








Research Article

## Comparison of the Efficacy between De Novo Everolimus Plus Low Dose Cyclosporin and Standard Cyclosporine Plus Cellcept on Prevention of CMV and BK Virus Infection, 6-Months and One-Year Graft Survival in Renal Transplant Patients, 1398-1399, Tehran

Nooshin Dalili<sup>1</sup> , Fatemeh Pour-rezagholi<sup>1</sup> , Maryam Mousavi<sup>2</sup> , Morvarid Alinezhad<sup>1</sup> , Sadra Ashrafi<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> MD, Assistant Professor of Nephrology, CKDRC, Department of Nephrology, Labbafinezhad Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> MD, Shahid Beheshti Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* **Corresponding author:** Nooshin Dalili, Department of Nephrology, Labbafinezhad Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: nooshindalili4@gmail.com

DOI: [10.61186/jams.25.5.10](https://doi.org/10.61186/jams.25.5.10)

### How to Cite this Article:

Dalili N, Pour-rezagholi F, Mousavi M, Alinezhad M, Ashrafi S. Comparison of the Efficacy between De Novo Everolimus Plus Low Dose Cyclosporin and Standard Cyclosporine Plus Cellcept on Prevention of CMV and BK Virus Infection, 6-Month and One-Year Graft Survival in Renal Transplant Patients, 1398-1399, Tehran. *J Arak Uni Med Sci.* 2022;**25**(5):10-19. DOI: [10.61186/jams.25.5.10](https://doi.org/10.61186/jams.25.5.10)

Received: 13 Oct 2022

Accepted: 10 Mar 2023

### Keywords:

Kidney Transplantation

CMV Infection

Rejection

Immunosuppression

© 2022 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Years after the first successful kidney transplant, there are still many questions about the best immunosuppression regimen for these patients. Various studies have shown that long-term use of calcineurin inhibitor drugs can be associated with chronic nephrotoxicity and lead to irreversible damage to the transplanted organ. Therefore, the goal is to use immunosuppressive drugs and reduce the dose of calcineurin inhibitors as much as possible without increasing the risk of transplant rejection. This study aims to compare renal function, the rate of viral infections, and the occurrence of rejection after kidney transplantation in patients on two different treatment regimens including everolimus plus a low dose of calcineurin inhibitor against the standard protocol of calcineurin inhibitor along with mycophenolic acid in 60 kidney transplanted patients.

**Methods:** This clinical trial was conducted at Labbafinejad Hospital in Tehran between 2018-2019 on 60 kidney transplant patients aged 18 to 65 years and for 12 months.

**Results:** In terms of kidney function status based on GFR, except for the first month ( $P=0.02$ ), there was no significant difference between the two groups in any of the time periods ( $P>0.05$ ). Also, there was no statistically significant difference between the two study groups in terms of hospitalization length after transplantation and re-hospitalization during the study ( $P>0.05$ ).

**Conclusions:** The results of this study showed that the everolimus regimen and low dose of calcineurin inhibitor can be used de novo in transplant patients without increasing the risk of rejection in them and at the same time it may be able to reduce the incidence of viral infections after transplantation.

## مقایسه اثربخشی استفاده از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین در برابر دوز استاندارد سیکلوسپورین و Cellcept بر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV و BK virus و میزان بقای شش ماه و یکساله پیوند کلیه سال ۱۳۹۸-۱۳۹۹، تهران

نوشین دلیلی<sup>۱\*</sup>، فاطمه پوررضاقلی<sup>۱</sup>، مریم السادات موسوی<sup>۱</sup>، مروارید علی نژاد<sup>۱</sup>، صدرا اشرفی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> نفرولوژیست، بیمارستان لبافی نژاد، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: نوشین دلیلی، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی، تهران، ایران. ایمیل: [nooshindalili4@gmail.com](mailto:nooshindalili4@gmail.com)

DOI: 10.61186/jams.25.5.10

<b>چکیده</b>	تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۱
<b>مقدمه:</b> با گذشت سالها از اولین مورد موفقیت آمیز پیوند کلیه هنوز در مورد بهترین رژیم سرکوب ایمنی در این بیماران سؤالات بسیاری وجود دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفاده طولانی مدت از داروهای دسته مهارکننده کلسی نورین می‌تواند با نفروتوکسیسیته مزمن همراه باشد و منجر به آسیب غیر قابل برگشت به عضو پیوندی گردد. بنابراین هدف، استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی و کاهش دوز مهارکننده‌های کلسی نورین تا حد ممکن است که از طرفی ریسک پس زدن پیوند را هم اضافه نکند. این مطالعه با هدف مقایسه فانکشن کلیوی و میزان عفونت‌های ویروسی و وقوع رجکشن پس از پیوند کلیه در بیماران روی دو رژیم درمانی متفاوت شامل اورولیموس بعلاوه دوز پایین مهارکننده کلسی نورین در برابر پروتکل استاندارد مهار کننده کلسی نورین همراه با مایکوفنولیک اسید در ۶۰ بیمار پیوندی طراحی و اجرا گردید.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۳۰
<b>روش کار:</b> این کارآزمایی بالینی در بیمارستان لبافی نژاد تهران بین سالهای ۱۳۹۸-۱۳۹۹ روی ۶۰ نفر از بیماران پیوند کلیه با سن ۱۸ تا ۶۵ سال و به مدت ۱۲ ماه انجام گرفت. بیماران بصورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول سیکلوسپورین با دوز ۳٫۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعلاوه اورولیموس ۰٫۷۵ میلی دو بار در روز همراه با کورتیکواستروئید دریافت کردند و گروه دوم سیکلوسپورین ۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعلاوه مایکوفنولیک اسید یک گرم دو بار در روز همراه با کورتیکواستروئید دریافت نمودند. همه بیماران اینداکشن با تیموگلوبولین دریافت کرده بودند. جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS 20.0 استفاده شد. نتایج داده‌های کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف از معیار $(SD \pm mean)$ و با استفاده از آزمونهای T student نمایش داده شدند. داده‌های کیفی با فراوانی و درصد و به وسیله تست کای دو exact بیان شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شده است. فانکشن کلیوی و میزان عفونت‌های ویروسی و میزان رجکشن ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند در این دو گروه مقایسه شد.	واژگان کلیدی: پیوند کلیه عفونت سیتومگالو ویروس رد پیوند
<b>یافته‌ها:</b> مطالعه دارای کد اخلاق بوده و تمام اطلاعات بیماران بصورت محرمانه حفظ می‌شود بعلاوه تمام شرکت کنندگان فرم رضایت آگاهانه را امضا نموده‌اند.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
<b>نتیجه گیری:</b> از لحاظ وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR به استثنای ماه اول ( $P=0.02$ ) تفاوت معنی داری بین دو گروه در هیچیک از دوره‌های زمانی وجود نداشت ( $P>0.05$ ). همچنین بین دو گروه مطالعه از نظر مدت زمان بستری پس از پیوند بستری مجدد در طول مطالعه تفاوت معنی دار اماری وجود نداشت ( $P>0.05$ ). در خصوص وقوع رجکشن بعد از پیوند نیز بین دو گروه تفاوتی مشاهده نشد. در حالیکه میزان عفونت سیتومگالوویروس و BK در عرض یکسال اول بعد از پیوند در گروهی که اورولیموس دریافت کردند پایین‌تر بود. نتایج این مطالعه نشان داد که رژیم اورولیموس و دوز پایین مهارکننده کلسی نورین را می‌توان بصورت de novo در بیماران پیوندی به کار برد بدون اینکه خطر رجکشن در آنها افزایش یابد و در عین حال ممکن است بتواند از میزان بروز عفونت‌های ویروسی پس از پیوند بکاهد.	

