

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bei einmal täglicher Dosierung von Immunsuppressiva

Tacrolimus und Nierentransplantation

Eberhard Wieland

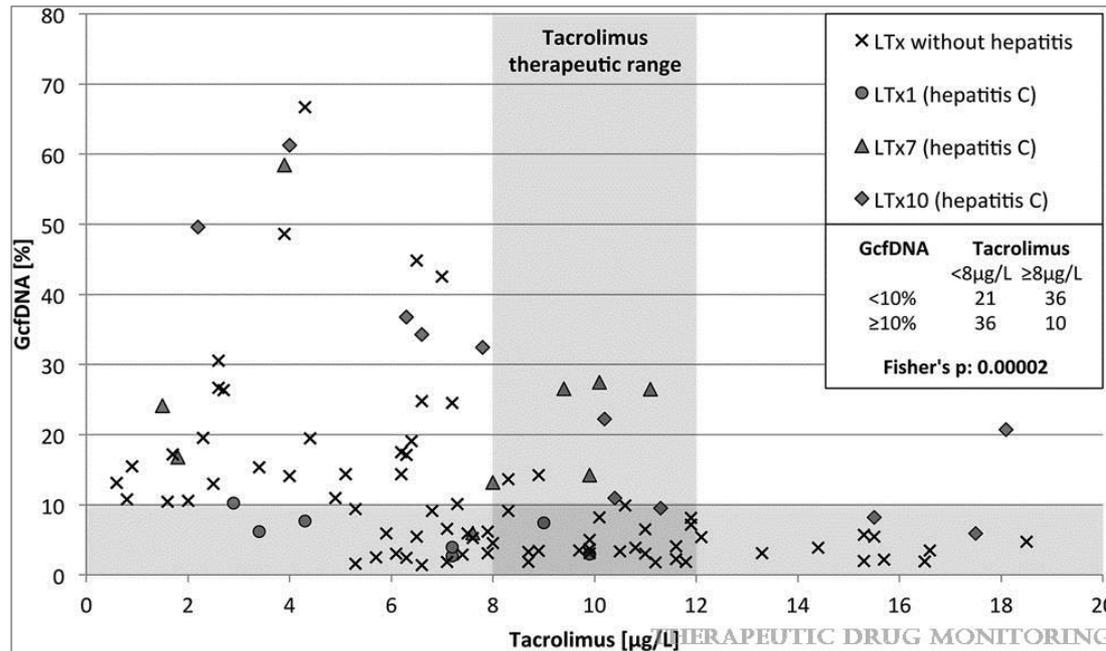
Zentralinstitut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis
Klinikum Stuttgart

Hinterzarten 28.11.2015

Ist die Tacrolimusexposition wichtig?

103 Messungen von Tacro and GcfDNA bei 10 de novo Lebertransplantierten am Tag 5 und 30 post LTx.

Immunsuppression: Basiliximab, Methylprednisolon, MMF und Tacro



Zirkulierende zellfreie DNA aus dem Transplantat (GcfDNA) als Marker des Organschadens.

Oellerich et al. Ther Drug Monit 2014;36:136–140.

Orale Darreichungsformen von Tacrolimus

- BID: Prograf®, direkte Freisetzung des Wirkstoffs, 1998 zugelassen, heute zunehmend auch generische Präparate
- QD: Advagraf®, Retardpräparat, 2007 zugelassen (Ethylzellulose und Hypermellose als Arzneiträger zugesetzt)
- QD: Envarsus®, neues Retardpräparat, 2014 zugelassen (MELTDose®-Technologie)

Europäische Konsensus Konferenz zum TDM von Tacrolimus

Therapeutische Bereiche Tacrolimus BID Nierentransplantation

TABLE 1. Proposed Target TAC C₀ Concentration (ng/mL)* Guidelines for Kidney Transplantation⁴¹

Time (mo)	Without Induction	IL-2R Antibody	Polyclonal Antibodies/HRI	MMF/Steroid Minimization	mTOR Inhibitors
	Tritherapy				
0-3	10-15	3-7†	5-10/10-15	10-15	3-7
3-12	5-15	3-7†	5-10/10-15	8-12	3-7
>12	5-10	3-7†	5-10/8-12	5-10	3-7

HRI, anti-human rabbit immunoglobulin.

*Proposed concentration range applied for the MEIA assay.

†Three to 7 ng/mL was the target concentration range in the Symphony trial. Actually reached TAC concentrations started at 8 ± 2.2 ng/mL and decreased to 6.4 ± 1.4 ng/mL over 12-month time.⁵⁴

Report of the European Consensus Conference. Wallemacq et al. Ther Drug Monit 2009;31:139-152.

AUC_{0-12h} : ~210 ng x h⁻¹ x ml⁻¹ bis Woche 6

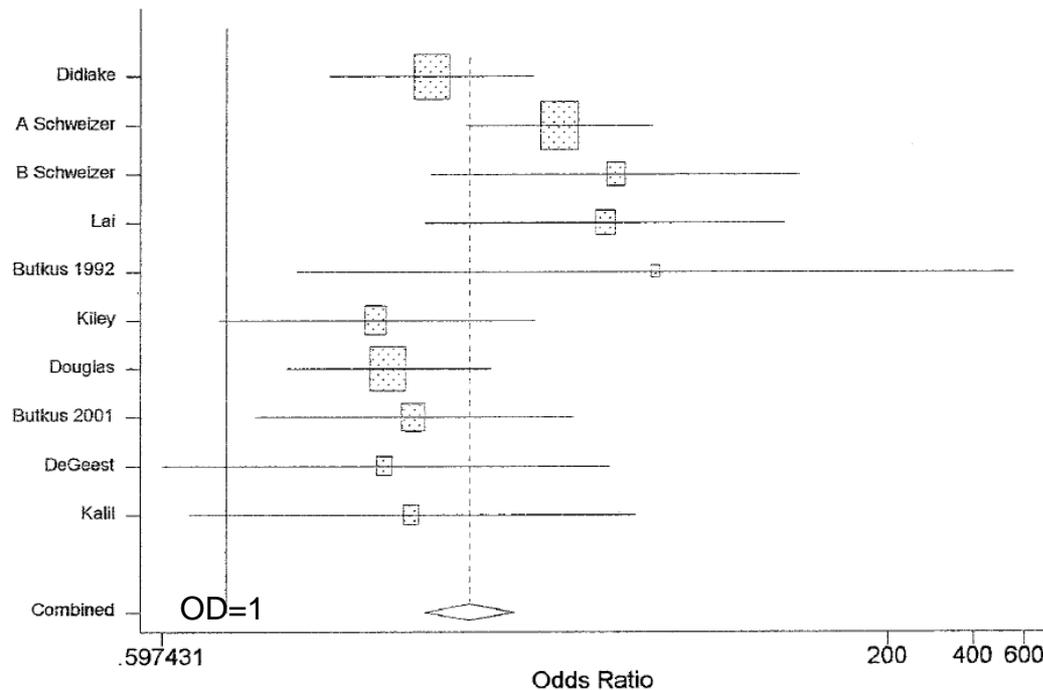
AUC_{0-12h} : ~125 ng x h⁻¹ x ml⁻¹ im ersten Jahr

Scholten et al. Kidney Int 2005;67:2440-2447.

Vorteile der einmal täglichen Tacrolimusgabe (QD)

- Verbesserte Adhärenz
- Geringere intra-individuelle Variabilität in den Pharmakokinetiken
- Konstantere Exposition
- Weniger Patienten mit Konzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereiches
- Niedrigeres C_{\max} \longrightarrow weniger Toxizität
- Möglicherweise bessere Langzeitergebnisse
- Identische TDM Strategie und therapeutische Bereiche wie BID

