani szempontból célszerűbb ezt tervezett, megfelelő szakmai protokollok szerint végezni. A rendelkezésre álló irodalom, továbbá a hazai klinikai gyakorlat alapján reális számítás készíthető egy kényszerű helyettesítés közgazdasági vonzataira. Ennek bemutatása előtt célszerű azonban a probléma elméleti hátterének és az eddig köztapasztalatoknak az összefoglalása.

A szűk terápiás ablakú készítmények helyettesíthetősége, tapasztalatok a transzplantációs medicinában

Az irodalom gyakran használja a „critical dose drugs, CDD” kifejezést is: mivel ebbe minden NTI-készítmény beletartozik és csak ez utóbbiakkal foglalkozunk, ezért eltekintünk a CDD részletes ismertetésétől [5]. Az NTI-készítményekre jellemző, hogy kis plazmaszintváltozás a hatás elvesztéséhez vagy jelentős toxicitáshoz vezethet, és az a szer sorolható be NTI-készítményként, amelynek a minimum (medián) toxikus és a minimum (medián) terápiás plazmaszinthányadosa 2-nél kisebb. Gyakorlatilag világszerte a kémiai eredetű gyógyszerek esetében a bioekvivalencia feltétele, hogy a plazmaszint-idő görbe alatti terület (area under the curve, AUC), valamint a csúskoncentráció (C_{max}) esetében a vizsgált készítményre, valamint a referenciagyógyszerre vonatkozó átlagértékek hányadosa 90%-os valószínűséggel a 80–125% közötti elfogadhatósági intervallumba essen. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) elfogadta az NTI-hatóanyagok speciális kezelésének szükségességét, és a bioekvivalencia igazolásához a szokásosnál szigorúbb követelményeket fogalmazott meg: az NTI-hatóanyagok esetében az elfogadhatósági intervallum – változatlan 90%-os konfidenciaszint mellett – 90% és 111% közé szűkül [6]. Lényegében hasonló szabályozás van érvényben Kanadában és Ausztráliában. Egyre fokozódó szakmai kritikát kiváltva egyedül az FDA nem tesz ebben különbséget, noha az NTI-kategóriát elfogadja [7, 8, 9]. A szigorúbb bioekvivalencia-feltételek teljesítése esetén is kockázatos maradhat azonban a szűk terápiás ablakú gyógyszerek – különösen a követőkészítmények – egymás közötti automatikus helyettesíthetősége (1. ábra).

Komoly bizonytalansági tényezőnek számít, hogy amíg a hagyományos bioekvivalencia-vizsgálatok a vizsgálati gyógyszerrel egészséges önkénteseken történnek, a referenciakészítmény alkalmazására és a kívánt terápiás szint beállítására például a szervátültetés terén a gyógyszerek metabolizmusát alapvetően befolyásoló, változó súlyosságú vese- és májkárosodás mellett kerül sor; továbbá gyermekekben, amelyekre az innovatív készítmények



1. ábra A követőkészítmények egymással történő helyettesítésének problémája a bioekvivalencia szempontjából

ményt is külön kellett vizsgálni. A neurológiai betegek, a szervátültetettek, illetve a tumoros megbetegedésekben szenvedők kezelésében egyaránt jellemző az adjuváns terápiák sokfélesége, sőt előfordulhat több, külön-külön is szűk terápiás ablakú, sokszor egymással is kölcsönhatásban álló hatóanyag párhuzamos alkalmazása. A szűk terápiás ablaknak megfelelően elengedhetetlen az adott gyógyszer(ek) vérszintjének folyamatos monitorozása.

Ismert problematikus terület az antiepileptikumok egy részének az automatikus helyettesíthetősége. Bár az irodalom megosztott arra vonatkozóan, hogy a gyógyszerek közötti váltás vagy csak a gyógyszerek pótlása és ismételt kiváltása mutat kapcsolatot a sürgősségi ellátást igénylő komplikációkkal, nem kérdéses, hogy ezek gyakorisága összefügghet a betegek terápiahűségével, amelyet a márkanévek közötti gyakori váltás negatívan befolyásolhat [10, 11]. Ebből kiindulva például az Egyesült Királyságon belül a generikumok általános használatának támogatása mellett sem javasolják az NTI-hatóanyagú antiepileptikumok terén a már beállított készítményből rendelkezésre álló különböző kereskedelmi márkák közötti további váltogatást [12].

A transzplantációs immunszuppresszió meghatározó készítményei, a kalcineurininhibitorok (cyclosporin, tacrolimus) és a proliferációszignál-gátlók (sirolimus, everolimus) egyértelműen a szűk terápiás ablakú gyógyszerek közé tartoznak, míg vitatott, hogy idesorolható-e a mikofenolátkészítmények. Nem NTI-készítmény az azathioprin és a kortikoszteroid.

A területen először a cyclosporin követőkészítményei jelentek meg, az FDA gyakorlatának megfelelő törzskönyvezési eljárással. A cyclosporin optimális terápiás beállítása az innovatív készítménnyel is nehéz és körülményes, a rendkívül nagy intra- és interindividuais biológiai elérhetőségen belüli eltéréseknek köszönhetően. A gyógyszer expozíciója függ a szervátültetéstől

eltelt időtől, az életkortól, az etnicitástól, a társbetegségektől, a transzplantált szerv típusától, a táplálkozástól és más, a beteg számára szükséges gyógyszerekkel való kölcsönhatástól. A szuboptimális cyclosporinexpozíció akut és krónikus rejeckióhoz vezet, míg számos toxikus mellékhatása közül a szervátültetés eredményességére a nephrotoxicitás gyakorolja a legnagyobb hatást [13]. A cyclosporinkészítmények közötti váltás igazoltan befolyásolja az együtt adott, szintén immunszuppresszív NTI-készítmény sirolimus farmakokinetikáját [14].