## مقدمه

منظور مقایسه اثربخشی استفاده Denovo از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین با دوز استاندارد سیکلوسپورین و Cellcept در پیشگیری از ایجاد عفونت ویروس CMV و BK و میزان بقای پیوند در گیرندگان پیوند کلیه در بیمارستان لبافی نژاد تهران بین سالهای ۱۳۹۸-۱۳۹۹ طراحی و اجرا گردید.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (□□□) بر روی بیماران پیوند کلیه بخش پیوند بیمارستان شهید دکتر لبافی نژاد تهران در سال ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ انجام شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول کوکران و با توجه به  $\alpha=5\%$  و نیز درصد شیوع عفونت ویروسی سیتومگالوویروس و BK و نیز میزان رجکشن کلیه پیوندی و  $\beta=8\%$  به تعداد ۶۰ نفر برآورد گردید. ۶۰ بیمار تحت پیوند کلیه به ترتیب انجام پیوند وارد مطالعه شدند و بطور تصادفی (با کمک جدول اعداد تصادفی) به دو گروه مورد (داروی everlimus+دوز پایین سیکلوسپورین) ۳۰ بیمار و گروه کنترل (دوز استاندارد سیکلوسپورین و مایکوفنولات) ۳۰ بیمار، تقسیم شدند. با این حال در گروه کنترل دو بیمار بدلیل عارضه جراحی نفرکتومی شدند و یک بیمار هم بدلیل نارسایی قلبی فوت کرد. نهایت آنالیز داده‌ها در ۵۷ بیمار برای ۶ ماه و ۲۷ بیمار برای یکسال انجام شد. (۳۰ بیمار بدلیل اقامت در شهرستان بعد از گذشت ۶ ماه از پیوند جهت ادامه مطالعه به تهران مراجعه نداشتند).

پس از توضیح نحوه انجام مطالعه برای بیماران و اخذ آگاهانه رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در مطالعه، کلیه بیماران واجد شرایط مطالعه به ترتیب انجام پیوند وارد مطالعه شدند. با استفاده از یک چک‌لیست، خصوصیات دموگرافیک بیمار پیوند شده (سن، جنس، قد، وزن)، خصوصیات بیماری کلیه (علت نارسایی کلیه، دیالیز پیش از پیوند) و خصوصیات پیوند کلیه (منبع پیوند، سن و جنس دهنده) جمع‌آوری شد. سپس بیماران بطور تصادفی با کمک جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند:

۱. گروه اول تحت درمان با داروی everolimus با دوز  $mg/bid \cdot 0.75$  با everolimus C0 برابر با  $ng/mL \cdot 3$  در روز ۳ تا ۵ از شروع درمان به همراه Sandimun (Neoral) low dose با CNI level برابر  $ng/mL \cdot 100-200$  در ماه اول،  $ng/mL \cdot 75-100$  در ماه دوم و سوم،  $ng/mL \cdot 50-100$  در ماه چهارم و  $ng/mL \cdot 25-50$  در ماه ششم تا دوازدهم پیوند قرار گرفتند.

۲. گروه دوم تحت درمان با داروی Sandimun (Neoral) با دوز ۶  $mg/kg$  divided با C0 برابر با  $ng/mL \cdot 300-150$  در سه‌ماهه اول به همراه cellcept با دوز  $1 gr/bid$  قرار گرفتند. تمام بیماران پس از پیوند تحت درمان با ATG قرار گرفتند. دوز کورتون در این مطالعه در روز عمل  $mg \cdot 200$  متیل پردنیزولون، در روز اول و دوم  $mg/kg \cdot 2$  حداکثر  $mg \cdot 120$  روزانه و در روزهای سوم تا پنجم  $mg/kg \cdot 1$  حداکثر  $mg \cdot 70$  روزانه بود. بدنبال آن  $mg/kg \cdot 0.1$  حداکثر  $mg \cdot 7.5$  روزانه دوز کورتون تا رسیدن به  $mg \cdot 30$  روزانه کاهش می‌یافت و این دوز برای مدت دو هفته ادامه یافته و سپس هر دو هفته  $mg \cdot 5$  از دوز کورتون کاسته می‌شد تا به  $mg \cdot 15$  روزانه برسد. پس از