Effekt mangelnder Therapieadhärenz auf das Transplantatüberleben



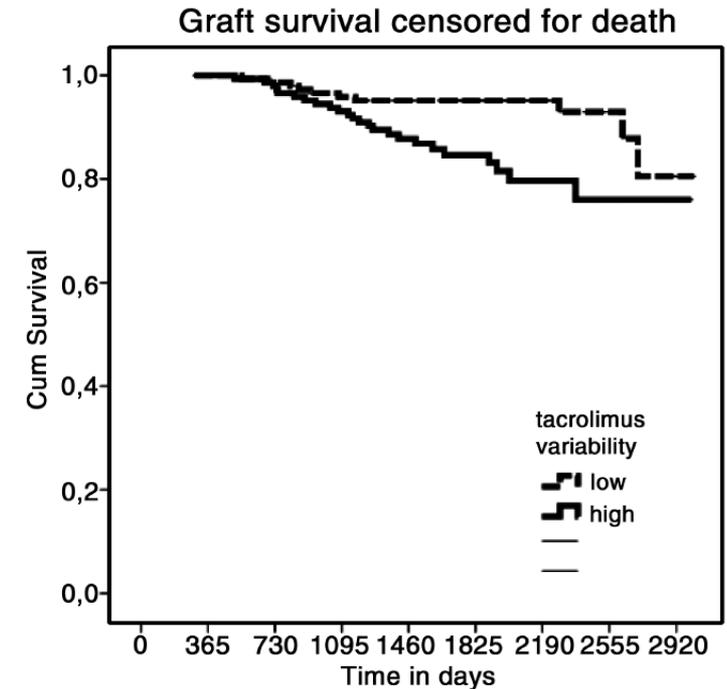
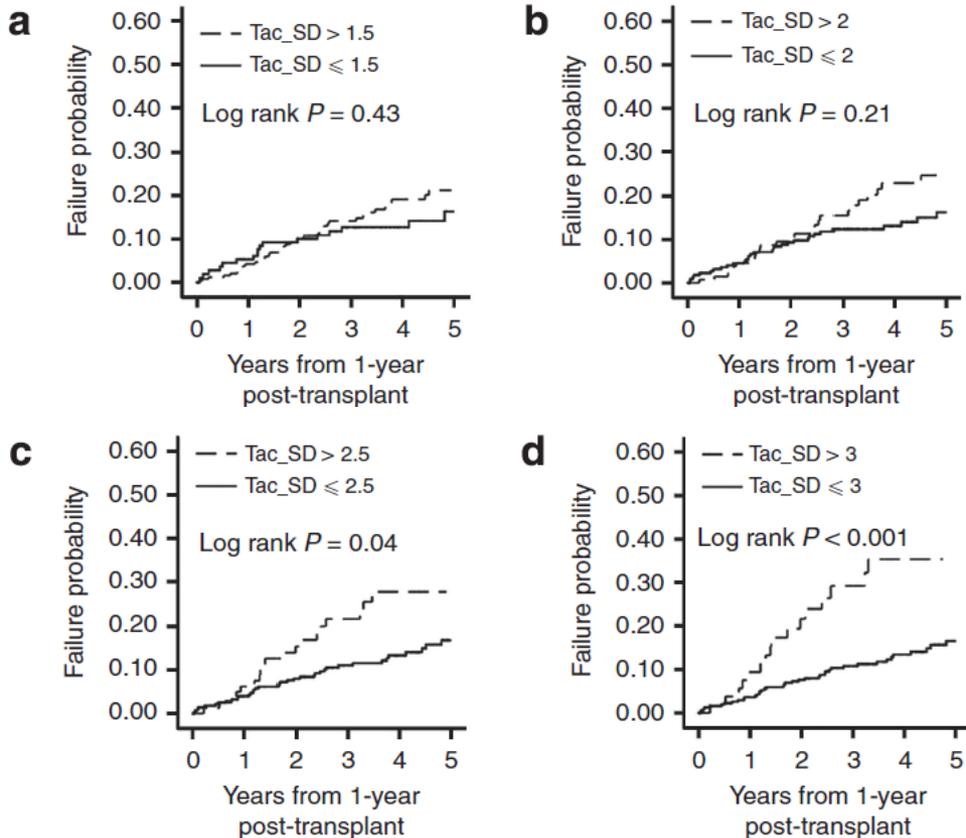
Mangelnde Adhärenz führt zu Organverlust

Metaanalyse, 36 Studien, überwiegend retrospektiv

Butler et al. Transplantation 2004;77:769-89.

Effekt der intraindividuellen Variabilität auf das Transplantatüberleben

Kompositendpunkt späte Abstoßung, Glomerulopathie, und Transplantatverlust



Borra et al. *Neprol Dial Transplant* 2010;25:2757-63.

Sapir-Pichadze et al. *Kidney Int* 2013; 85:1404-1411.

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf Zusammenfassung Phase I-Studien

Table 1. Phase I pharmacokinetic studies involving healthy volunteers^a

Type of study	Drug	t_{\max} (h)	C_{\max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng • h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Single-dose crossover study					
Prograf [®] 1.5 mg vs Advagraf [®] 1.5 mg	Prograf [®]	1.4	7.4	74.3	37.2
	Advagraf [®]	3.0	2.3	65.6	36.1
Prograf [®] 5.0 mg vs Advagraf [®] 5.0 mg	Prograf [®]	2.0	26.7	297.0	37.5
	Advagraf [®]	2.0	9.2	198.0	35.9
Multiple-dose crossover study					
Prograf [®] 1.0 mg bid vs Advagraf [®] 2.0 mg od	Prograf [®]	1.0	6.1	70.7	40.8
	Advagraf [®]	2.0	5.8	83.7	40.9
Prograf [®] 2.0 mg bid vs Advagraf [®] 4.0 mg od	Prograf [®]	1.0	14.9	160	37.6
	Advagraf [®]	2.0	11.1	148	37.8

a Data obtained from a scientific discussion paper prepared by the manufacturers of Advagraf[®].^[6] The results of the 3 mg single-dose crossover study were not presented in this document.

AUC_∞ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity hours post-dose; **bid** = twice daily; C_{\max} = maximum concentration; **od** = once daily; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{\max} = time to maximum concentration.

Advagraf: T_{\max} später, C_{\max} niedriger, aber bei gleicher Dosis auch Exposition (AUC) niedriger (Median 10%; Range 15-35%)

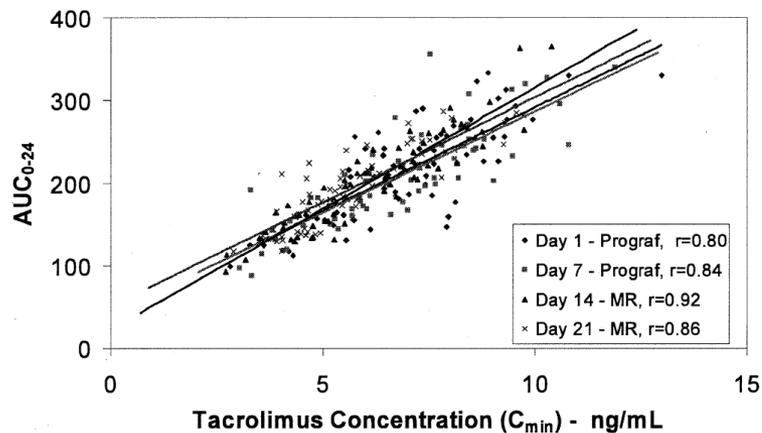
Barraclough et al. *Drugs* 2011, 71: 1561-1577.

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf stabile NTx-Patienten, Phase II

65 stabile NTx-Patienten, Konversion 1:1, AUC_{0-24} , C_{min} am Tag 1 und 7 vor und 8, 14 und 21 nach Konversion

Table 2. Bioequivalence Statistics for AUC , C_{max} , and C_{min} for MR Tacrolimus and Prograf

Parameter	MR Tacrolimus Mean	Prograf Mean	MR Tacrolimus/Prograf Ratio	90% CI
$\ln(C_{max})$	13.5	15.3	88.15	(82.69, 93.96)
$\ln(AUC_{0-24})$	192.3	202.5	94.97	(90.72, 99.41)
$\ln(C_{min})$	5.7	6.6	87.2	(82.72, 91.93)



Advagraf (MR) erfüllt Bioäquivalenzkriterien der EMA für AUC_{0-24h} , C_{max} und C_{min}
 Tendenz zu niedrigerem AUC_{0-24h} , C_{max} , C_{min}
 Bessere Korrelation C_{min} zu AUC_{0-24h} mit MR (Advagraf),

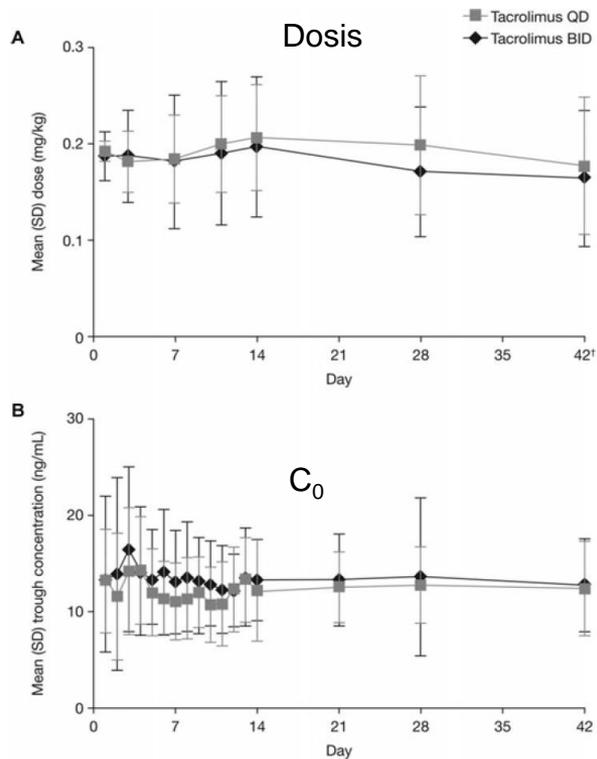
Bei 30% der Patienten wurde die Dosis nach Konversion erhöht. Trotzdem Empfehlung der Firma Dosis 1:1 umzustellen.

(Bioäquivalenzkriterien EMA:
 Quotient AUC 90% (CI: 90-111,11 %)
 Quotient C_{max} 90% CI 80-125%)

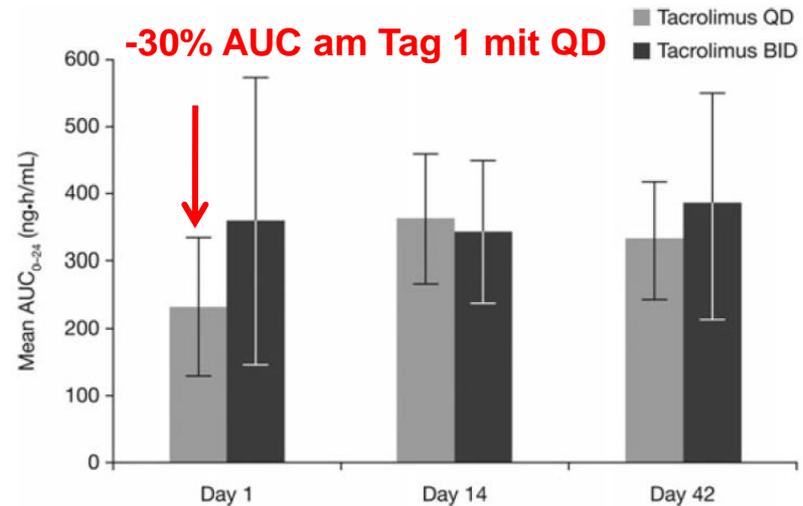
Alloway et al. Transplant Proc 2005;37:867-870