A transzplantált és kezelt betegek számához viszonyítva igen csekély, 40–80 szelektált beteg bevonásával történtek prospektív vizsgálatok az innovatív és a követő cyclosporinkészítmények összehasonlítására fenntartó kezelés kapcsán vagy de novo transzplantált betegekben. Ezekben igen rövid, döntően három hónapnál is kisebb követési idő alatt nem mutattak ki szignifikáns eseményt [15, 16, 17]. A legnagyobb betegszámú vizsgálatban az 1:1 átváltást követő vérszintellenőrzés alapján a betegek 20%-a szorult dóziskorrekcióna [18]. Nem szelektált betegpopulációban (n = 188), de novo vesetranszplantáció során alkalmazott eredeti és követő cyclosporinkészítmény hatásosságának retrospektív analízise során a követőkészítményt kapott csoportban (n = 88) szignifikánsan magasabb volt az akut rejeckió, az akut rejeckió ismétlődése és az antitest-közvetített akut rejeckió gyakorisága [19]. Egy elemzés foglalkozott a de novo vesetranszplantált betegek költségeinek retrospektív összehasonlításával, itt az összköltség tekintetében nem járt előnnyel a követő cyclosporinkészítmény használata [20].

Az originális cyclosporin mikroemulziós formula helyettesíthetőségének érdekes vetülete lehet a nem 12 órás mélysínt (C_0), hanem a bevételt követő kétórás vérszint (a C_2 -érték, vesetranszplantált betegeknel ez normális abszorpció esetén a C_{max} -nak felel meg) szerint monitorozott és dozírozott betegek átváltása követőkészítményre. A C_2 -érték szerinti dozírozás a 2000-es évek elején terjedt el, és centrumonként változóan a betegek akár 70%-ában is használhatják [13]. Az EMA szabályozása szerint NTI-gyógyszereknél a C_{max} -értékre is érvényes a bioekvivalenciához szükséges szűkített intervallum, azonban ebből még nem következik, hogy a C_2 -érték követőkészítménnyel is hasonlóan szorosan korrelál a 12 órás expozícióval, és így azzal identikusan jó adagolást tesz lehetővé. Vesetranszplantált betegek fenntartó terápiájában egy vizsgálat során a követőkészítménnyel mért C_2 -érték szignifikánsan alacsonyabb volt az originálishoz viszonyítva, viszont jó korrelációt mutatott az expozícióval [21]. De novo betegekben C_2 -érték szerint adagolt követőkészítménnyel nem áll még rendelkezésre irodalom. Szívátültetett, stabil állapotú betegeken végzett vizsgálat során a 12 órás cyclosporinexpozícióval legjobban korreláló vérszintérték a vesetranszplantáltaktól eltérően az originális termék esetén a hatóanyag, a követő

készítmény esetén az 1,5 órás vérszintérték volt, rámutatva egyúttal a szervspecifikus különbségre még az originális termék alkalmazásánál is [22].

A másik kalcineurininhibitor készítmény, a tacrolimus védettsége a közelmúltban járt le, és a követő-készítményeivel szerzett tapasztalatokról néhány vizsgálat alapján már beszámoltak. A tacrolimus optimális terápiás beállítása során a cyclosporinével azonos problémákkal lehet szembesülni [13]. Több centrumban végzett, prospektív nyílt vizsgálatban stabil állapotú vese- és májtranszplantált betegeknek (n = 70) az FDA által befogadott követőkészítményre történő átállítás során a betegek 21%-ánál kellett vérszint alapján dóziskorrekción végrehajtani és négy betegnél jelentkezett olyan tünet (hányinger, szájszárazság, kiütés és látászavar), amelynek köszönhetően három beteget az eredeti készítményre kellett visszaállítani [23]. Egy centrumban tervezetten végzett, stabil vese- és májátültetettek tacrolimus követőkészítményre 1:1 dózisban történő átváltásának retrospektív elemzése során a betegek 43%-ánál volt szükség a tacrolimusmélyszint alapján a konverziót követően dóziskorrekción. A tacrolimusmélyszint-koncentráció/napi dózis hányados a követőkészítménnyel májtranszplantáltakban 15,9%-kal, vesetranszplantáltakban 11,9%-kal bizonyult alacsonyabbnak, a konverziót követően a tacrolimusmélyszint mindkét betegcsoport 30%-ában több mint 25%-ot csökkent. A szoros ellenőrzés és dóziskorrekciónak mellett akut rejección nem fordult elő [24].

Felnőtt vesetranszplantáltaknál beszámoltak követőkészítményre történt nem tervezett konverzió eredményeiről is, ahol ennek során 75 betegnél egy esetben fordult elő akut rejección [25]. Hasonló, nem tervezett konverzióról gyermek vesetranszplantáltakkal kapcsolatosan is jelent meg közlemény, itt az érintett négy gyermekből egynél lépett fel tartós vesefunkcióromlással járó akut rejección [26]. Egy vizsgálatban a követő immunszuppresszív készítményekre történő átállításról a betegek között transzplantációs koordinátorok részvételével végeztek felmérést, és a részt vevő 255 betegből 81 betegnél történt átállítás követőkészítményre úgy, hogy erről az érintett transzplantációs központok csak 31%-a tudott. A betegek 18%-a számolt be a konverziót követően panaszokról és 10%-uknál történt később dózismódosítás. A betegek részéről kisebb kiadással járó követőkészítmény szedését az alacsony szociodemográfiai státusúak támogatták [27]. Szív- és tüdőtranszplantáltak, illetve haemopoeticus őssejt-transzplantációban részesült betegek tacrolimus

követőkészítménnyel történt kezeléséről egyelőre nem áll rendelkezésre irodalom.