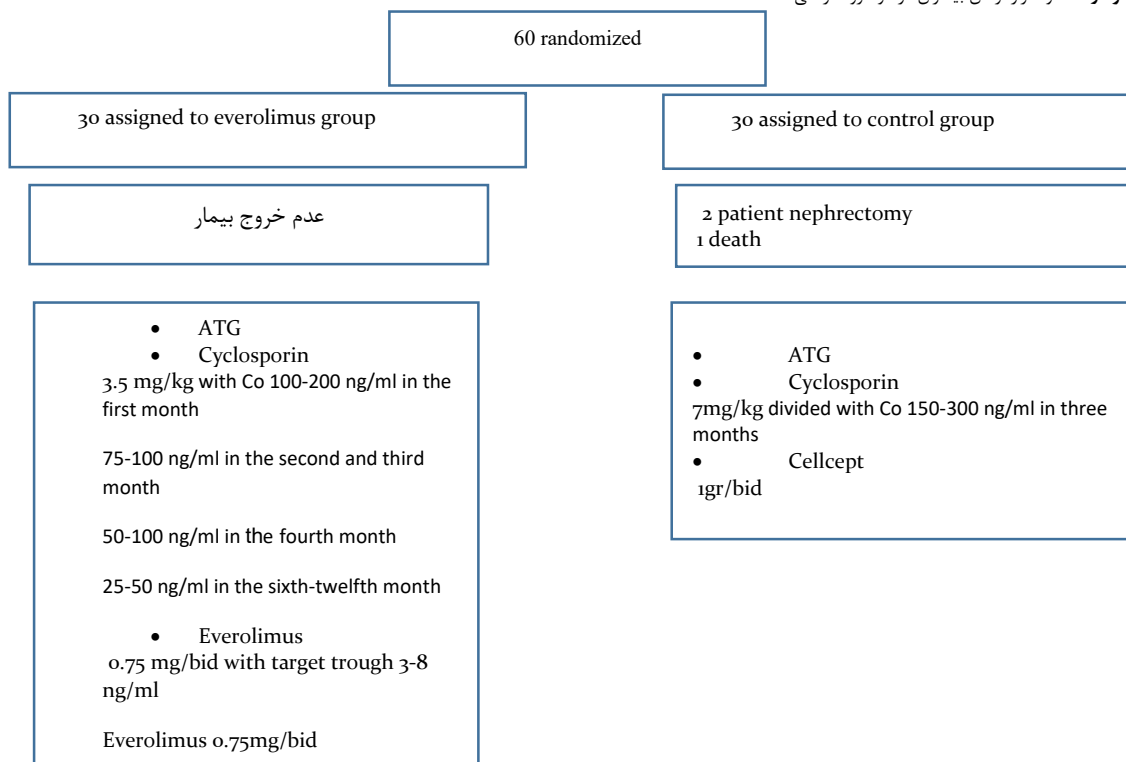
در سال‌های اخیر تأکید ویژه‌ای بر استراتژی‌های سرکوب ایمنی پس از پیوند کلیه با کاهش دوز مهارکننده‌های کلسینورین (CNI)، شده است (۱). یکی از این موارد، استفاده از everolimus بعنوان مهارکننده‌های رایا مایسین در پستانداران (mTOR) به منظور کاهش دوز CNI ها است (۲، ۳). Everolimus پرولیفراسیون سلول‌های T را از طریق فاکتورهای رشد بلوک می‌کند در حالیکه CNI ها ترانس کریپشن ژن اینترلوکین ۲ را در مراحل اولیه مهار می‌کنند (۴، ۵). از آنجا که نفروتوکسیسیته مرتبط با CNI ها با مهارکننده‌های mTOR اتفاق نمی‌افتد، یک هدف اصلی استفاده از mTOR ها جلوگیری از آسیب هیستولوژیک گرافت مرتبط با CNI می‌باشد. علاوه بر آن، مزایای دیگر مهارکننده‌های mTOR شامل فعالیت ضد پرولیفراتیو در کاهش رشد تومورها و بدخیمی‌های de novo (۲، ۶-۸)، اثرات محافظت قلبی (۲، ۹-۱۱) و شواهد کاهش عفونت CMV می‌باشد. میزان شیوع عفونت سیتومگالوویروس بعد از پیوند کلیه سالانه بر اساس مطالعات مختلف در سراسر دنیا متفاوت بوده از ۴ تا ۱۰ درصد گزارش شده است (۱۲). انسیدانس BK ویرمی بعد از پیوند کلیه حدود ۱۳ درصد و نفروپاتی ناشی از آن حدود ۸ درصد می‌باشد. همچنین بر اساس مطالعات قلبی همین گروه میزان بقای کلیه پیوندی در گیرندگان پیوند کلیه بعد از گذشت یکسال بیش از ۹۷ درصد می‌باشد. استراتژی‌های مختلفی بر پایه everolimus برای کاهش دوز CNI ها وجود دارد (۱۳، ۱۴) که از آن جمله رژیم de novo everolimus را می‌توان ذکر نمود.

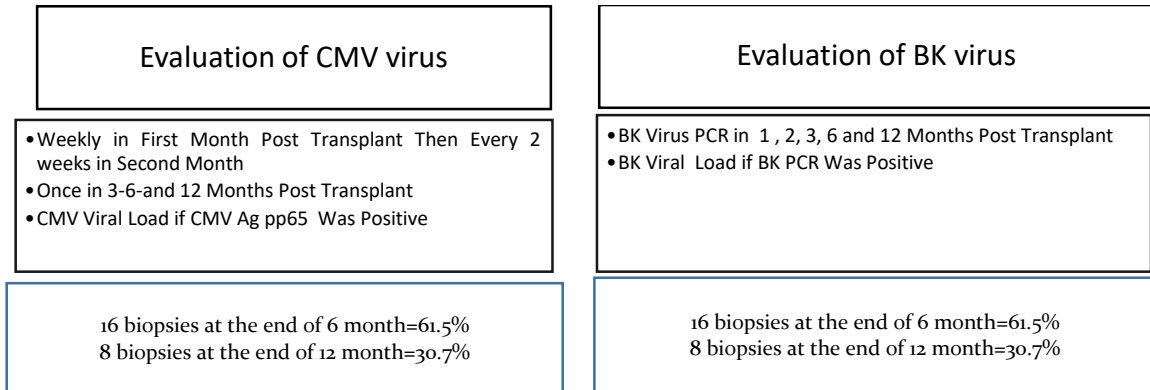
کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که در جمعیت‌های با خطر ایمونولوژیک پایین تا متوسط، رژیم everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین نسبت به رژیم با دوز استاندارد کارآیی خود را از دست نمی‌دهد (۱۵-۱۷). بر پایه این مطالعات دوز مصرفی CNI در بیماران درمان شده با everolimus بطور روتین کاهش یافته است (۱۸، ۱۹). رژیم دارویی everolimus با کاهش دوز CNI با رژیم معمولی مایکوفنولیک اسید (MPA) و دوز استاندارد CNI در سه کارآزمایی بالینی در پیوند کلیه de novo مورد بررسی قرار گرفته است (۲۰-۲۳). بزرگ‌ترین این کارآزمایی‌ها، کارآزمایی A2309 می‌باشد که یک کارآزمایی چندمرکزی ۲۴ ماهه است و در آن بیماران با پیوند کلیه de novo برای اولین بار بطور تصادفی به دو گروه everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین و یا MPA با دوز استاندارد سیکلوسپورین تقسیم شدند (۲۲). پیامد کارآیی دو رژیم (شامل رد پیوند تأیید شده با بیوپسی) بین گروه‌های everolimus و MPA مشابه بود (۲۴). آنالیز تکمیلی نشان داد که پایین‌ترین میزان سوء عملکرد کلیه (بر پایه eGFR یا کراتینین سرم یا حضور پروتئینوری) زمانی مشاهده می‌شود که سطح سیکلوسپورین به کمتر از  $100ng/mL$  برسد (۲۵) که با نفروتوکسیسیته وابسته به دوز مرتبط با CIN ها همخوانی داشت (۲۶). در حال حاضر everolimus با هدف ایجاد سطح  $3-8ng/mL$  برای تعادل بین کارآیی و نیز ایمنی در پیوند کلیه de novo همراه با کاهش CNI توصیه می‌شود. از آنجا که تا کنون در کشور ما مطالعه‌ای در مورد تأثیر رژیم درمانی de novo everolimus به همراه کاهش دوز سیکلوسپورین در پیوند کلیه انجام نشده است مطالعه حاضر به