01.12.2015

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf, de novo NTx-Patienten, Phase II



Prospektive, multizentrische parallele, randomisierte Studie, 34 Patienten mit Advagraf und 32 Patienten mit Prograf. initiale Tac-Dosis (0,3 mg/kg), PKs Tag 1,14 und 42



Trend zu niedrigerem C_{min} in der ersten Woche post Tx

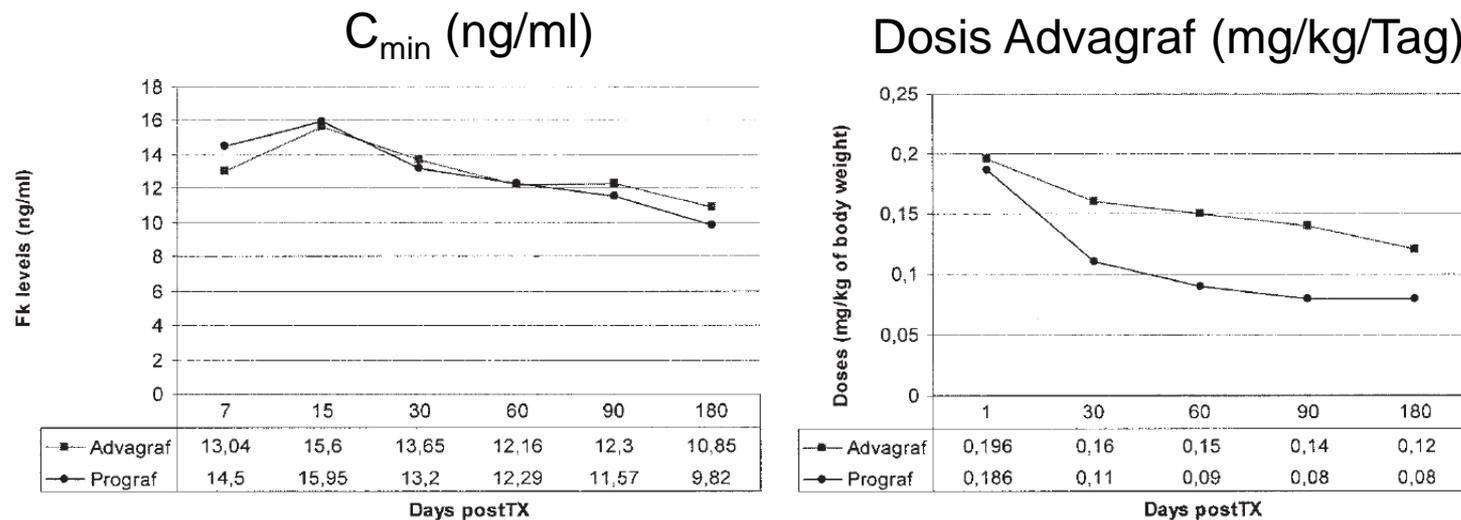
Trend zu höherer Dosis mit Advagraf

AUC_{0-24h} 30% niedriger mit Advagraf am Tag 1

Włodarczyk et al. Am J Transplant 2009; 9: 2505-2509.

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf, de novo NTx, Phase III

De novo NTx, 26 Prograf, 26 Advagraf, retrospektive nicht randomisierte, parallele Beobachtungsstudie, 1:1 (0,2 mg/kg) ab 1. Tag post Tx

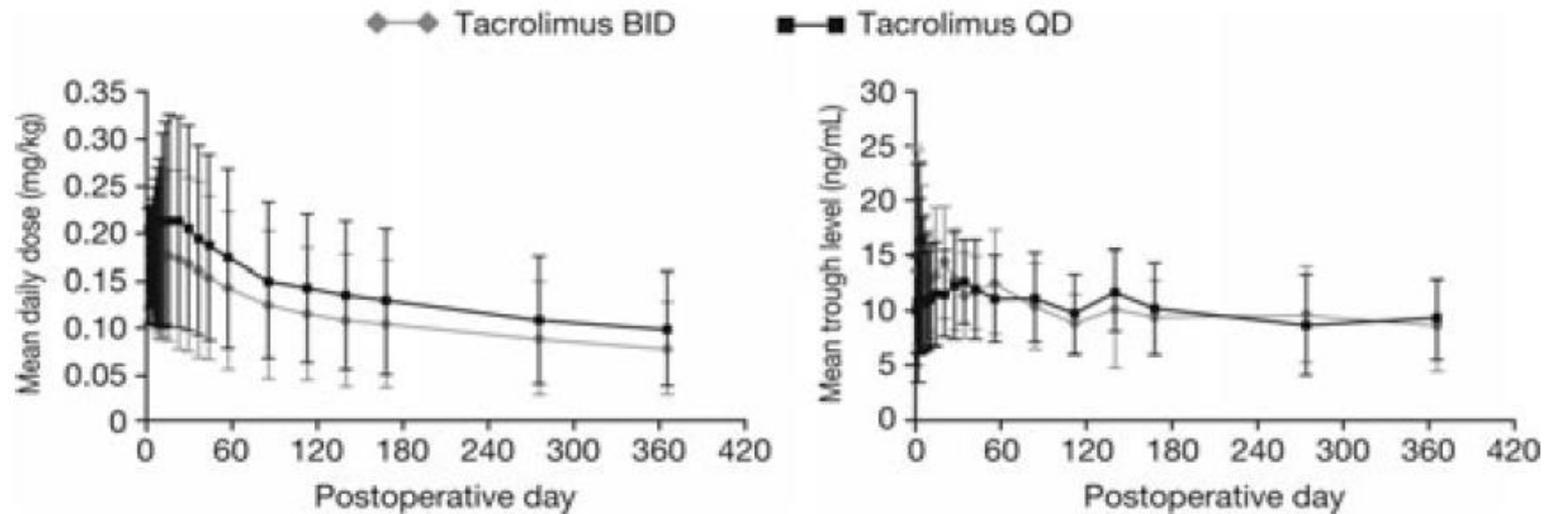


Advagraf-Patienten benötigten bis zum 6. Monat post Tx bis zu 50% höhere Dosen, um im therapeutischen Bereich (C_{min}) zu bleiben

Crespo et al. Transplant Proc 2009;41:3115-2117.

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf, de novo NTx, Phase III

Multizentrische 1:1 randomisierte, prospektive, Phase III Studie, 24 Wochen double-dummy, 12 Monate offen, 667 de novo Ntx, 0,2 mg/kg/Tag, 336 Prograf, 331 Advagraf

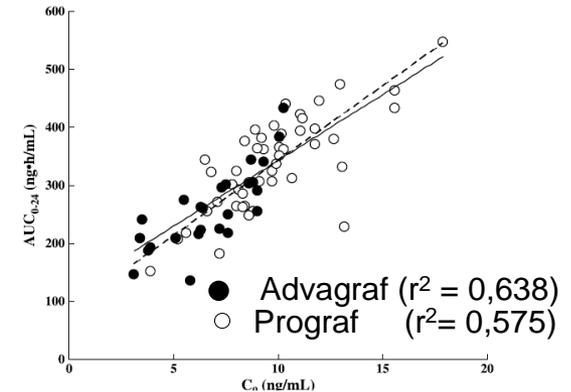
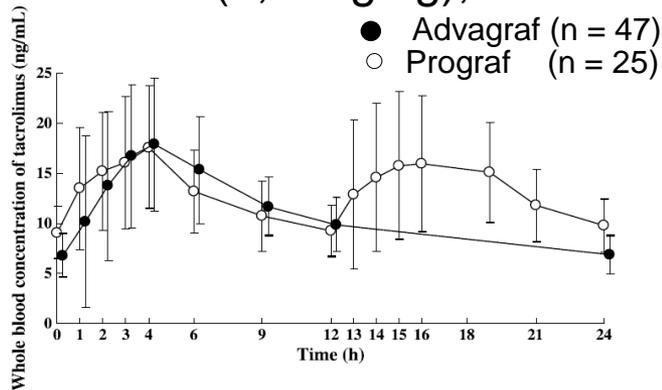


- Dosis Advagraf signifikant höher
- C_{\min} in der ersten Woche signifikant niedriger, ab der 2. Woche vergleichbar

Krämer et al. Am J Transplant 2010; 10: 2632-2643.

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf, de novo NTx-Patienten, Phase III

Nicht randomisierte parallele, prospektive Untersuchung in de novo NTx (25 Advagraf, 17 Prograf) Dosis 1:1 (0,2 mg/kg), PKs am Tag 28 post Tx

