

## YENİ RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA SANDİMMUN NEORAL'IN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

### THE EFFICACY AND SAFETY OF SANDİMMUN NEORAL IN NEW TRANSPLANT PATIENTS

Dr. Abdülkadir Unsal\*, Dr. Aydın Türkmen\*\*, Dr. Mustafa Yurtkuran\*\*\*, Dr Ercan Ok\*,  
Dr. Uluğ Eldegez\*\*, Dr. Kamil Dilek\*\*\*, Dr. Ali Başçı\*, Dr. Ali Emin Aydın\*\*,  
Dr. Mehmet Şükri Sever\*\*, Dr. Alpaslan Ersoy\*\*\*, Dr. Yaman Tokat\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı-İZMİR

• t. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı-İSTANBUL

\*\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı-BURSA

#### ÖZET

Konvansiyonel siklosporin (Cs) (Sandimmun: SİM) 'deki değişken emilim ve düşük biyoyararlanım sorununu aşmak için geliştirilen yeni mikroemulsiyon formülasyonu (Sandimmun Neoral: SIM-NO), 12 hafta süren çalışmalarda etkin ve güvenli, biyoyararlanımının da % 74-139 daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Bu çok merkezli, prospektif randomize çalışmada, yeni renal transplantasyon (RT) yapılmış, 19'u kadın 44 hastada (3 merkezden; 18-58 yaşlarında), SIM-NO'nin etkinlik ve güvenilirliği incelendi. SIM-NO preoperatif 10mg/kg dozda başlandı; operasyon günü dozun 1/3'ü IV olarak verildi, daha sonra ise, doz Cs düzeyine (hedef düzey ilk 3 ayda 200-300 ng/ml, ikinci 3 ayda 150-200 ng/ml) göre ayarlandı. Hastalar, Cs yanısıra prednisolon ve azatioprin de aldılar. Çalışma 24 hafta sürdürüldü.

Çalışmayı 40 hasta tamamladı; 1 hasta karaciğer biyopsisi sonrası kanama ile kaybedildi, 1 hastada greft enfeksiyonunu izleyen akut rejeksiyonla greft kaybı oldu, 1 hastada Kaposi sarkomu nedeniyle Cs kesildi, diğeri ise kontrollere düzenli gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Altı hastada steroid duyarlı akut rejeksiyon saptandı. Çalışma sonunda ortalama kreatinin  $1.5 \pm 0.47$  mg/dl, Cs dozu  $238 \pm 76$  mg/gün, Cs düzeyi  $215 \pm 88$  ng/ml idi.

Altı hastada (%13) fonksiyonel Cs toksisitesi ortaya çıktı. Hastaların % 38'inde hipertansiyon, % 9'unda posttransplant diabetes mellitus, % 63'ünde hiperlipidemi, % 22'sinde hiperürisemi, % 4'ünde hipertirikozis, % 9'unda gingival hiperplazi ve % 11'inde tremor görüldü.

İlacın tolerabilitesi 12. haftada % 93 oranında iyi veya çok iyi, 24. haftada % 91 oranında iyi veya çok iyi olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar, SIM-NO'nin yeni RT hastalarında rejeksiyon profilaksisinde etkili ve güvenilir, tolerabilitesinin iyi olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sandimmun neoral, renal transplantasyon

#### SUMMARY

A new microemulsion formula (Sandimmun Neoral: SIM-NO) was developed to solve the problem of variable absorption and lower bioavailability of conventional Sandimmune (SIM), showed 74 to 139% better bioavailability, and was efficacious and safe in studies up to 12 weeks.

In this multicenter, prospective and randomized study, efficacy and tolerability of SIM-NO was evaluated in 44 renal recipients (RTR) from 3 centers (25 male, 19 female; age 18-58 years). SIM-NO was started with a dose of 10 mg/kg preoperatively, by the day of operation one-third of the dose was given intravenously, then the dose was adjusted according to the Cs levels (target levels were between 200-300 ng/ml for the first 3 months, and 150-200 ng/ml for the second 3 months). All the patients were also administered prednisolone and azathioprine. The study was continued for 24 months.