کمتر از  $50,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$  و هموگلوبین کمتر از  $8 \text{ g}/\text{dL}$ ، افزایش ALT، AST یا بیلی روبین بیشتر از دو برابر حداکثر نرمال، ابتلا هم‌زمان به عفونت‌های مهم و کنترل نشده، اسهال شدید، استفراغ شدید، سوء جذب یا اولسر پپتیک فعال، هیپرلیپیدمی شدید (کلسترول بیشتر یا مساوی  $350 \text{ mg}/\text{dL}$  و/یا تری گلیسرید بیشتر از  $750 \text{ mg}/\text{dL}$  علی‌رغم درمان دارویی، آلرژی شناخته شده به corticosteroids، ganciclovir، valganciclovir، everolimus، Tacrolimus، ATG، cyclosporine A یا سایر داروهای رژیم درمانی، شرکت هم‌زمان در سایر کارآزمایی‌های بالینی، وجود سوء مصرف مواد یا هر گونه بیماری‌های روان‌پزشکی تداخل‌کننده با مصرف رژیم دارویی و ایجاد هر گونه عارضه جانبی غیر قابل تحمل از سوی بیمار حین انجام مطالعه بودند. کلیه مفاد بیانیه هلسینکی در این مطالعه رعایت شده و پس از تأیید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با ثبت کد اخلاق UNRC940401/18، مطالعه شروع شد. این مطالعه در سایت clinicaltrial.gov نیز با ID:NCT04906304 به ثبت رسیده است. جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS ۲۰۰۰ استفاده شد. نتایج داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف از معیار ((SD $\pm$ mean) و با استفاده از آزمونهای student T نمایش داده شدند. داده‌های کیفی با فراوانی و درصد و به وسیله تست کای د exact بیان شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شده است.

آن نیز هر دو هفته  $2,5 \text{ mg}$  کاهش می‌یافت به طوری که تا پایان مطالعه بیماران روزانه  $5-7 \text{ mg}$  پردنیزولون دریافت می‌نمودند. همچنین تمام بیماران تا ماه سوم پروفیلاکسی CMV گرفتند. (نمودار ۱) جهت بررسی وضعیت CMV، در ماه اول بصورت هفتگی، در ماه دوم هر دو هفته یکبار و در ماه‌های سوم تا ششم یکبار و یکبار هم در ماه ۱۲ بررسی CMV PP65 صورت گرفت و در صورت مثبت شدن آن در هر زمان بررسی CMV PCR viral load انجام شد. همچنین به منظور بررسی وضعیت BK virus، در ماه‌های اول، دوم، سوم و ششم و دوازدهم نیز BK virus PCR و در صورت لزوم BK virus viral load چک شد. (نمودار ۲) همچنین GFR در فواصل مختلف با استفاده از فرمول CKD-EPI محاسبه شد. در صورت افزایش کراتینین، بیماران تحت بیوپسی کلیه جهت بررسی علت آن قرار گرفتند. همچنین بیوپسی کلیه در ماه ششم و دوازدهم حتی در حضور کراتینین نرمال جهت بررسی وضعیت کلیه پیوندی انجام شد. میزان مثبت شدن CMV یا BK virus و مدت زمان آن پس از پیوند، و نیز میزان بقای پیوند کلیه بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. معیارهای ورود شامل سن بیشتر از ۱۸ سال و زیر ۶۵ سال، عدم وجود سابقه قبلی پیوند کلیه، عدم وجود سابقه قبلی پیوند سایر اعضا، عدم panel مثبت با هر درجه، عدم وجود پروتئینوری، عدم مصرف مزمن کورتیکواستروئید و بیماران با  $\text{BMI} < 29 \text{ kg}/\text{m}^2$  بودند. معیارهای خروج نیز شامل، ابتلا به HIV، HBV یا HCV، شمارش کامل نوتروفیل‌ها (ANC) کمتر از  $1000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ، تعداد پلاکت‌ها

نمودار ۱. نحوه قرارگرفتن بیماران در دو گروه درمانی





شدند که ۲ بیمار در گروه Everolimus (ماه ۹ و ۱۲ به طور متوسط ماه ۱۰) و ۵ بیمار در گروه کنترل (در ماه ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲) بودند. با این حال تفاوت معنی‌داری از این جهت بین دو گروه نبود. همچنین ۵ بیمار مبتلا به CMV شدند که ۴ بیمار در گروه کنترل (در ماه ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲) و یک بیمار در گروه Everolimus (ماه ۸) بوده است. علیرغم اینکه تعداد ابتلا در گروه کنترل نسبت به گروه everolimus بیشتر بود، اما تفاوت معنی‌داری از این جهت بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۶).