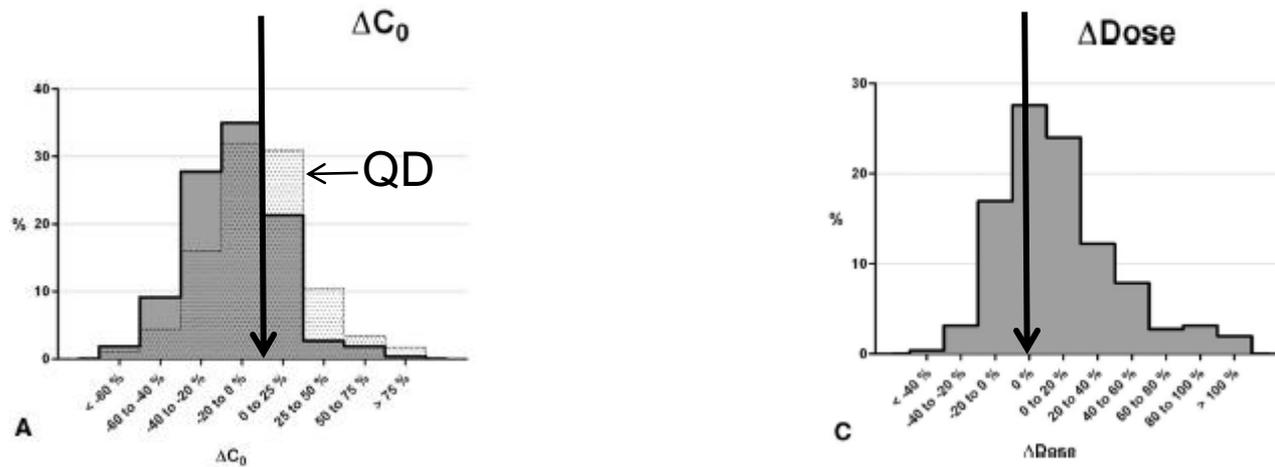


	Prograf		Advagraf		p
Daily dose (mg)	8*	(3-16)#	7	(3-16)	0.397
AUC _{0-12h} AUC (ng x h ⁻¹ x ml ⁻¹)	164.8	(74.5-284.4)	153.3	(81.7-278.2)	0.512
AUC _{12-24h} (ng x h ⁻¹ x ml ⁻¹)	171.7	(76.5-263.0)	102.6	(50.4-153.6)	<0,001
AUC _{0-24h} (ng x h ⁻¹ x ml ⁻¹)	336.5	(151.0-547.4)	254.3	(135.7-431.8)	<0,001
C _{24h} (ng/ml)	9,3	(3,9-17,9)	7,2	(3,1-10,3)	<0,001
C _{max} (ng/ml)	*Median 20,2	(8,8-34,0)	*Median 20,1	(8,6-49,9)	0.679
T _{max} (h)	#Range 4	(0-9)	#Range 4	(1-9)	0.412

AUC und C_{min} ca 25% niedriger mit Advagraf

Pharmakokinetik von Advagraf – Prograf stabile NTx -Patienten

Retrospektive, Single-Center-Konversionsstudie (1:1) mit 284 stabilen (NTx-Patienten >1 Jahr post Tx oder <1 Jahr post Tx, aber mit stabiler Prograf-Dosis).
 C_{\min} -Konzentrationen 6 Monate vor und nach Konversion

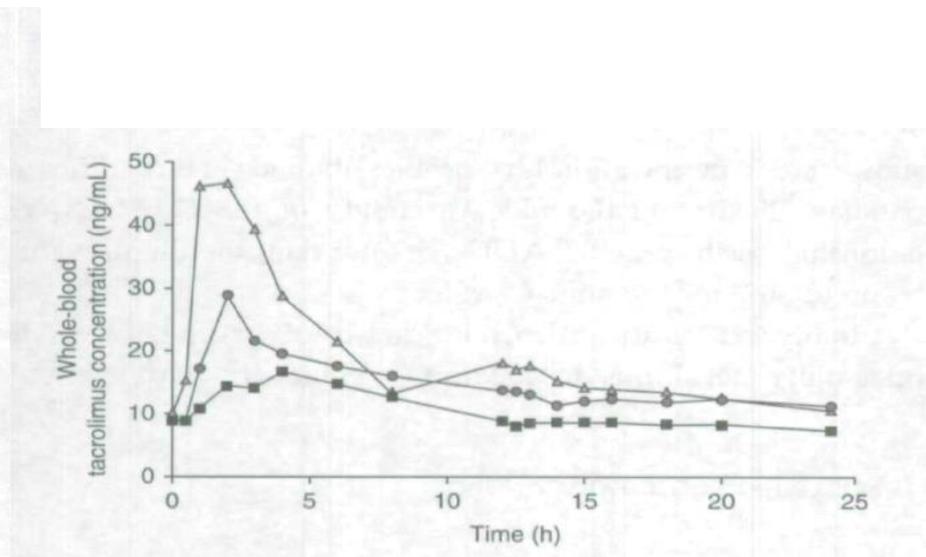
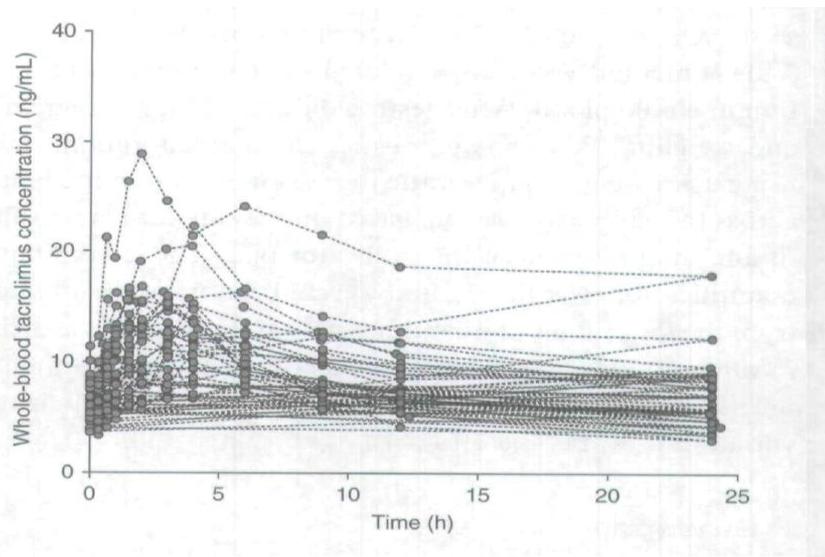


- Signifikante Abnahme von C_{\min} nach der Umstellung (bei 38% erstes C_{\min} -20%)
- Die Dosis von Advagraf wurde in 52,3% der Patienten erhöht.
- Trotz der Dosiserhöhungen lag C_{\min} 9% niedriger in der Advagraf-Gruppe

De Jonge et al. Transplantation 2010; 90: 523-529.

Advagraf: Große interindividuelle Variabilität in der AUC_{0-24h}

41 stabile NTx-Patienten, Konversion von CsA auf Advagraf, PKs nach 6 Monaten



Starke inter-individuelle Variation der AUC_{0-24h} , Die AUC kann um 50% bei gleichen C_0 -Konzentrationen variieren!

Benkali et al. Clin Pharmacokinet 2010;49:683-92.

Geringere intra-individuelle Variabilität in den Pharmakokinetiken mit Advagraf?

Ja

1. Stiff F et al. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97(7):775–80.
40 stabile NTx-Patienten, Konversion, AUC_{0-24h}

2. Wu M et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from Prograf to Advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(6):648–52.

40 stabile NTx-Patienten, Konversion, AUC_{0-24h}

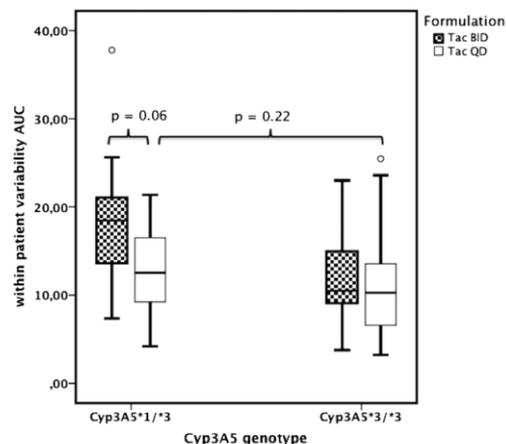
Nein

1. Shuker N et al. Conversion From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus Does Not Reduce Inpatient Variability in Tacrolimus Exposure *Ther Drug Monit* 2015;37:262–269.
214 stabile NTx-Patienten, Konversion, C_{min}

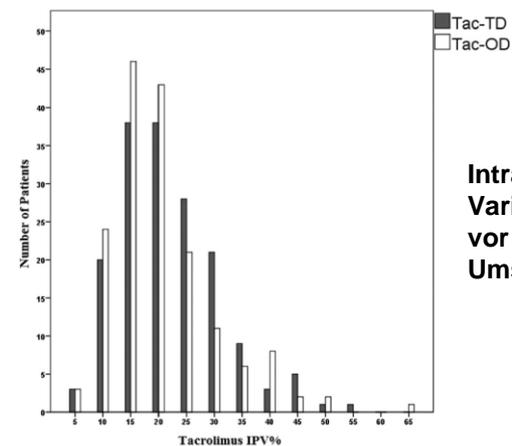
2. van Hooff J et al. Pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *Ther Drug Monitor*. 2012;34(1):46–52.

60 stabile NTx-Patienten, Konversion, AUC_{0-24h} und C_{min}

1.



1.

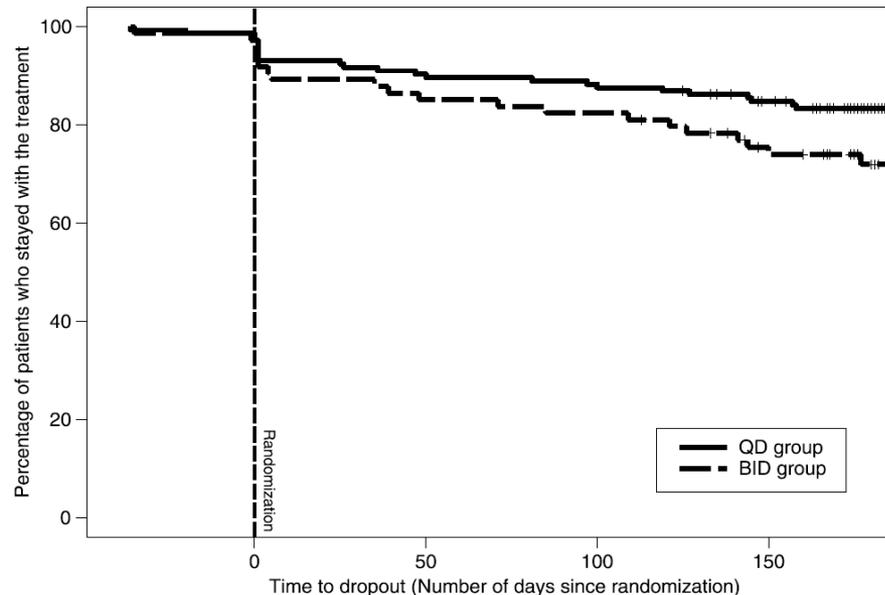


Intraindividuelle Variabilität, Verteilung vor und nach Umstellung

Bessere Therapieadhärenz mit Advagraf (QD) als Prograf (BID)

291 NTx, prospektiv, randomisiert, multizentrisch.

Zunächst 3 Monate Therapie mit Prograf, dann Randomisierung in zwei Arme 1:2 Prograf oder Advagraf, 6 Monate Nachbeobachtung. Einnahme elektronisch überwacht (Helping Hand System, Bang & Olufsen Medicom A/S Struer, DK).