Forty patients completed the study; one patient died from bleeding following liver biopsy, one lost his graft with acute rejection following graft infection in the first week. Cs was stopped in another patient who developed Kaposi's sarcoma, and one other was lost to follow-up.

Six steroid sensitive acute rejection episodes were noted. The mean creatinine level was  $1.51 \pm 0.47$  mg/dl, the mean Cs dose was  $238 \pm 76$  mg/day, the mean Cs level was  $215 \pm 88$  ng/ml at the end of the study. The tolerability of SIM-NO was good or very good in 93% and 91%, at the 12th and 24th weeks, respectively.

SIM-NO is shown to be efficacious and tolerable in rejection prophylaxis in de novo RTR,

**Key words:** Sandimmun neoral, renal transplantation

## GİRİŞ

Siklosporin'in transplantasyonda kullanıma girmesiyle böbrek, karaciğer ve kalp allogreft sağ kalımında belirgin iyileşmeler elde edilmiştir. Hipertansiyon, nefrotoksisite, hipertrikozis, gingival hiperplazi gibi iyi bilinen bazı yan etkilerinin yanısıra, bireyler arasında ve aynı hastada zaman içinde absorpsiyonunda değişiklikler olması önemli bir sorun oluşturmaktadır. Lipofilik yapıdan kaynaklanan bu absorpsiyon değişkenliği sık kan düzeyi monitorizasyonu gereği doğurmakta, görece dar olan terapötik sınırlarda kalmayı güçleştirmekte, bu da greft sağ kalımı üzerine olumsuz etkide bulunabilmektedir. Yüz altmış renal transplant hastasını içeren bir çalışmada erken posttransplant dönemde Cs biyoyararlanımı % 25'ten az olan grupta 1 yıllık greft sağ kalımı % 63 iken, % 25-50 biyoyararlanım olan grupta greft sağ kalımı %83, biyoyararlanımın % 50'den fazla olduğu grupta ise sağ kalım % 90 bulunmuştur (1).

Bu sorunu çözmek üzere, Sandoz tarafından geliştirilen yeni mikroemülsiyon formülasyonunda (SIM-NO) siklosporin, bir lipofilik solvent (corn oil-mono-di-trigliserid), bir hidrofilik solvent (propylen glycol) ve bir surfaktan (polyoxyl-40 hydrogenated castor oil) ile birleştirilip, bir antioksidan (DL-tocopherol) eklenmiştir. Hayvan deneylerinde SIM-NO ile % 60 daha fazla biyoyararlanım sağlanmıştır (2). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SIM-NO'de SIM'e kıyasla absorpsiyonun daha hızlı, Cs tepe (peak) düzeyinin iki kat daha yüksek, rölatif biyoyararlanımın (area under curve-AUC) %74-139 daha fazla olduğu gösterilmiştir (3). Yine aynı çalışmada SIM-NO ile doz-AUC ilişkisinin lineer olduğu, bireysel ve bireyler arası absorpsiyon değişkenliğinin daha az olduğu; SIM'de yağlı diyetle sağlanan tepe Cs düzeyi az yağlı diyetinin 2 katına çıkıp, AUC % 40 artarken, SIM-NO'de diyetin etkisinin minimal olduğu bulunmuştur.

De novo renal transplant hastalarında SIM-NO 12 hafta süreyle kullanılmış, ilacın etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (4). Bu çalışmada, yeni renal transplant olgularında izlem süresi 24 haftaya dek uzatılarak daha uzun dönemdeki etkinlik ve güvenilirliğin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

**Hastalar:** Üç merkezde yürütülen bu çalışmaya yaşları 18-65 arasında olan, 1. ya da 2. renal transplantasyon olguları alındı. Alkol-ilaç bağımlılığı, çalışmaya uyuma engel mental bozukluk, kronik diyare, primer nonfonksiyon, gebelik, son 6 ayda miyokard infarktüsü geçirme söz konusuysa, bu olgular çalışmaya alınmadı.