در خصوص وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR همانطور که مشاهده می‌گردد به استثنای ماه اول ( $P = 0.02$ ) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در هیچیک از دوره‌های زمانی وجود ندارد ( $P > 0.05$ ) (جدول ۷). در ۳۳ بیمار (۶۱.۵٪) در پایان ماه ششم و در ۱۶ بیمار در پایان ماه ۱۲ (۶۶.۶٪) بیوپسی انجام شد. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر CNI toxicity یا درصد IF/TA وجود نداشت (جدول ۸ و ۹). در طول شش ماه مطالعه در هیچیک از بیماران graft loss یا مرگ رخ نداد. در ماه دوازدهم رد پیوند با بیوپسی در ۴ بیمار تأیید شد، که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۹).

### یافته‌ها

۵۷ بیمار به مدت ۶ ماه و ۲۷ بیمار به مدت یکسال تحت پیگیری قرار گرفتند. نتایج مقایسه متغیرهای فردی و شاخص‌های آنتروپومتریک در دو گروه نشان داد که از نظر سن، جنس، وزن، قد و BMI تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0.05$ ) (جدول ۱).

نتایج نشان می‌دهد که دو گروه از نظر علت ESRD، مدت زمان ابتلا و سابقه دیالیز پیش از پیوند تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0.05$ ) (جدول ۲). داده‌ها نشان داد که در گروه Everolimus منبع پیوند بیشتر از نوع جسد بود در حالیکه در گروه کنترل بیشتر از فرد زنده بود اما این تفاوت معنی‌دار نبوده است. همچنین تفاوت معنی‌داری بین سن دهنده و نیز مدت زمان ایسکمی سرد وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول ۳). بین دو گروه مطالعه از نظر مدت زمان بستری پس از پیوند و بستری مجدد در طول مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول ۴). داده‌ها نشان می‌دهد که، بین دو گروه از نظر ایجاد هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، لکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول ۵). ۷ بیمار در طول بررسی یک ساله پس از پیوند مبتلا به BK virus

جدول ۱. مقایسه متغیرهای فردی و شاخص‌های آنتروپومتریک دو گروه

Group	N	Mean	Std.Deviation	Std.Error Mean	P
<b>Age</b>					
Everolimus	۳۰	۳۷.۲۶	۱۱.۹۶	۲.۱۸	*۰.۹۶۵
Control	۳۰	۳۷.۱۳	۱۱.۲۳	۲.۰۵	
<b>Weigh(kg)</b>					
Everolimus	۳۰	۷۲.۶۶	۱۱.۹۱	۲.۱۷	*۰.۹۶۵
Control	۳۰	۷۲.۹۰	۱۶.۵۰	۳.۰۱	
<b>Heigh (cm)</b>					
Everolimus	۳۰	۱۷۲.۲۰	۸.۱۷	۱.۴۹	*۰.۳۵۷
Control	۳۰	۱۷۰.۱۰	۹.۲۹	۱.۶۹	
<b>BMI</b>					
Everolimus	۳۰	۲۴.۶۱	۴.۵۵	۰.۸۳	*۰.۵۲۵
Control	۳۰	۲۵.۲۷	۵.۷۸	۱.۰۵	
<b>Sex</b>					
male	Everolimus N(%)		Control N(%)		**۰.۴۱۷
	۲۱ (۷۰٪)		۱۸ (۶۵٪)		
female	۹ (۳۰٪)		۱۲ (۳۵٪)		

\*تست t مستقل  
\*\*آزمون مجذور کا

از نظر ایجاد هیپرکلسترولمی، هیپرتری گلیسریدمی، لکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

تفاوت معنی‌داری از جهت ابتلا به BK virus بین دو گروه نبود. همچنین ۵ بیمار مبتلا به CMV شدند که ۴ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه Everolimus بوده است. تفاوت آماری معنی‌داری از این جهت نیز بین دو گروه وجود نداشت.

در خصوص وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR به استثنای ماه اول ( $P = 0.02$ ) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در هیچیک از دوره‌های زمانی وجود ندارد ( $P > 0.05$ ).

در پایان ماه ششم تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر CNI toxicity یا درصد IF/TA در بیوپسی وجود نداشت.

در ماه دوازدهم رد پیوند با بیوپسی در ۴ بیمار تایید شد، که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.

۵۷ بیمار به مدت ۶ ماه (ریزش سه بیمار در گروه کنترل بدلیل عارضه جراحی نفرکتومی و یک مورد فوت) و ۲۷ بیمار به مدت یکسال تحت پیگیری قرار گرفتند (۳۰ بیمار ساکن شهرستان از انتهای ماه ششم به تهران مراجعه نداشتند). نتایج مقایسه متغیرهای فردی و شاخص‌های آنترپومتریک در دو گروه نشان داد که از نظر سن، جنس، وزن، قد و BMI تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0.05$ ). دو گروه از نظر علت ESRD، مدت زمان ابتلا و سابقه دیالیز پیش از پیوند تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0.05$ ).

در گروه Everolimus منبع پیوند بیشتر از نوع جسد بود اما این تفاوت معنی‌دار نبوده است. همچنین تفاوت معنی‌داری بین سن دهنده و نیز مدت زمان ایسکمی سرد دیده نشد ( $P > 0.05$ ).

از نظر مدت زمان بستری پس از پیوند و بستری مجدد در طول مطالعه تفاوت معنی‌دار آماریبین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

جدول ۲. مقایسه خصوصیات بیماری کلیه بین دو گروه

علت ESRD	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	P value
دیالیز	۲ (۶.۶۷٪)	۱ (۳.۳۳٪)	*۰.۳۱۰
فشارخون	۸ (۲۶.۳٪)	۷ (۲۳.۳٪)	
ADPKD	۳ (۱۰٪)	۱ (۳.۳٪)	
سایر موارد***	۵ (۱۶.۶٪)	۱۰ (۳۳.۳٪)	
نامشخص	۱۲ (۴۰٪)	۱۱ (۳۶.۷٪)	
مدت ابتلا (سال)	۷.۸±۶.۴	۴.۷±۴.۴	***۰.۱۵۲
سابقه دیالیز پیش از پیوند (سال)	۱۱ (۳۵٪)	۱۴ (۴۵٪)	***۰.۲۴۴