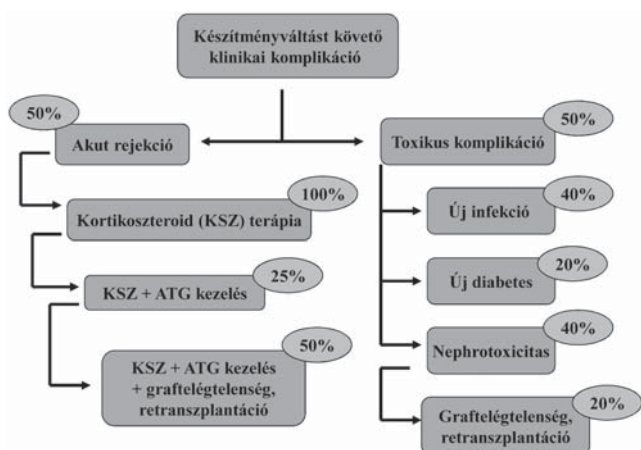
Referenciaárak a transzplantációs medicinában: a kényszerű helyettesítés lehetséges szakmai és pénzügyi kockázatai vesetranszplantált betegekben

A magyarországi gyógyszer-támogatási rendszer jelenleg a generikus penetráció ösztönzését célzó eszközök alkalmazása során ugyanazt a logikát alkalmazza a szűk terápiás ablakú készítményekre, mint az egyéb hatóanyagokra. A cyclosporin és a tacrolimus a hazai támogatási rendszerben indikációhoz kötött, kiemelt (100%) támogatással érhető el, azaz a szervtranszplantált betegek csak a dobozdíjat fizetik meg. Elvileg a cyclosporin- és a tacrolimuskészítmények – a fixcsoportképzésre vonatkozó jogszabályi feltételek teljesülése esetén – hatóanyag-alapú referenciaárak eljárási eljárás alá, a tacrolimus módosított, nyújtott hatásgörbéjű gyógyszerformája pedig elsősorban terápiás elvű referenciaárak alá vonhatók. Az irodalom és a fennálló klinikai tapasztalatok alapján reális pontosságú számítás készíthető annak vizsgálatára, hogy a szűk terápiás ablakú készítmények körében egy nem tervezett, kényszerű terápiaváltás milyen orvosi és egészség-gazdaságtani kérdéseket, kockázati tényezőket vet fel a transzplantációs medicinában. A referenciaárak speciális kérdéseit és a gazdasági számításokat összefoglaló közlemény tárgyalja [28].

A szakterület egyedi jellegére és fontosságára utal, hogy az EMA külön szakmai irányelvet dolgozott ki az immunszuppresszív készítmények klinikai vizsgálatainak a megtervezésére és kiértékelésére, a hatékonyság és biztonságosság elemzésére a szervátültetés területén [29]. Egy új immunszuppresszív készítmény gazdasági értékének meghatározására a vesetranszplantáció területén már rendelkezésre áll egy szakmai szempontok figyelembevételével kidolgozott stratégiai modell [30]. Ez elméleti szempontból alkalmazható egy követőkészítmény bevezetésének az elemzésére is, saját számításainkban a rendelkezésre álló hazai adatok erejéig ennek a modellnek a struktúráját követtük. Mindkét kalcineurininhibitor helyettesítése kapcsán alapvetően hasonló gondokkal lehet szembesülni – mivel a közelmúltban a transzplantációk többsége már tacrolimus-immunszuppresszióval történt, ezért a problémát az egyébként is összetettebb kérdéseket felvető tacroli-

1. táblázat | A dialíziskezelés költsége éves bontásban és a vesetranszplantáció költsége (Az Állami Számvevőszék 2010. évi felmérése alapján egy betegre, forintban)

	1. év dialízis	2. év dialízis	3. év dialízis	4. év Tx	Összesen
A dialíziskezelés és vesetranszplantáció költsége (egy betegre, Ft)	4 956 000	4 956 000	4 956 000	7 827 000	22 695 000



2. ábra | A lehetséges klinikai komplikációk becsült gyakorisága, amelyben a százalékos értékek a bekövetkezés valószínűségét mutatják a megelőző esemény tükrében

musszal a szervátültetettek legnagyobb hányadát adó vesetranszplantált betegek kezelése kapcsán mutatjuk be. A komplikációk kialakulásának gyakoriságához figyelembe vettük a korábban részletezett irodalmi adatokat, és teoretikusan úgy számoltunk, hogy egy kényszerű helyettesítés esetén a várható gyakoriság valamivel meghaladja a tervezett átállítások során előfordulókat.