Bessere
Adhärenz
mit Advagraf

Kuypers et al. *Transplantation* 2013;95:333-89

Zusammenfassung Vergleich Prograf vs. Advagraf

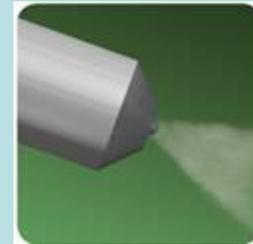
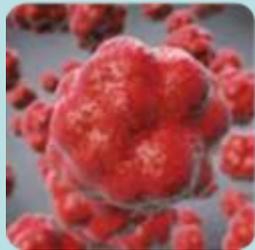
- 1:1 Umstellung von Prograf zu Advagraf führt bei NTx-Patienten nicht immer zu vergleichbaren Pharmakokinetiken
- Advagraf zeigt bei de novo Patienten initial eine 30% geringere Exposition (AUC_{0-24h})
- Sehr häufig Dosiserhöhungen notwendig, um C_{min} zu erreichen
- Wegen der guten Korrelation zwischen C_{min} und AUC_{0-24h} wird ein Talspiegelmonitoring mit den etablierten therapeutischen Bereichen empfohlen
- Die Bestimmung der AUC_{0-24h} kann bei bestimmten Patienten sinnvoll sein
- Ob mit Advagraf die intra-interindividuelle Variation in der Pharmakokinetik geringer ist, kann derzeit nicht sicher entschieden werden
- Hinweise auf bessere Adhärenz mit Advagraf
- Klinisch scheint Advagraf Prograf nicht unterlegen zu sein

Envarsus® (LCP-Tacro) Veloxis, Chiesi

MeltDose® Technology

Partikelgröße

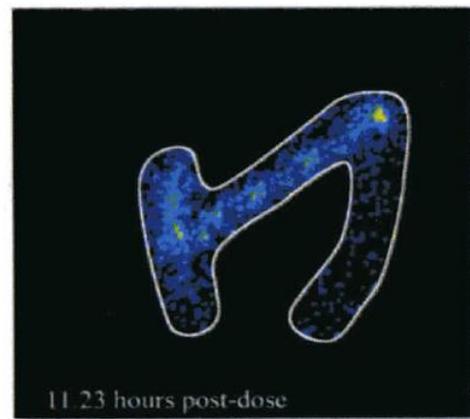
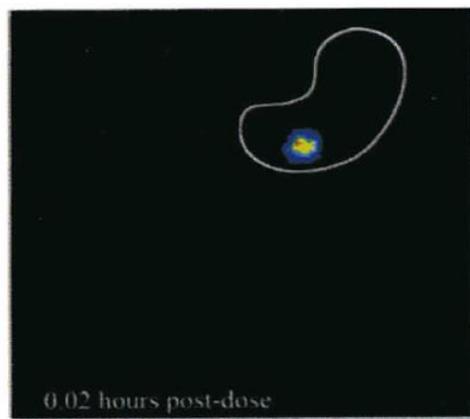
US Patent No. 7,217,431,
LifeCycle Pharma A/S DK.



Die Reduktion der Partikelgröße verbessert die orale Bioverfügbarkeit und ermöglicht eine bessere Kontrolle der Wirkstofffreisetzung besonders bei hydrophoben Substanzen.

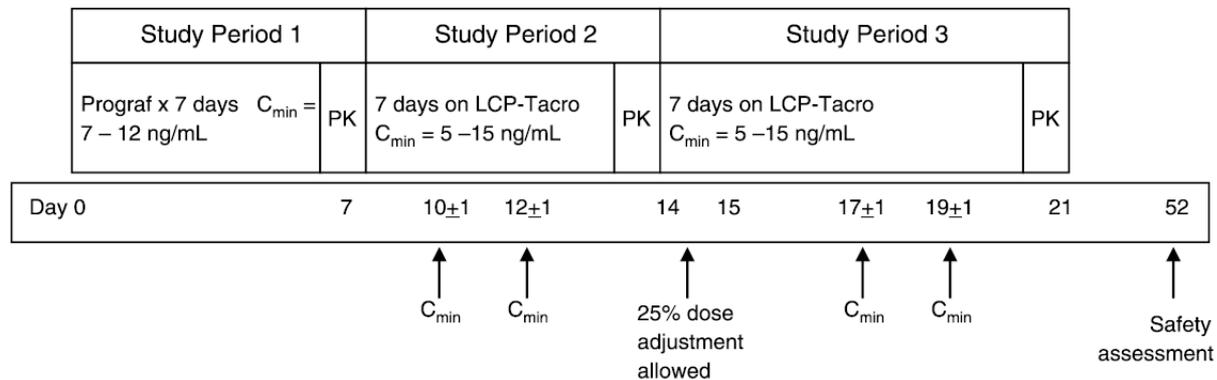
Envarsus® (LCP-Tacro) Veloxis, Chiesi

Szintigraphische Aufnahme von LCP-Tacro während der Magen-Darm-Passage



Pharmakokinetik von Prograf – LCP-Tacro stabile NTx-Patienten, Phase II

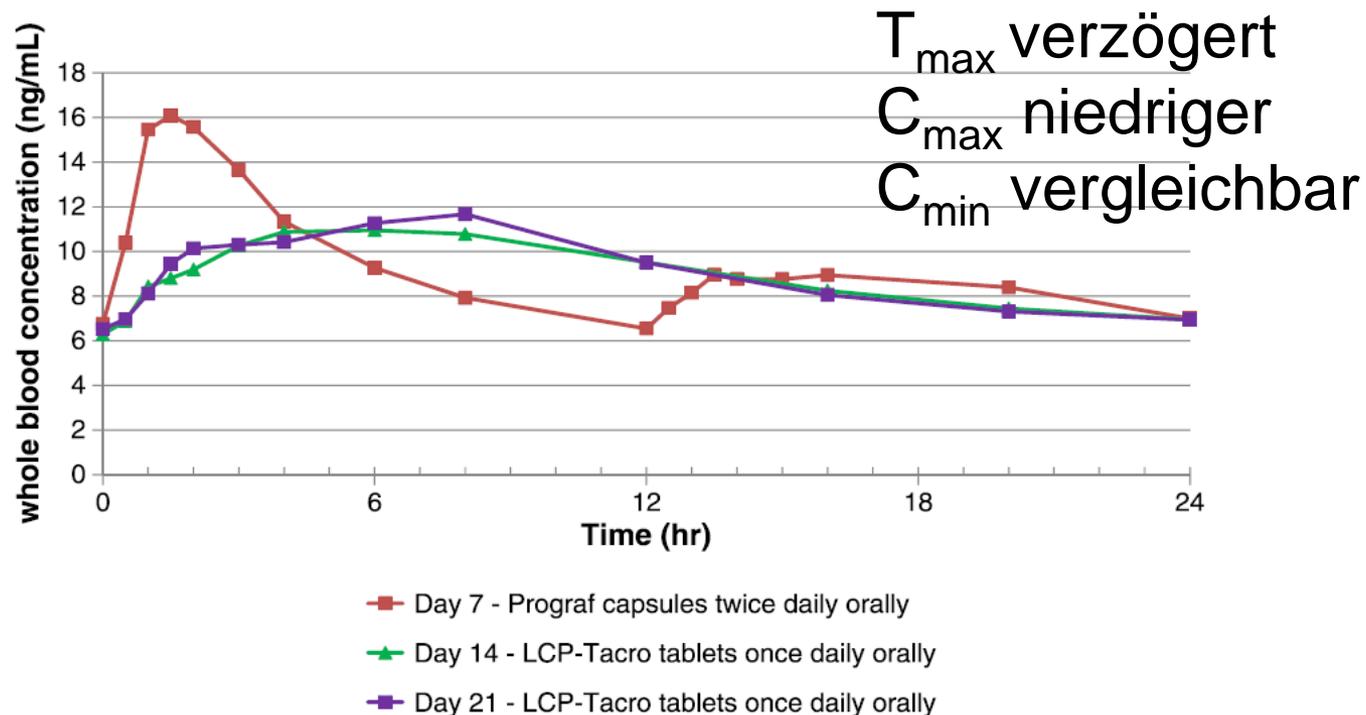
Prospektive Phase II-Studie zur Konversion von Prograf zu LCP-Tacro
(1 : 0,7) in 47 stabilen Patienten nach Nierentransplantation



Day 7: blood samples taken at 0 [predose], 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 15, 16, 20 and 24 hours after the morning dose of Prograf
 Day 7 & 21 blood samples taken at 0 [predose], 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 and 24 hours after the morning dose of LCP-Tacro

Gaber et al. Transplantation 2013;96:191-7

Pharmakokinetik von Prograf – LCP-Tacro stabile NTx-Patienten, Phase II



Gaber et al. Transplantation 2013;96:191-197.