\*آزمون مجذور کای

\*\*تست t مستقل

\*\*\*سایر علل شامل ریفلاکس، مئانه نوروزنیک، عفونت ادراری، کیست کلیه و SLE

جدول ۳. مقایسه خصوصیات پیوند بین دو گروه

خصوصیات پیوند	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	P value
منبع پیوند			*۰.۱۹۰
جسد	۱۵ (۵۰٪)	۲۰ (۶۶.۶۶٪)	
زنده	۱۵ (۵۰٪)	۱۰ (۳۳.۳۳٪)	
جنس دهنده			*۰.۰۳۷
مرد	۲۶ (۸۶.۶۶٪)	۱۹ (۶۳.۳۳٪)	
زن	۴ (۱۳.۳۳٪)	۱۱ (۳۶.۶۶٪)	
سن دهنده (سال)	۳۱.۰۳±۸.۱۶	۳۳.۰۶±۹.۱۸	***۰.۴۰۰
مدت زمان ایسکمیک (ساعت)	۲.۴۰±۰.۲۷	۲.۴۹±۰.۴۹	***۰.۵۲۳

\*آزمون مجذور کای

\*\*تست t مستقل

جدول ۴. مقایسه مدت زمان بستری پس از پیوند و بستری مجدد در طول مطالعه بین دو گروه

مدت زمان بستری (روز)	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	P value*
بستری پس از پیوند	۱۰.۷۳±۳.۵۱	۱۴.۱۷±۸.۰۵	۰.۲۶۱
بستری مجدد در طول مطالعه	۱.۰۶±۱.۱۷	۰.۸۰±۱.۰۶	۰.۳۴۳

\*تست t مستقل

جدول ۵. مقایسه وضعیت آزمایشات در طول مدت مطالعه بین دو گروه

آزمایشات	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)		گروه کنترل (۲۸ بیمار)		P value*
	ندارد	دارد	ندارد	دارد	
هیپرکلسترولمی (کلسترول بالاتر از 240mg/dL)	۷ (۲۳.۳٪)	۲۳ (۷۶.۷٪)	۵ (۱۷.۹٪)	۲۳ (۸۲.۱٪)	۰.۶۰۷

هیپرتری گلیسریدمی (تری گلیسرید بالاتر از 200mg/dL)	۰/۳۳۷	(/۷۵)۲۱	(/۲۵)۷	(/۶۳/۳)۱۹	(/۳۶/۷)۱۱
لکوپنی (WBC کمتر از 2500/mL)	۰/۴۸۳	(/۹۴/۴)۳۷	۱ (/۶/۳)	۳۰ (/۱۰۰)	۰ (/۰)
آنمی (هموگلوبین کمتر از 9mg/dL)	۰/۶۲۲	(/۸۹/۳)۲۵	۳ (/۱۰/۷)	(/۹۳/۳)۲۸	۲ (/۶/۷)
ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از 100.000/mL)	۱/۰۰۰	(/۹۲/۹)۲۶	۲ (/۷/۱)	(/۹۳/۳)۲۸	۲ (/۶/۷)

\*آزمون مجذور کای

جدول ۶. مقایسه وضعیت CMV و BK virus در دو گروه

P value*	گروه کنترل (۲۰ بیمار)		گروه Everolimus (۲۵ بیمار)		وضعیت CMV و BK virus و بروز آن در ماه
	ندارد	دارد	ندارد	دارد	
۰/۵۵	(/۸۰)۱۶	in month 4,8,11 (/۲۰)۴	(/۹۶)۲۴	in month 8 (/۴)۱	CMV
۰/۰۹۷	(/۱۷۵)۱۵	in month 6,7,8,9 (/۲۵)۵	(/۹۲)۲۳	in month 9,12 (/۸)۲	BK

\*تست ۴ مستقل

جدول ۷. مقایسه عملکرد کلیه بر اساس GFR محاسبه شده در طول مطالعه بین دو گروه

Group/ GRF (month)	N	Mean	Std.deviation	stdError.Mean	p*
<b>discharge</b>					
Everolimus	۳۰	۶۸,۶۸	۱۷,۷۵	۳,۴۱	۰,۴۸
control	۲۷	۶۴,۷۰	۲۲,۹۴	۴,۴۹	
<b>GFR Everolimus control</b>					
		%<۶۰		/>۶۰	
		۳۳,۳		۶۶,۶	
		۴۶,۱۵		۵۳,۸۵	
<b>۱</b>					
Everolimus	۳۰	۶۹,۱۹	۲۰,۷۶	۴,۴۲	۰,۰۲
control	۲۷	۵۶,۱۷	۱۴,۵۰	۳,۲۴	
<b>۲</b>					
Everolimus	۳۰	۶۱,۳۱	۱۹,۱۱	۴,۱۴	۰,۴۴
control	۲۷	۵۷,۴۵	۱۵,۵۵	۳,۶۵	
<b>۳</b>					
Everolimus	۳۰	۶۴,۳۰	۲,۶۴	۲,۸۲	۰,۲۱
control	۲۷	۵۸,۵۸	۱۵,۱۲	۳,۶۶	
<b>۴</b>					
Everolimus	۳۰	۵۹,۶۵	۱۰,۹۰	۲,۴۳	۰,۵۴
control	۲۷	۵۶,۷۲	۱۷,۷۶	۴,۱۸	
<b>۵</b>					
Everolimus	۲۷	۶۳,۰۰	۱۲,۸۳	۳,۲۰	۰,۳۳
control	۳۰	۵۶,۵۲	۲۲,۱۵	۶,۳۹	
<b>۶</b>					
Everolimus	۲۷	۵۷,۱۲	۱۵,۳۵	۳,۹۵	۰,۶۴
control	۳۰	۵۴,۱۹	۲۰,۲۸	۴,۷۸	
<b>۱۲</b>					
Everolimus	۱۲	۵۲,۶۶	۱۶,۸۱	۵,۳۱	۰,۸۱
control	۱۵	۵۴,۶۰	۲۰,۶۹	۶,۲۴	

\*تست ۴ مستقل

جدول ۸. مقایسه نتایج بیوپسی پیوند بین دو گروه بعد از شش ماه

*P value	گروه کنترل	گروه Everolimus	نتایج بیوپسی
۰,۷۷	۱	۲	CNI toxicity
۰,۷۷	۱	۱	AMR
۰,۷۷	۱	۰	Tcell mediated rejection
۰,۷۷	۲	۰	Chronic T1 Nephritis
۰,۷۷	۱	۰	Viral Nephropathy
۰,۷۷	۰	۱	CNI+ chronic TIN
<b>نمره IF/TA</b>			
۰,۹۰	۱۱	۱۲	<۱۰
۰,۹۰	۵	۵	۱۰-۲۵