Az immunosuppresszív terápia megváltoztatása során a problémákat elégtelen gyógyszer-expozíció esetén a rejekció kockázatának, túlzott expozíció esetén a tacrolimushoz köthető toxicitás esélyének növekedése okozza. Nem tervezetten végrehajtott, kényszerű helyettesítés esetén reális megközelítésű becslés alapján 1000 terápiaátállított vesetranszplantált beteg közül 50 főnél merülhet fel az alacsony gyógyszer-expozíció miatt az akut rejekció, illetve túlzott expozíció miatt a toxicitás fellépésének a kockázata, és további 50 betegnél várható szubjektív, a váltással összefüggő panasz jelentkezése. Ezt összességében a 2. ábra szemlélteti, amelyben a százalékos értékek a bekövetkezés valószínűségét mutatják a megelőző esemény tükrében.

Készítményváltásnál minden betegnél számolni kell az átállítás vizsgálati költségeivel, mivel az alkalmazási előíratnak megfelelően gyógyszervérszintet kell mérni az új dózisbeállítás ellenőrzése céljából. Alapvetően kétféle kimenettel számolhatunk: *a)* az átállítás során kétszeri vérszintméréssel az új gyógyszeres terápia megbízhatóan beállítható – ez az esetek 70%-ára becsülhető; *b)* 30%-ban az átállítás során a beteg szubjektív problémái, egyéni farmakokinetikai tulajdonságai, illetve az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszer-interakcióval járó terápiák miatt az új tacrolimusterápia legalább háromszori – jellemzően három-öt – vérszintméréssel állítható be. A hatályos vizsgálati szabályok, finanszírozási rendszer és pont/forint szorzó mellett az *a)* esetben mintegy 7000 forintos, a *b)* esetben átlagosan 13 000 forintos – készítményátállítás okozta – többletköltséggel lehet kalkulálnunk betegenként.

A gyógyszerelváltás kapcsán becsülhető, hogy milyen nagyságrendű járulékos ellátási költségeket generál az akut rejekció, illetve toxicitás adekvát kezelése. Az akut rejekció kezelésének vizsgálati és kezelési költségei egy betegre a bemutatott prognosztikai algoritmus (2. ábra) szerint megközelítve a következők:

Az akut rejekció első vonalbeli kezelése a kortikoszteroid-lökésterápia, amellyel minden ilyen szövődmény esetén számolhatunk. A kezelés jellemzően három-öt napig tart és hétnapos hospitalizációval jár, ennek költsége átlagosan 650 000 forint/beteg (HBCs-alapú finanszírozás alapján).

Szemben a transzplantációt közvetlenül követő korai akut rejekcióval, az úgynevezett „késői” akut rejekció viszonylag gyakran nem reagál vagy nem reagál kielégítően a kortikoszteroid-lökésterápiára. Ezekben az esetekben ATG (antithymocyt-globulin) adása indokolt, amely további két-három hetes kórházi kezeléssel jár. Az ATG alkalmazását követően a szakmai irányelveknek megfelelően hat-nyolc hétig cytomegalovírus- (CMV-) profilaxis szükséges. Egy beteg ATG-kezelésének költsége 1,1–1,8 millió forint közötti (a költség függ a beteg testsúlykilogramm-értékétől, így átlagosan 1,4 millió forintos költséggel számolhatunk), amelyhez további járulékos költségként hozzájárul betegenként az átlagosan 370 ezer forintos CMV-profilaxis is.

A kortikoszteroid-rezisztens késői akut rejekció irreverzibilis hányadának többletköltségét a beteg újbóli vesetranszplantációjának, illetve a transzplantációig terjedő dialízisnek – az 1. táblázatban részletezett – költségei adják. (Feltételezve, hogy minden beteg esélyes három év – az átlagos várakozási idő – után a negyedik évben a veseátültetésre.)

A toxikus gyógyszerhatás által generált többletköltséget a szövődmény kivizsgálásának, a generált társuló betegségek ellátásának, illetve a jellegzetes nephrotoxicitás fellépése miatt kialakuló vesegraft-elégtelenségnek a költsége adja. (Ez utóbbival a készítményváltáskor már jelentősen beszűkült funkciójú vesék esetében kell számolni.)

Toxicitás talaján fellépő szövődmény esetén számos vizsgálat (laboratóriumi vizsgálatok, mellkasröntgen, vese duplex ultrahangvizsgálata, izotóprenográfia és szükség esetén biopsziás szövettani vizsgálat) elvégzése lehet indokolt, ezek átlagos költsége 25–30 000 forintot tehet ki betegenként.

A toxicitás – túlzott immunosuppresszív hatás – következtében fellépő infekció kapcsán a beteg ellátásának várhatóan a fekvőbeteg-ellátás keretében kell történnie, amely betegenként átlagosan 650 000 forintos ellátási költséget (HBCs) jelenthet. Ritka, de előforduló szepszikus komplikáció esetén a beteg intenzív kórházi ellátást igényel, amelynek finanszírozása szintén a homogén betegcsoportok (HBCs) elvét követi, itt pótlólagos ellátási költséggel is kell kalkulálni. (Ezt jelen számításunk nem tartalmazza.)