Pharmakokinetik von Prograf – LCP-Tacro stabile NTx-Patienten, Phase II

	Prograf® Kapseln (2x/Tag)	MeltDose®-Retardtabletten (1x/Tag)		Behandlungseffekt (p)	
	Tag 7 (n = 47)	Tag 14 (n = 47)	Tag 21 (n = 46)	Tag 7 vs. 14	Tag 7 vs. 21
Tagesgesamtdosis (mg/Tag) ^a	7,4 ± 5,0	5,3 ± 3,5	5,3 ± 3,7	0,0177	0,0251
Pharmakokinetische Parameter					
AUC _{24h} (ng · h/ml) ^b	212,1 (25,6)	206,8 (29,3)	209,1 (31,3)	0,6588	0,8015
C _{max} (ng/ml) ^b	17,7 (42,6)	12,6 (36,0)	13,1 (41,9)	< 0,0001	0,0001
C _{min} (ng/ml) ^b	6,8 (22,0)	6,6 (33,4)	6,6 (31,7)	0,5602	0,6447
C _{mittl} (ng/ml) ^b	8,8 (25,6)	8,6 (29,3)	8,7 (31,3)	0,6588	0,8015
Verhältnis C _{max} /C _{min} ^a	2,8 ± 0,9	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,9	< 0,0001	0,0004
T _{max} (h), Median (Bereich)	1,8 (0,5-24)	6 (1-16)	6 (1,5-16)	0,0001	0,0001
Fluktuation ^c (%)	127,4 ± 57,3	73,2 ± 45,0	77,0 ± 50,6	< 0,0001	< 0,0001
Swing ^d (%)	174,6 ± 93,7	102,8 ± 75,2	110,1 ± 89,2	< 0,0001	0,0004
Korrelationskoeffizient zwischen AUC _{24h} und C _{min}	0,79 (p < 0,0001)	0,91 (p < 0,0001)	0,86 (p < 0,0001)		

^a Arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung, ^b geometrischer Mittelwert (Variationskoeffizient, %), ^c Fluktuation = 100 × (C_{max}-C_{min})/C_{mittl},

^d Swing = 100 × (C_{max}-C_{min})/C_{min}

Abkürzungen: AUC_{24h} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 Stunden, C_{max} = maximale Konzentration, C_{min} = minimale Konzentration, C_{mittl} = mittlere Konzentration, T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration

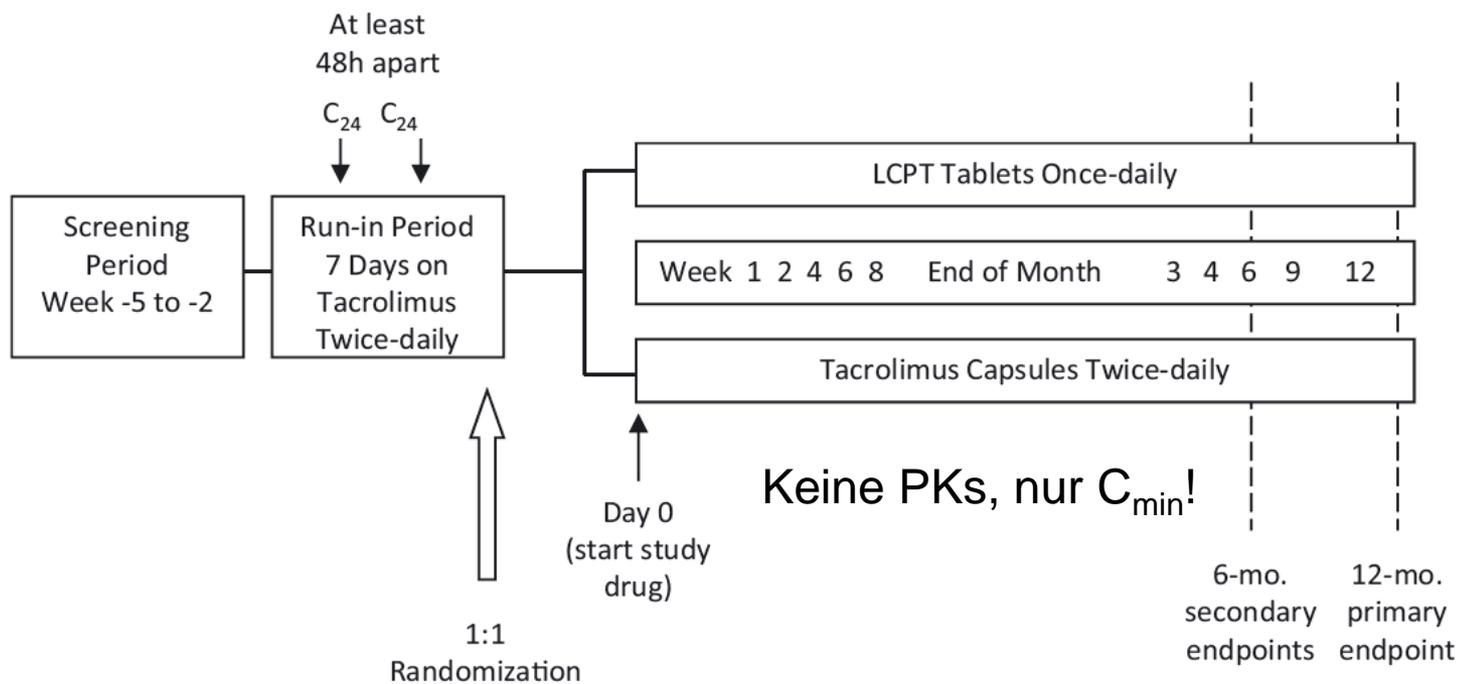
- LCP-Tacro Dosis 30% geringer
- AUC_{0-24h}, C_{min} und VK von AUC und C_{min} nicht signifikant unterschiedlich
- Geringere Schwankungsbreite der Wirkstoffkonzentrationen
- Gute Korrelation zwischen C_{min} und AUC_{0-24h}

Pharmakokinetik von Prograf – LCP-Tacro stabile NTx-Patienten, Phase III (MELT-Studie)

- 47 Zentren in den USA und Europa
- Prospektive, offene, randomisierte Konversionsstudie mit zwei Armen über 1 Jahr
- 326 Patienten von 3 Monate bis Jahre nach der Transplantation
- Tacrolimuszielkonzentrationen (4-15 ng/ml)
- Entweder Prograf oder LCP-Tacro (Dosierung 1 : 0,7)
- Dosisanpassung nach lokaler Praxis

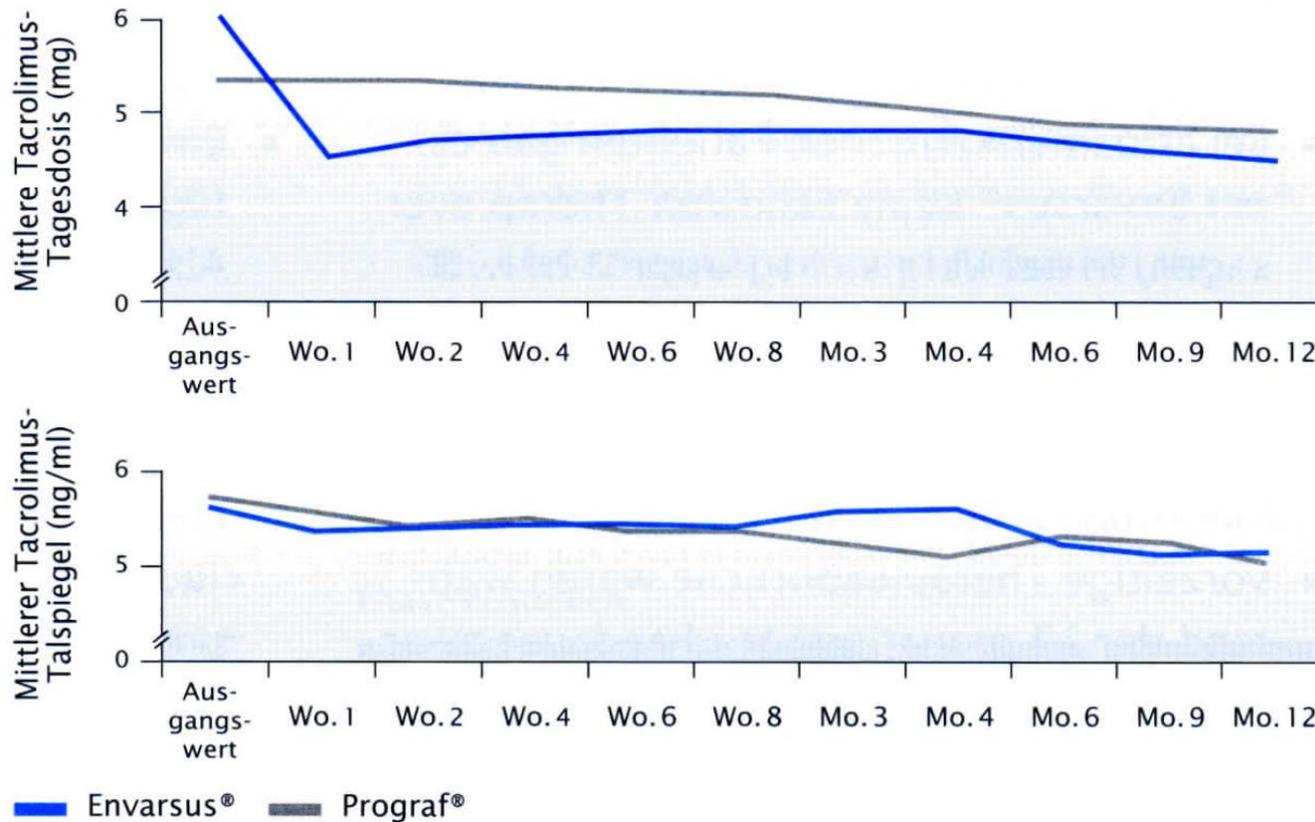
Bunnapradist et al. Am J Transplant 2013;13:760-9.