**Çalışma düzeni:** Protokol etik komite tarafından

onaylandı ve çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Hastalar bilgilendirildi ve yazılı onaylan alındı.

Bu açık, çok merkezli çalışma 24 hafta sürdürüldü. Hastalara SIM-NO, steroid ve azotiopirinden oluşan üçlü immünosupressif tedavi uygulandı. SIM-NO preoperatif olarak 10 mg/kg/gün dozunda başlandı; operasyon günü hesaplanan dozun 1/3' ü İV olarak verildi. Daha sonra, serum kreatinin ve kan siklosporin düzeylerine göre doz ayarlaması yapıldı. Günlük doz ikiye bölünmüş olarak saat 10 ve 22' de alındı.

Operasyon öncesi, operasyon günü, postoperatif 1. gün, ve daha sonra 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24. haftalarda klinik ziyaret yapıldı ve Cs çukur (trough) seviyeleri ölçüldü. Cs farmakokinetiğini etkileyen ilaç verilmedi; enfeksiyon profilaksisi için kullanılan asiklovir ve kotrimoksazol dozu çalışma süresince değiştirilmedi.

SIM-NO 25 ve 100 mg kapsül şeklinde Sandoz'dan temin edildi. Medikasyona uyum klinik ziyaretlerde kapsüller sayılarak denetlendi.

Cs düzey tayini: 1. merkezde EMIT (tam kan, monoklonal-ana ilaç), 2. ve 3. Merkezlerde TDx (serum, poliklonal-ana ilaç ve metabolitleri) yöntemiyle düzey tayini yapıldı. Hedef Cs çukur düzeyleri her üç merkezde de ilk 3 ay için 200-300 ng/ml, ikinci 3 ay için 150-200 ng/ml arası idi.

Her klinik ziyarette vücut ağırlığı ve arteriyel kan basıncı ölçümü, fizik bakı ve aşağıdaki laboratuvar incelemeler yapıldı:

-Hematolojik incelemeler: Hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit,

-Biyokimyasal incelemeler: Üre, kreatinin, Na, K, Ca, Mg, açlık kan şekeri, ürik asit, trigliserid, total kolesterol, AST, ALT, alkalin fosfat, total bilirubin, total protein, albumin,

-İdrar analizi: Proteinüri, glukozüri,

-Cs düzeyi.

İmmünosupressif ve diğer ilaçların dozları, hastanın belirttiği ya da hekimin belirlediği tüm yan etkiler kaydedildi.

Onikinci ve 24. haftalarda, hedeflenen Cs kan düzeylerine erişme, kreatinin seviyesi, rejeksiyon epizotları, yan etkiler dikkate alınarak araştırmacı tarafından "etkinlik", araştırmacı ve hasta tarafından "tolerabilite" değerlendirildi (1 : kötü, 2 : orta, 3 : iyi, 4 : çok iyi).

Birinci ve 24. haftalardaki arteriyel kan basınçları, biyokimyasal parametreler, SIM-NO dozları, Cs düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde t testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Kırkdört hasta çalışmaya katıldı. Yirmibeş erkek,

19'u kadın olan olguların ortalama yaşları 30.7 yıl (18-58) idi. Tüm olgular Cs yanısıra prednizolon ve azotiopirin de kullanıyordu. Kırk hasta çalışmayı tamamladı. Tablet sayma yöntemiyle hastaların tedavide uyumu tamdı. Bir hasta, 15. haftada kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisi sonrası masif hemoraji ile kaybedildi; bir olguda greft enfeksiyonu ve onu izleyen akut rejeksiyon ile ilk haftada greft kaybı oldu; bir hastada isteği nedeniyle, bir diğerinde ise Kaposi sarkomu nedeniyle ilaç kesildi.