2. táblázat | A gyógyszer váltáshoz kötődő többletköltségek részletezése (1000 vesetranszplantált betegre, forintban, további részleteket illetően a 28. irodalomra utalunk)

<i>Átállítás kalkulált költségeihez vezető okok</i>	<i>Költség</i>	<i>Összköltség</i>
Vérszintellenőrzés problémamentes átállítás esetén (átlagosan két mérés/fő)	4 467 636	
Vérszintellenőrzés problémákkal járó átállítás esetén (átlagosan négy mérés/fő)	3 829 402	
Vérszintellenőrzés a beteg szubjektív problémái miatt	319 117	
<i>Átállítás számított költségei összesen</i>	8 297 039	8 297 039
<i>Akut rejekció költségei</i>		
a) Kezelési költségek (kortikoszteroid, ATG, CMV-profilaxis)	36 515 392	
b) Graftvesztés és retranszplantáció költségei (három év dialízis kezelés és az ismételt vesetranszplantáció költsége)	76 478 731	
<i>Akut rejekció miatti többletköltségek összesen</i>	103 994 124	103 994 124
<i>Toxikus mellékhatások költségei</i>		
a) Infektív szövődmények költsége (ambuláns és fekvőbeteg-ellátás)	3 691 430	
b) Nephrotoxicitás ellátásának költsége	6 863 136	
c) Nephrotoxicitás miatti graftvesztés és retranszplantáció költségei (három év dialízis és a vesetranszplantáció költsége)	45 390 000	
<i>Toxikus mellékhatások miatti többletköltségek összesen</i>	55 218 293	55 218 293
<i>A gyógyszer váltás többletköltségei összesen</i>		167 509 455

3. táblázat | Szakmai problémák a CNI-készítmények kényszerű helyettesítése esetén

Kérdéses terület	Probléma
CNI + sirolimus vagy everolimus kombinált terápián lévő beteg	Két, egymással gyógyszer-interakcióban lévő NTI-készítmény kombinációja, terápiás vérszint-beállítási nehézségek, toxicitásnövekedés.
CNI-készítmények gyógyszer-interakciója más társbetegség miatt szükséges gyógyszerekkel	Terápiás vérszint-beállítási nehézségek, toxicitásnövekedés vagy hatékonyságsökkenés (például verapamil, diltiazem, carvedilol, flukonazol, itraconazol, voriconazol, carbamazepin, diphedan, rifampin stb.).
Gyermek transzplantáltak	Nincs követőkészítményekkel klinikai tapasztalat, gyermekekre az originális készítményeket külön törzkönyvezték. Jogilag aggályos lehet.
Tacrolimus elhúzódozó felszívódású, napi egyszer adott változata	Roszsabb eredmények a terápiahűség romlása miatt [35]. A friss irodalom szerint nem bizonyult biológiailag egyenértékűnek a klinikai gyakorlatban az eredeti tacrolimussal [36]. Nincs útmutatás az alkalmazási előiratban az átállításra, irodalmi adat sincs. Jogilag aggályos lehet.

A tacrolimusexpozícióval arányos toxicitásra jellemző a diabetes kialakulása. Hazai gyakorlati tapasztalatok alapján a betegek kétharmadában orális terápiával, egyharmada esetében inzulinterápiával szükséges számolni, amely a társadalombiztosítás részére további járulékos költségeket generál.

Jelentős járulékos költséget generálhat az a tény, hogy toxikus expozíció esetén a transzplantáltak egy részében a krónikus vesegrft-diszfunkció kapcsán már jelentősen beszűkült működésű vesék további károsodása az évenkénti vesegrftvesztés átlagosan 2%-os növekedéséhez vezethet. A nephrotoxicitás miatt vizsgált esetek 80%-ában továbbá fekvőbeteg-ellátással és szövettani vizsgálat végzésével kell kalkulálni, így a költségek (HBCs szerinti finanszírozás alapján) meghaladhatják a 600 000 forintot betegenként. További kockázat nephrotoxicitás esetén, hogy a tacrolimusterápia nem folytatható, és az érintett betegeknek új gyógy-

szeres terápiára kell kerülniük (sirolimus, everolimus), amelyeknek napi költsége a tacrolimusterápia költségét átlagosan 150%-kal haladja meg. A vesegrft-elégtelenség kialakulásakor a dialízisre visszakerülés és retranszplantációs igény miatt betegenként a bemutatott közel 23 milliós egészségügyi ellátási kiadással lehet kalkulálni.

A gyógyszerátállítás költségvonzatait 1000 betegre a 2. táblázat foglalja össze. A bemutatott számítás alapján egy tacrolimuskészítmények közötti nem tervezett, hanem gazdasági imperatív kötelezettség szerint végrehajtott váltás miatt az egészségügyi ellátórendszerre háruló többletkiadások 160–180 millió forintot tehetnek ki 1000 vesetranszplantált betegre vetítve. Amennyiben második készítményátállítás is indokoltá válik (azaz az első követőkészítmény helyett vak licit alapján a betegeknél újabb készítményátállítás szükséges), a járulékos többletkiadások már a 320–360 millió forintot

4. táblázat | Irányelvek és gyógyszerhatósági rendelkezések a transzplantációban alkalmazott NTI-készítmények helyettesíthetőségéről

Szervezet, ország	Megjelenés éve	Irányelv, rendelet tartalma
National Kidney Foundation USA	1999	Helyettesítés csak orvosi döntés alapján a beteg beleegyezésével. Szakmai indok nélküli váltás kerülendő [5].
American Society of Transplantation (AST)	2003	Magas kockázatú betegek (például gyermekek) esetén a helyettesítés kerülendő [37].*
Kidney Diseases, Improving Global Outcomes (KDIGO)	2009	Helyettesítés csak orvosi döntés alapján a beteg beleegyezésével. Váltás után szoros gyógyszer-szint-monitorozás [38].
International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)	2009	CNI terápiais beállítási nehézségek tisztázásában, nincsenek klinikai adatok a szakterületen [39].
American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)	2010	A rövid alkalmazási idő miatt a készítményváltást nem javasolja [40].
Renal Association, Egyesült Királyság	2011	Csak EMA által regisztrált készítmények, továbbá eredeti készítmény használata addig, amíg a követőkészítmény klinikai eredményessége nem bizonyított [41].
European Society of Organ Transplantation (ESOT)	2011	Készítményváltás csak orvosi döntés alapján. Gyakori készítményváltás kerülése, szoros vérszintellenőrzés, betegtájékoztató, kezdő terápiként elfogadja [42].
Canadian Society of Transplantation	2012	Evidenciaszintű tapasztalatok hiányában óvatosságra int. Készítményváltás csak orvosi döntés alapján, szoros vérszintellenőrzéssel. Gyermekeknél nem javasolt [43].
Dán Gyógyszerügyi Hatóság	2011	A szervátültetés életfontosságú szerveket pótló eljárás, a szükségtelen kockázatvállalás elkerülésére az eredeti CNI-készítmények helyettesíthetőségét megtiltotta [44].