\*آزمون مجذور کای

جدول ۹. مقایسه نتایج بیوپسی پیوند بین دو گروه بعد از دوازده ماه

نتایج بیوپسی	گروه Everolimus	گروه کنترل / *P value
Acute Tubulointerstitial Nephritis	۱	۱۰۰
Chronic T1 Nephritis	۰	۰
TMR+ acute TIN	۰	۱
Viral Nephropathy+ acute TIN	۰	۱
نمره IF/TA		۱۰۰
<۱۰	۳	۳
۱۰-۲۵٪	۲	۲
>۲۵٪	۳	۳

\* آزمون مجذور کای

## بحث

مورد بررسی قرار دادند و عنوان کردند که کارآزمایی های بالینی کاهش داری سرکوب ایمنی رژیم Everolimus (با هدف 3-8ng/mL) به همراه کاهش دوز CNI را در مقابل دوز استاندارد CNI به همراه مایکوفنولات اسید (MPA) در بیماران با خطر پایین تا متوسط گزارش نکرده اند. عملکرد کلیه در رژیم Everolimus و کاهش CNI در مقابل MPA و دوز استاندارد CNI بهتر بوده است (۲۰). مطالعه ما نیز در ادامه مطالعات قبلی کارآزمایی رژیم de novo everolimus را در بیماران پیوند کلیه در کشورمان مورد بررسی قرار داد و نتیجه نشان داد که کارآزمایی این رژیم با رژیم معمول قابل مقایسه است و می توان از این رژیم در بیمارانی که بدقت انتخاب شوند استفاده کرد.

در مطالعه حاضر ۵ بیمار مبتلا به CMV شدند که ۴ بیمار در گروه کنترل بودند و یک بیمار در گروه everolimus بود. در این راستا برخی مطالعات تأثیر رژیم های everolimus را بر میزان بروز عفونت های ویروسی فرصت طلب CMV و BK virus مورد بررسی قرار داده اند. Brennan و همکاران میزان بروز CMV را در استفاده از everolimus در مقابل مایکوفنولات در بیماران پیوند کلیه de novo در سه کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار دادند. داده های مربوط به بروز CMV در ۲۰۰۴ بیمار در سه کارآزمایی بالینی B201، A2309 و B251 بصورت گذشته نگر مورد بررسی قرار گرفت تا تفاوت بین گروه های everolimus و مایکوفنولات مشخص گردد. Everolimus با دوزهای 1.5 mg/day یا 3 mg/day با دوز استاندارد یا کاهش یافته سیکلوسپورین و مایکوفنولات با دوز استاندارد سیکلوسپورین استفاده شده بود. نتیجه نشان داد که بروز عفونت/سندرم و ویرمی در گروه everolimus خصوصاً در افرادی که پروفیلکسی دریافت نمی کنند کاهش می یابد (۱۲). مطالعه ما نیز در تأیید یافته های مطالعات قبلی نشان داد که میزان بروز CMV در این رژیم درمانی کمتر از درمان روتین است.

در مطالعه حاضر ۷ بیمار پس از پیوند مبتلا به BK virus شدند که ۲ بیمار در گروه everolimus و ۵ بیمار در گروه کنترل بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه نبود. در این رابطه تأثیر رژیم های everolimus بر عفونت BK virus نیز مورد بررسی قرار گرفته است. Moscarelli و همکاران تأثیر everolimus در ویرمی BK virus در مقایسه با مایکوفنولات اسید در بیماران پیوند کلیه de novo مورد بررسی قرار دادند و عنوان کردند که everolimus باعث کاهش خطر ویرمی BK

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که در بیماران مورد مطالعه، وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR تفاوت معنی داری بین دو گروه در فواصل زمانی متفاوت به استثناء ماه اول نداشت. همچنین مدت زمان بستری پس از پیوند و نیز تعداد بستری های مجدد در طول دوره مطالعه بین دو گروه تفاوتی نداشت، همچنین تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر CNIT toxicity یا درصد IF/TA دیده نشد. در ۴ بیمار رد پیوند تأیید شده با بیوپسی اتفاق افتاد که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت. Nashan و همکاران رژیم de novo everolimus (3mg/day) با کاهش دوز سیکلوسپورین و دوز کامل آن را از نظر شکست پیوند (رد پیوند تأیید شده با بیوپسی، مرگ، از دست دادن پیوند یا عدم پیگیری بیمار) در فواصل زمانی ۶، ۱۲ و ۳۶ ماه مورد مقایسه قرار دادند و عنوان کردند که رژیم everolimus با دوز کاهش یافته سیکلوسپورین بخوبی تحمل شده، شکست پیوند کمتر و نیز عملکرد کلیه بهتری در مقایسه با رژیم everolimus با دوز کامل سیکلوسپورین دارد (۱۵).

Tedesco-Silva و همکاران رژیم de novo everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین را با رژیم مایکوفنولات اسید (MPA) و دوز استاندارد سیکلوسپورین مورد مقایسه قرار دادند و عنوان کردند که استفاده از everolimus با کاهش پیشرونده دوز سیکلوسپورین تا ۶۰٪ در سال اول همراه با کارآزمایی و عملکرد کلیوی مشابه رژیم MPA و دوز استاندارد سیکلوسپورین همراه بوده است (۲۲). Bertoni و همکاران کارآزمایی سیکلوسپورین با دوز پایین و everolimus را با سیکلوسپورین با دوز استاندارد و مایکوفنولات را مورد مقایسه قرار دادند و گزارش کردند که رژیم everolimus با مایکوفنولات قابل مقایسه است و با بروز کمتر DGF، میزان بقای یک ساله کمی بهتر، بالاتر بودن eGFR و پایین تر بودن فشارخون سیستولی همراه است (۲۱). Cibrik و همکاران کارآزمایی de novo everolimus را در ۸۳۳ بیمار پیوند کلیه de novo طی ۲۴ ماه مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که everolimus با هدف 3-8ng/mL به همراه کاهش ۶۰٪ در سیکلوسپورین با کارآزمایی و عملکرد کلیه مشابه رژیم MPA به همراه دوز استاندارد سیکلوسپورین طی دو سال همراه است. با این حال عوارض جانبی منجر به قطع دارو در گروه everolimus بیشتر است (۲۴). در نهایت Witzke و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۶، استراتژی های سرکوب ایمنی با Everolimus در پیوند کلیه را



### ملاحظات اخلاقی

مطالعه فوق بعنوان کارآزمایی بالینی در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق UNRC940401/18 به تأیید رسیده است و در سایت Clinicaltrial.gov نیز با کد شناسایی NCT04906304 ثبت گردیده است.