MELT-Studie



Bunnapradist et al. Am J Transplant 2013;13:760-769.

Tagesdosis und C₀-Konzentrationen MELT-Studie



Niedrigere Tagesdosis (ca. 20%) aber vergleichbare C_{min} Konzentrationen

Bunnapradist et al. Am J Transplant 2013;13:760-769.

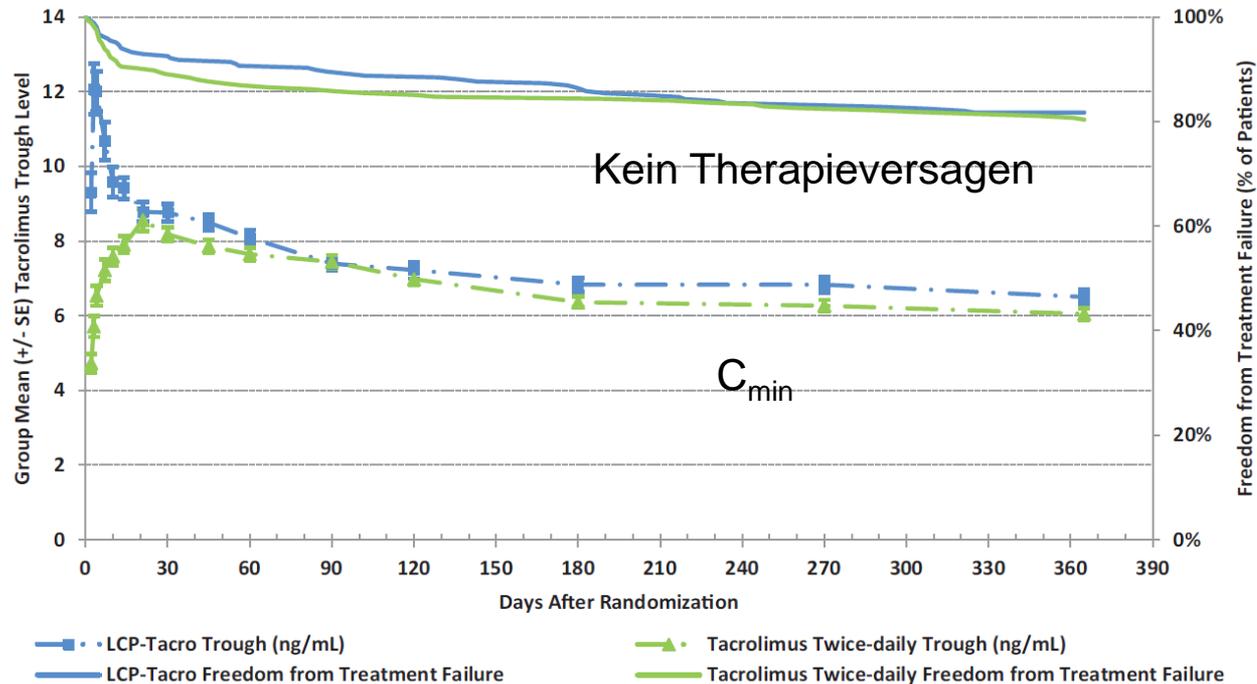
Pharmakokinetik von Prograf – LCP-Tacro de novo NTx-Patienten, Phase III

Doppeltblinde, doppelt Dummy, multizentrische Studie bei erwachsenen de novo NTx-Patienten

- 543 Patienten randomisiert
- Ergebnisse nach 12 Monaten evaluiert
- Anfangsdosis LCP-Tacro 0,17 mg/kg/Tag
- Anfangsdosis Prograf 0,1 mg/kg/Tag
- Anpassung der Dosis im Studienverlauf erlaubt, um C_{\min} von 6-11 ng/ml (\leq Tag 30), 4-11 ng/ml ($>$ Tag 30) zu erreichen.

Budde et al. Am J Transplant 2014;14:2769-806.

LCP-Tacro: C_0 und Therapieversagen

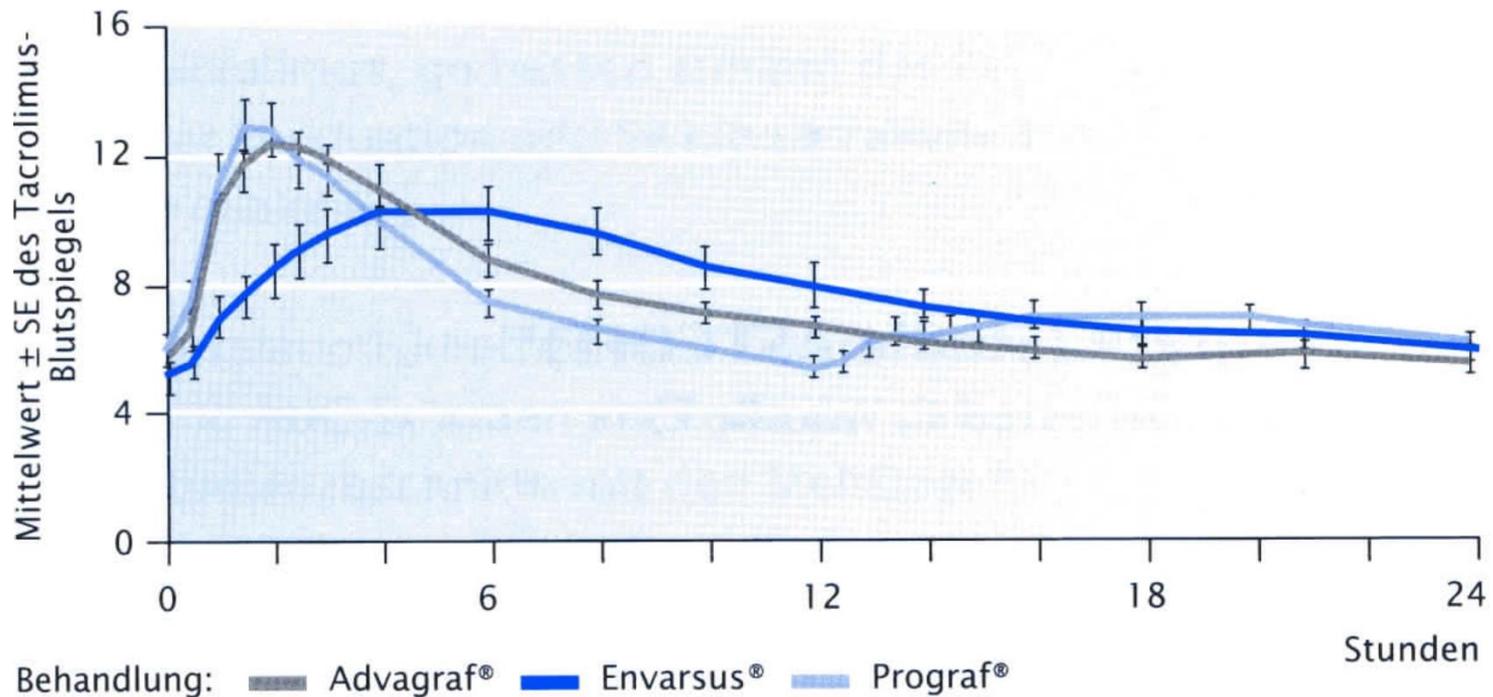


- LCP-Tacro nicht unterlegen: Therapieversagen 18,3% LCP-Tacro, 19,6% Prograf
- C_{min} im Studienverlauf vergleichbar, aber mit LCP-Tacro früher im Zielbereich
- Weniger Patienten subtherapeutisch (33,5% LCP-Tacro, vs. 74,7% Prograf).
- Kumulative Gesamtdosis mit LCP-Tacro 14,3% niedriger als mit Prograf

Budde et al. Am J Transplant 2014;14:2769-806.

Pharmakokinetik von Prograf - Advagraf – LCP-Tacro stabile NTx-Patienten, Phase II

Offene, prospektive randomisierte Studie mit zwei Armen und Crossover (1:1:0,8)
30 Patienten, jeweils 1 Woche, PK am jeweils am Tag 7



LCP-Tacro: Höchste Exposition mit niedrigster Dosis, geringste Fluktuation C_{\min} , spätestes T_{\max} und niedrigstes C_{\max} !

Tremblay et al. Abstrakt, ESOT 2015.

01.12.2015

Seite 29

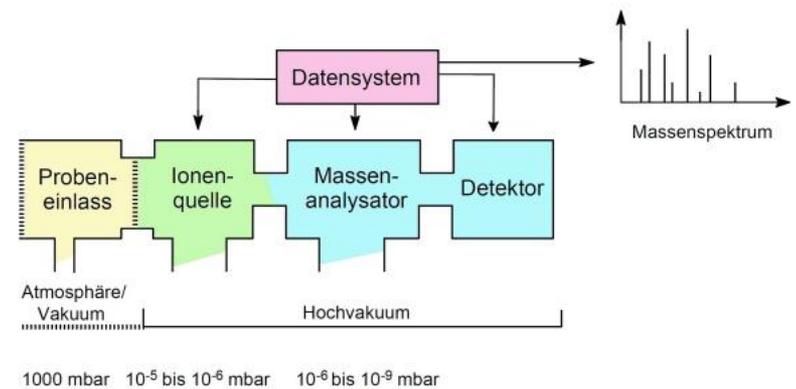
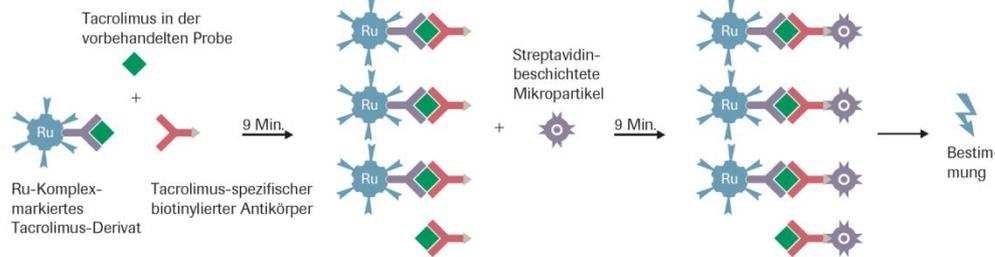
Zusammenfassung LCP-Tacro (Envarsus)

- Bioverfügbarkeit 15-30% höher als Prograf
- Vergleichbare Exposition wie mit Prograf mit 20-30% weniger Dosis
- Sehr gute Korrelation zwischen C_{\min} Konzentrationen und (AUC_{0-24h}) ermöglicht Talspiegelmonitoring
- Vergleichbare Exposition wie mit Prograf ermöglicht Talspiegelmonitoring mit den etablierten therapeutischen Bereichen
- Interindividuelle Schwankungen der AUC_{0-24h} und C_{\min} -Konzentrationen erfordern TDM
- Niedrigeres C_{\max} , möglicherweise bessere Verträglichkeit
- Bisher keine Daten zur besseren Compliance der Patienten und zum Langzeit-Outcome

Analytik: Immunoassay oder LC-MS/MS?