*Megjegyzés: Az AST elnöke 2011-ben szerkesztőségi közleményben hívta fel a figyelmet, hogy a helyettesítés nem jár összköltségsökkenéssel [8].

is elérhetik. A 10%-os komplikációs ráta – ezen belül az 5% orvosi – ekkor kifejezetten konzervatív becslésként értelmezhető, mivel ez a jelenleg ismert egyszeri készítményváltások során jellemző arányt feltételezi.

A készítményváltás során kiemelt jelentőségű a folyamatos kontroll és vérszintmérés biztosítása. Abban az esetben, ha a szükséges ellenőrző vizsgálatok iránti igényt az ellátórendszer az esetlegesen szűkös kapacitások és a magas kihasználtság talaján nem tudja kielégíteni, az ellenőrzési időpontok torlódása miatti tervezetlen túlterheléssel potenciálisan együtt járó szuboptimális gondozás esélyének növekedése tovább fokozhatja a komplikációk gyakoriságát. Ha a rendszer negyedévenkénti vak licitet tenne lehetővé, amennyiben mindig más készítmény lesz a fixítés alapja, akkor nem nehéz belátni, hogy a probléma a fenti költségek többszörösével gyakorlatilag kezelhetetlenné válik.

Ha a kalcineurininhibitorok kényszerű helyettesítése a jelenlegi szabályozás szerint minden ilyen készítményt szedő transzplantáltat egységesen érintene, akkor röviden áttekintve a 3. táblázatban összegzett szakmai problémákkal is szembesülni kell.

Bár gyógyszerhatósági szempontból párhuzamos terület, az azonos betegcsoport miatt szükséges említést tenni arról, hogy részben vese-, részben más szolid szervátültetett betegek renalis anaemia miatt nem kis számban részesülnek tartós eritropoetinkezelésben is egyúttal. Ennek a helyettesítése biológiailag hasonló készítménnyel szakmai szempontból megfelelően tervezett protokollt igényel az esetlegesen kombinálódó problémák megelőzése céljából.

A szerzőknek nem célja, hogy a 3. táblázatban részletezett problémákkal a követőkészítmények szervátültetésben történő alkalmazása ellen érveljenek. Mind-

azonáltal látni kell, hogy egyes gyógyszerhatóságok és szakmai szervezetek nagyfokú óvatossággal foglalnak állást a szervátültetés NTI immunosuppresszív gyógyszerjeinek követőkészítményekkel történő automatikus helyettesíthetőségét illetően, többek között amiatt is, hogy erről a területről semmilyen megfelelő evidenciaszintű közlemény nem áll rendelkezésre. Az óvatosságot támasztja alá, hogy korábban már egy, az FDA által befogadott cyclosporinkészítményt – a problematikus klinikai tapasztalatok alapján az emiatt elkezdett FDA-vizsgálat befejezése előtt – a piacról kivontak [31]. Saját véleményünket a követőkészítmények alkalmazásáról a transzplantációs immunosuppresszióban a 4. táblázatban röviden összefoglalt nemzetközi állásfoglalások figyelembevételével alakítottuk ki.

Megbeszélés

Összefoglalásunkban a szűk terápiais ablakú kalcineurininhibitor készítmények közül a tacrolimuskészítmények közötti kényszerű helyettesítés becsülhető szakmai és gazdasági következményeit kívántuk bemutatni a vesetranszplantáció területén. Az irodalmi és a klinikai gyakorlati tapasztalatok alapján 10%-os várható probléma-előfordulási aránnyal számoltunk, amelyből 5% a várható orvosi komplikáció és 5% a betegek szubjektív panasz. Ez utóbbi feltehetőleg nem jár az extra vérszint-meghatározásokon és potenciálisan az originális készítményre való visszaállításon túl gazdasági következményekkel. A várható orvosi komplikáció becsüléséhez figyelembe vettük azt is, hogy a kalcineurininhibitor gyógyszer-váltásról szóló irodalom gyakorlatilag csak az alacsony immunológiai kockázatú és többségében alacsony komorbiditású transzplantáltakról szól, míg a

hétköznapi valóságban a betegek legalább 10%-a mérsekelt vagy magas immunológiai kockázatú (retranszplantált, korábban hiperimmunizált, minimális HLA-egyezésű), továbbá vesetranszplantáltak esetén legalább 30%-uk közepes vagy súlyos, elsősorban cardiovascularis komorbiditással rendelkezik.