SIM-NO kullanımının 1. ve 24. haftasındaki çeşitli parametreler tablolarda verilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşüş gerçekleşti ( $136\pm 16$  ve  $126\pm 15$  mmHg,  $86\pm 11$  ve  $80\pm 9$  mmHg); ortalama kreatinin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $1.55\pm 0.44$  ve  $1.51\pm 0.47$  mg/dl) (**Tablo 1**). Serum K düzeyi aynı dönem süresince azalırken ( $4.5\pm 0.6$ ;  $4.3\pm 0.5$ ), Ca arttı ( $9.4\pm 1.0$ ;  $9.9\pm 0.6$ ); Na, Mg, ürik asit değerleri ise değişmedi (**Tablo 2**). Serum albumini arttı ( $3.7\pm 0.5$ ;  $4.0\pm 0.6$ ); AST, ALT, total kolesterol, trigliserid değerleri stabil kaldı (**Tablo 3**).

**Tablo 1.** Birinci ve 24. haftadaki ortalama kan basıncı, kreatinin, Cs düzeyi ve Cs dozu

	1. hafta	24. hafta
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	136±16	126±15
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>	86±11	80±9
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1.55±0.44	1.5U0.47
<b>Cs kan düzeyi (ng/ml)</b>	298±138	215±88
<b>Cs dozu (mg/gün)</b>	384±121	238±76

**Tablo 2.** Birinci ve 24. haftada Na, K, Ca, Mg, üre, ürik asit düzeyleri

	1. hafta	24.hafta
Na (mEq/L)	138±4	140±4
K (mEq/L)	4.5±0.6	4.3±0.5
Ca (mg/dl)	9.4±1.0	9.9±0.6
Mg (mg/dl)	1.6±0.6	1.7±0.6
Üre (mg/dl)	84±35	53±21
Ürik asit (mg/dl)	5.92±2.36	6.18Ü.43

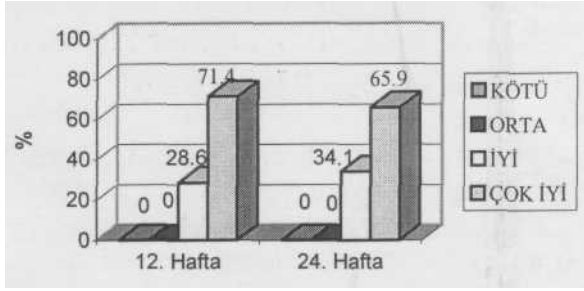
**Tablo 3.** Birinci ve 24. haftadaki ortalama AST, ALT, alkalen fosfataz, total bilirubin, albumin, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri

	1. hafta	24. hafta
<b>AST (U/L)</b>	32±18	34±47
<b>ALT (U/L)</b>	56±81	32±36
<b>Alkalen fosfataz (U/L)</b>	117±67	205±179
<b>Total bilirubin (mg/dl)</b>	0.59±0.27	1.16±1.18
<b>Albumin (g/dl)</b>	3.7±0.5	4.0±0.6
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	203±42	221±78
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	205±128	217±187

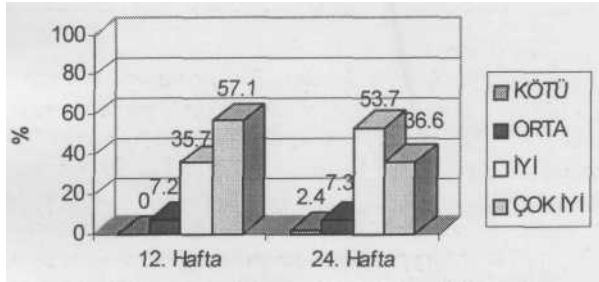
Altı olguda (% 13) biyopsi ile doğrulanmış steroide duyarlı akut rejeksiyon epizodu, 6 olguda (% 13) akut siklosporin nefrotoksitesi gözlemlendi. Dört olguda (% 9) posttransplant diabetes mellitus gelişti. Kaposi sarkomu gelişen olguda, SIM-NO kesilerek ikili immünosüpresyona geçildi; lezyonlar gerileyerek kayboldu.