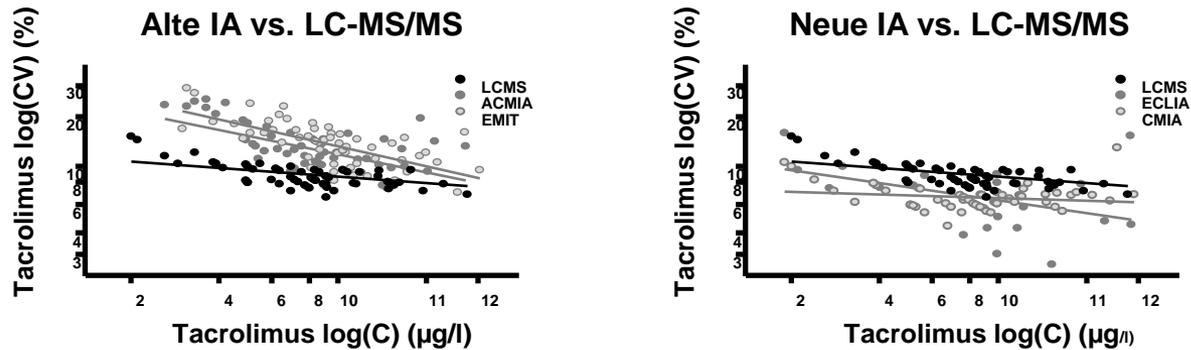


Testprinzip: Kompetitiver Immunoassay

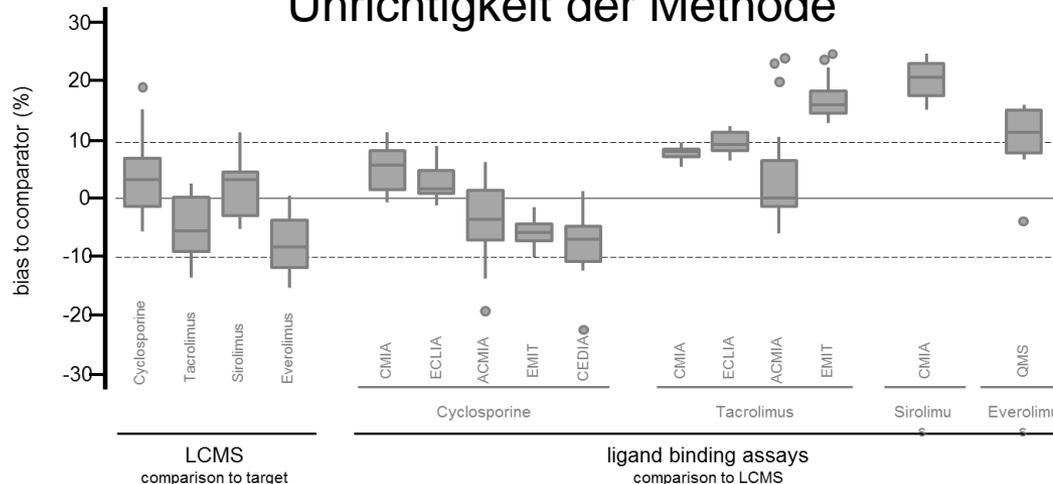


Analytik: Unpräzision und Unrichtigkeit (Ringversuch Analytical Services International)

Unpräzision der Methoden zwischen Laboratorien



Unrichtigkeit der Methode



Schlussfolgerungen TDM Tacrolimus QD

- Veränderte Pharmakokinetik bei Umstellung von BID auf QD erfordert engmaschiges TDM
- Intrerindividuelle Variabilität erfordert TDM
- Für ein TDM von Tacrolimus QD wird aufgrund der Korrelation von C_{24h} und AUC_{0-24h} ein Talspiegelmonitoring mit denselben therapeutischen Bereichen wie für BID verwendet
- Ob die etablierte TDM-Strategie im Langzeitverlauf schlüssig ist, muss sich erst noch beweisen
- Für einzelne Patienten AUC-Monitoring evtl. sinnvoll
- Neue Immunoassays vielversprechend, standardisierte LC-MS/MS ist der Goldstandard

Klinikum Stuttgart – Medizin fürs Leben

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kritik an den bisher publizierten Studien

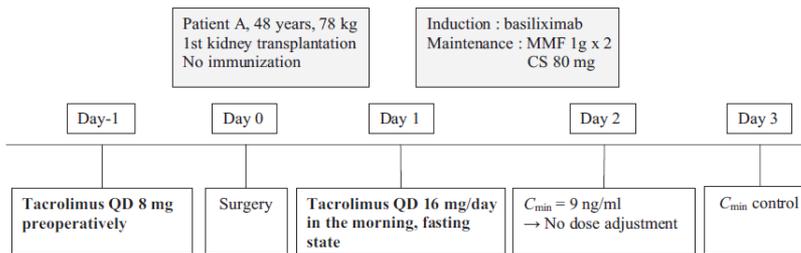
(Staatz and Tett Clin Pharmacokinet 2015;54:993-1025)

- Die Präparate sind nicht bioäquivalent nach den Kriterien der EMA (Quotient AUC und C_{max} innerhalb 90-111%, 11%)
- Es wurden meist nur PK-Daten nach morgendlicher Einnahme verglichen
- Es ist nicht immer klar wie die AUCs berechnet wurden
- Feste Blutentnahmezeitpunkte für C_{max} , echtes C_{max} evtl. versäumt
- Nicht immer klar was mit C_0 gemeint war. C_{12h} bei BID oder C_{24h} bei BID und QD?
- Unterschiedliche Assays verwendet, oft eine Mischung bei multizentrischen Studien
- Einige Studien mit sehr kleinen Patientenzahlen, nicht prospektiv, nicht randomisiert
- Korrelation zwischen AUC und C_{min} nicht immer hoch und variabel für die verschiedenen Präparate, stellt Talspiegel-Monitoring in Frage
- Keine prospektiven Studien zum Effekt eines AUC- oder C_{min} -Monitorings
- Studien zur intraindividuellen Varianz berücksichtigen meist Dosisänderungen nicht
- Selektionsbias bei der Rekrutierung, meist unkomplizierte Patienten

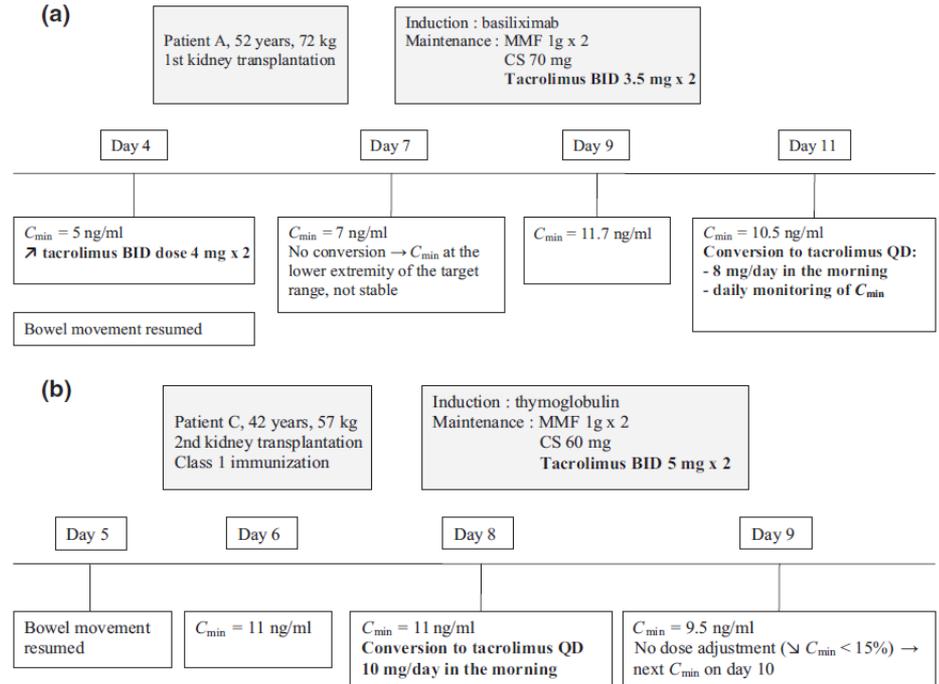
Wo ist der Vorteil, wenn bei Polypharmazie eine Tablette weniger genommen werden muss?

Vorschlag zur Umstellung

De novo



Frühe Konversion



Caillard et al. Transpl Int. 2015, [Epub ahead of print;10:2632-2643