Ennek alapján a várható 2,5%-os immunológiai és 2,5%-os toxikus hatásokhoz köthető szövődmenyrátát nem tartjuk eltúlzottnak egy nem tervezett gyógyszer-váltás kapcsán. A szövődmenyek kimenetelét meghatározza az is, hogy mennyire jó vesegraftműködés mellett következik be. Hazai adatok szerint a gondozott vesetranszplantáltak 16%-ának az eGFR-értéke 30 ml/perc/1,73 m² alatti, ezt is figyelembe véve konzervatív becslésnek gondoljuk, hogy 1000 betegre számolva akut rejeckió esetén három, toxikus hatások esetén két vesegraft elvesztésével és emiatt keletkezett dialízis- és retranszplantációs költséggel számoltunk [32].

A költség-számításunk a valós költségeket várhatóan alábecsüli az irodalom alapján: nem vállalkoztunk spekulatív becslésre az infektív szövődmenyek súlyossága és költségessége kapcsán, nem vettük figyelembe a QALY- (quality adjusted life years) értékek változását, továbbá azt sem, hogy a grafitvesztéshez nem vezető vesegraft funkcióromlásának is költségvonzatai vannak – mindezek a végeredményt tovább növelnék [33].

A kalcineurin-inhibitorok kényszerű helyettesítésének a potenciális komplikációi a többi szolid szervátültetés és a haemopoeticus őssejtátültetés kapcsán közel hasonlóképpen előfordulhatnak, és az akut rejeckió, illetve grafit versus host betegség, valamint a toxicitás kezelési költségei itt sem alacsonyabbak. Ha csak egy betegnél válik szükségessé szerveleltelenség miatt az adott szerv retranszplantációja, ennek nettó költsége szív esetén nyolcmillió, máj esetén 20 millió, tüdő esetén 21,7 millió forint, nem számolva a várólistára kerülés és várólistán tartás költségeit [2]. Bár közleményünknek nem ez a vezető mondanivalója, de természetesen egy ilyen szövődmenynek a kialakulása a kezelő egészségügyi személyzetre jelentős pszichés és morális terhet ró, továbbá a beteg és családja részéről az ellátásba vetett bizalom eltűnésére, a többi kezelt beteg esetében pedig ennek jelentős csökkenésére és veszélyeztetettségérzésük fokozódására lehet számítani.

A szervátültetés immunszuppresszív terápiajában az NTI-készítmények követőkészítményekkel történő helyettesítése a fejlett világban aktuális kérdés, amelyre az érintett szakmai szervezetek friss és érvényes ajánlásokat dolgoztak ki. A szerzők véleménye a gyermektranszplantáltakat kivéve – ebben a kanadai ajánlást tartják mérvadónak – nem tér el az európai társaság, az ESOT fentebb megjelenített állásfoglalásától. Nézetük szerint ez megfelelő és biztonságos szakmai keretet ad a követőkészítmények alkalmazásával elérhető társadalombiztosítási megtakarítás számára, amelyről úgy vélik, hogy hazai körülmények között a finanszírozó és a szakma közötti konszenzussal lehet eredményesen

megvalósítani. Fejlett országok fiskális szemléletétől sem idegen, hogy a vesetranszplantáció finanszírozásában a közvetlen haszon reményében eltekintsenek az összefüggések vizsgálatától, és így a remélt nyereség helyett egy veszteséges megoldás felismerésétől [34]. A szerzők a tanulmányban ismertetett elemzéssel arra kívánják felhívni a figyelmet, hogy a cyclosporin és a tacrolimus esetében egy, a hatályos rendelkezések szerinti, nem szakmai szempontok mentén végzett készítményváltás a betegeket érintő orvosi problémákon túl nem jár az ettől remélt költségmegtakarítással a szövődmenyek várható költségei miatt.

Irodalom

- [1] Kalo, Z., Jaray, J., Nagy, J.: Economic evaluation of kidney transplantation versus hemodialysis in patients with end-stage renal disease in Hungary. *Prog. Transplant.*, 2001, 11, 188–193.
- [2] State Audit Office of Hungary: Report on monitoring organ transplantations, organ donation and alternative treatment. [Állami Számvevőszék: Jelentés a szervtranszplantáció, a donáció és az alternatív kezelések ellenőrzéséről.] <http://www.asz.hu/jelentes/1020/jelentes-a-szervtranszplantacio-a-donacio-es-az-alternativ-kezelesek-ellenorzeserol/1020j000.pdf>, 2010. [Hungarian]
- [3] Kerpel-Fronius, S.: Clinical pharmacologic principles of the development and application of follow-on biological medicinal products. [Hasonló biológiai (biosimilar) követőgyógyszerek fejlesztésének és alkalmazásának klinikai farmakológiai elvei.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 915–921. [Hungarian]
- [4] Kiss, I.: Biosimilar erythropoiesis stimulating agents – from registration to clinical practice. [Biológiailag hasonló (biosimilar) erythropoiesist stimuláló készítmények – a törzskönyvezéstől a klinikai gyakorlatig.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2011, 15, 147–153. [Hungarian]
- [5] Sabatini, S., Ferguson, R. M., Helderman, J. H., et al.: Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 33, 389–397.
- [6] European Medicines Agency C.: Guideline on the investigation of bioequivalence. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, 2010.
- [7] Health Canada: Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/critical_dose_critique-eng.php, 2006.
- [8] Klíntmalm, G. B.: Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11, 1765–1766.
- [9] FDA: Therapeutic Equivalence of Generic Drugs – Response to National Association of Boards of Pharmacy. www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073224.htm, 1997.
- [10] Kesselheim, A. S., Stedman, M. R., Bubrick, E. J., et al.: Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name anti-epileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*, 2010, 70, 605–621.
- [11] Gagne, J. J., Avorn, J., Shrank, W. H., et al.: Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2010, 88, 347–353.
- [12] Duerden, M. G., Hughes, D. A.: Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2010, 70, 335–341.
- [13] Schiff, J., Cole, E., Cantarovich, M.: Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 2, 374–384.