### حامی مالی

مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی: در تأمین بخشی از هزینه‌های این طرح مشارکت داشته است.

### سهم نویسندگان

مفهوم سازی: فاطمه پوررضا قلی، روش پژوهش و اجرا: نوشین دلیلی، تحلیل داده‌ها: مریم السادات موسوی، نگارش متن: مرورید علی نژاد، بازبینی: صدرا اشرفی

### تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و نیز گروه داخلی و پرسنل آزمایشگاه بیمارستان لبافی نژاد که نهایت همکاری را در اجرای این طرح داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

### References

- Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(11):2107-2118. doi: 10.1681/ASN.2010111160 pmid: 21949096
- Dantal J. Everolimus: preventing organ rejection in adult kidney transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(5):767-778. doi: 10.1517/14656566.2012.662955 pmid: 22404500
- Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012;94(7):659-668. doi: 10.1097/TP.0b013e31825b411c pmid: 22986894
- Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transpl Rev*. 2006;20(1):1-18. doi: 10.1016/j.ttre.2005.10.005
- Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S, Joergensen J, Meerloo T, Sedrani R, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: synergism with cyclosporine. *Transplantation*. 1997;64(1):32-35. doi: 10.1097/00007890-199707150-00007 pmid: 9233697
- Euvsard S, Boissonnat P, Roussoulières A, Kanitakis J, Decullier E, Claudy A, et al. Effect of everolimus on skin cancers in calcineurin inhibitor-treated heart transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23(8):855-857. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.01010.x pmid: 19951373
- Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):581-589. doi: 10.1681/ASN.2005090993 pmid: 16434506
- Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 1:i11-16. doi: 10.1093/ndt/gfm084 pmid: 17360768
- Tarantino G, Capone D. Inhibition of the mTOR pathway: a possible protective role in coronary artery disease. *Ann Med*. 2013;45(4):348-356. doi: 10.3109/07853890.2013.770333 pmid: 23668688

virus در بیماران پیوند کلیه می‌شود (۲۸). این یافته نیز در مطالعه ما صدق می‌نماید.

مطالعه ما نشان داد که هیپرتری گلیسریدمی شیوع بیشتری در گروه درمان با de novo everolimus داشت. همچنین در گروه درمان با de novo everolimus عوارضی نظیر DVT و اندوکاردیت نیز اتفاق افتاد که بررسی رابطه این رژیم با اینگونه عوارض نیازمند مطالعات با حجم نمونه‌های بالاتر می‌باشد.

### نتیجه گیری

در نهایت و با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان عنوان کرد که رژیم درمانی de novo everolimus با هدف سطح سرمی ۳-۸ ng/mL و کاهش دوز سیکلوسپورین به اندازه رژیم درمانی معمول با CNI ها کارایی دارد با این حال دارای عوارض جانبی مخصوص به خود است که باید مورد توجه قرار گیرد.

شاید بتوان توصیه نمود با تکرار پژوهش‌ها در این زمینه با به حداقل رساندن دوز CNI و استفاده از مهارکننده‌های m-TOR، می‌توان میزان بروز عفونت ویروسی را بدون افزایش رد پیوند، کاهش داد. البته لازم است پی گیری بیماران حدود ۳-۵ سال انجام گردد تا بتوان در مورد PTLD نظر داد. بنابراین، پیشنهاد می‌شود این مطالعه در چند مرکز با افزایش حجم نمونه صورت گیرد تا بتوان به نتایج شفاف‌تری دست یافت.

- Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):324-330. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.018 pmid: 18585837
- Zeier M, Van Der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? *Transpl Int*. 2011;24(1):30-42. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01140.x pmid: 20642495
- Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2453-2462. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03674.x pmid: 21812923
- Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, Ouali N, Wolf P, Pouteil-Noble C, et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation*. 2008;85(3):486-490. doi: 10.1097/TP.0b013e318160d3c9 pmid: 18301342
- 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;357(25):2562-2575. doi: 10.1056/NEJMoa067411 pmid: 18094377
- Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation*. 2004;78(9):1332-1340. doi: 10.1097/01.tp.0000140486.97461.49 pmid: 15548972
- Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation*. 2008;85(6):821-826. doi: 10.1097/TP.0b013e318166927b pmid: 18360262
- Langer RM, Hene R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Jr., Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus

- minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int*. 2012;**25**(5):592-602. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01465.x pmid: 22471345
18. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant*. 2004;**4**(4):626-635. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00389.x pmid: 15023156
  19. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B. Efficacy and safety of everolimus with low-dose tacrolimus in de novo renal transplant recipients; 12-month randomized study. *Am J Transplant*. 2014;**14**(Suppl 3):80. doi: 10.1097/00007890-201407151-00249
  20. Witzke O, Sommerer C, Arns W. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;**30**(1):3-12. doi: 10.1016/j.trre.2015.09.001 pmid: 26603484
  21. Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M. Good outcomes with cyclosporine very low exposure with everolimus high exposure in renal transplant patients. *J Nephrol*. 2011;**24**(5):613-618. doi: 10.5301/JN.2011.6247 pmid: 21240873
  22. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;**10**(6):1401-1413. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03129.x pmid: 20455882
  23. Albano L, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation*. 2009;**88**(1):69-76. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aa7d87 pmid: 19584683
  24. Cibrik D, Silva HT, Jr., Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation*. 2013;**95**(7):933-942. doi: 10.1097/TP.0b013e3182848e03 pmid: 23422495
  25. Shihab FS, Cibrik D, Chan L, Kim YS, Carmellini M, Walker R, et al. Association of clinical events with everolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. *Clin Transplant*. 2013;**27**(2):217-226. doi: 10.1111/ctr.12045 pmid: 23230975
  26. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004;**78**(4):557-565. doi: 10.1097/01.tp.0000128636.70499.6e pmid: 15446315
  27. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2009;**88**(10):1194-1202. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bb43ec pmid: 19935373
  28. Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, Zanazzi M, Di Maria L, Carta P, et al. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience. *Clin Transplant*. 2013;**27**(4):546-554. doi: 10.1111/ctr.12151 pmid: 23758330