- [14] Kovarik, J. M., Noe, A., Wang, Y., et al.: Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2006, 62, 361–366.
- [15] Roza, A., Tomlanovich, S., Merion, R., et al.: Conversion of stable renal allograft recipients to a bioequivalent cyclosporine formulation. *Transplantation*, 2002, 74, 1013–1017.
- [16] Carnahan, W., Cooper, T. Y.: Neoral-to-Gengraf conversion in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*, 2003, 35, 1308–1313.
- [17] Vitko, S., Ferkl, M.: Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int. Suppl.*, 2010, 115 (Suppl.), S12–S16.
- [18] Qazi, Y. A., Forrest, A., Tornatore, K., et al.: The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clin. Transplant.*, 2006, 20, 313–317.
- [19] Taber, D. J., Baillie, G. M., Ashcraft, E. E., et al.: Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation*, 2005, 80, 1633–1635.
- [20] Helderma, J. H., Kang, N., Legorreta, A. P., et al.: Healthcare costs in renal transplant recipients using branded versus generic ciclosporin. *Appl. Health Econ. Health Policy*, 2010, 8, 61–68.
- [21] Hibberd, A. D., Trevillian, P. R., Roger, S. D., et al.: Assessment of the bioequivalence of a generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable renal recipients. *Transplantation*, 2006, 81, 711–717.
- [22] Leet, A., Richardson, M., Senior, J. A., et al.: Bioavailability study of cyclosporine: comparison of Neoral versus Cysporin in stable heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 2009, 28, 894–898.
- [23] McDevitt-Potter, L. M., Sadaka, B., et al.: A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation*, 2011, 92, 653–657.
- [24] Momper, J. D., Ridenour, T. A., Schonder, K. S., 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, 1861–1867.
- [25] Marfo, K. A. E., Daniel, G.: Clinical outcomes of inadvertent conversion from brand to generic tacrolimus in renal transplant recipients (abstract). *Am. J. Transplant.*, 2011, 11 (Suppl. 2), abstract 1635.
- [26] Abdunour, H. A., Araya, C. E., Dharnidbarka, V. R.: Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr. Transplant.*, 2010, 14, 1007–1011.
- [27] Parker, K. W. A.: Transplant coordinators perceived impact of availability of multiple generic immunosuppression therapies on patients, workload and post-transplant maintenance therapy (abstract). *Am. J. Transplant.*, 2011, 11 (Suppl. 2), abstract 705.
- [28] Dankó, D., Rempert, A., Mór, Z.: Narrow Therapeutic Index drugs – Special considerations of reimbursement policy in transplantation medicine. [Szűk terápiás indexű gyógyszerek közfinanszírozásának speciális kérdései a transzplantációs medicina példáján.] *IME*, 2012, 11, 10–18. [Hungarian]
- [29] *European Medicines Agency C.*: Guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003593.pdf, 2008.
- [30] Bodrogi, J., Kalo, Z.: Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br. J. Pharmacol.*, 2010, 159, 1367–1373.
- [31] Singh, A. K., Narsipur, S. S.: Cyclosporine: A Commentary on Brand versus Generic Formulation Exchange. *J. Transplant.*, 2011, 2011, Article ID 480642.
- [32] Rempert, A., Molnar, M. Z., Ambrus, C., et al.: Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 2010, 42, 799–809.
- [33] Schnitzler, M. A., Johnston, K., Axelrod, D., et al.: Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation*, 2011, 91, 1347–1356.
- [34] Gill, J. S., Tonelli, M.: Penny wise, pound foolish? Coverage limits on immunosuppression after kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 586–589.
- [35] Prendergast, M. B., Gaston, R. S.: Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, 5, 1305–1311.
- [36] Hougardy, J. M., de Jonge, H., Kuypers, D., et al.: The once-daily formulation of tacrolimus: a step forward in kidney transplantation? *Transplantation*, 2012, 93, 241–243.
- [37] Alloway, R. R., Isaacs, R., Lake, K., et al.: Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am. J. Transplant.*, 2003, 3, 1211–1215.
- [38] *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009, 9 (Suppl. 3), S1–S155.
- [39] Uber, P. A., Ross, H. J., Zuckermann, A. O., et al.: Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J. Heart Lung Transplant.*, 2009, 28, 655–660.
- [40] Cutler, C., Kesselheim, A., Gabardi, S., et al.: Generic immunosuppressants in hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2011, 17, 285–290.
- [41] Mactier, R., Davies, S., Dudley, C., et al.: Summary of the 5th edition of the Renal Association Clinical Practice Guidelines (2009–2012). *Nephron. Clin. Pract.*, 2011, 118 (Suppl. 1) c27–c70.
- [42] Van Gelder, T.: European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl. Int.*, 2011, 24, 1135–1141.
- [43] Harrison, J. J., Schiff, J. R., Coursol, C. J., et al.: Generic immunosuppression in solid organ transplantation: A Canadian Perspective. *Transplantation*, 2012, 93, 657–665.
- [44] Danish, A. M.: Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral-tacrolimus>, 2011.

(Rempert Ádám dr.,
Budapest, Tétényi út 12–16., 1115
remportadam@hotmail.com)