Dört olguda (% 9) gingival hiperplazi; 5 olguda (% 11) tremor; 28 olguda (% 63) hiperlipidemi; 10 olguda (% 22) hiperürisemi; 17 olguda (% 38) hipertansiyon; 2 olguda (% 4) geçici hiperpotasemi; 2 olguda (% 4) hipertrikozis; 9 olguda (% 20) geçici ALT yüksekliği; 3 olguda (% 4) hiperbilirubinemi; 9 olguda (% 20) üriner enfeksiyon; 2 olguda (% 4) parestezi; 1 olguda (% 2) konvülsiyon; 2 olguda (% 4) posttransplant HCV enfeksiyonu saptandı.

SIM-NO'in etkinliği 12. haftada olguların % 71'inde "çok iyi", % 29'unda "iyi" olarak değerlendirildi; 24. haftada % 66 "çok iyi", % 34 "iyi" idi (**Şekil 1**). Tolerabilite oranları da 12. haftada % 57 "çok iyi", % 36 "iyi", % 7 "orta" olarak değerlendirildi; 24. haftada % 37 "çok iyi", % 54 "iyi", % 7 orta, % 2 "kötü" idi (**Şekil 2**).



**Şekil 1.** Yeni renal transplant hastalarında Sandimmun Neoral'in etkinliği



**Şekil 2.** Yeni renal transplant hastalarında Sandimmun Neoral'in tolerabilitesi

## TARTIŞMA

Bu çok merkezli, açık çalışmada toplam 44 yeni renal transplant hastasına SIM-NO başlanmış, 40 hastada 24 haftalık süre tamamlanmıştır. Olguların % 13'ünde steroide duyarlı akut rejeksiyon ortaya çıkmış; 1. ve 24. hafta ortalama kreatinin değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu düşük rejeksiyon sıklığı, ilacın rejeksiyon profilaksisinde son derece etkili olduğunu göstermektedir. Hekim tarafından, "etkinlik" 24. hafta sonunda olguların % 100'ünde "çok iyi" ve "iyi" olarak değerlendirilmiş, 12. haftadaki etkinlik 24. hafta sonunda da korunmuştur. "Tolerabilite"nin hasta ve doktor tarafından "çok iyi" ve "iyi" olarak değerlendirildiği olguların oranı 12. haftada % 93, 24. haftada % 91 olarak saptanmıştır. Tedaviye

uyumun tam olması da, dolaylı olarak ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Yeni renal transplant hastalarında klinik emniyet ve tolerabiliteyi araştırmak için yapılan ve 12 hafta süren kontrollü bir çalışmada SIM-NO'de akut rejeksiyon (AR) sıklığı % 40, SIM'de % 54 olarak bulunmuş; yineleyen AR sıklığı ise SIM-NO'de % 11, SIM'de ise % 20 saptanmıştır(4).

Benzer siklosporin çukur seviyelerine rağmen, ilaç dozu SIM-NO'de % 16 daha düşüktür. Hipertansiyon açısından SIM-NO ve SIM arasında fark saptanmamıştır. Kreatinin 7, 8, 10, 12. Haftalarda SIM-NO'de daha düşük saptanmış; üre, ürik asit ve K'da fark bulunmamıştır. Alkalin fosfataz, bilirubin yükselme epizotları ve karaciğer fonksiyon testleri arasında fark saptanmamıştır. SIM-NO'de 3, SIM'de 2 nefrotoksite (akut-reversibl) görülmüş; SIM-NO'de % 71, SIM'de % 78 hastada ilaçla ilişkili en az bir yan etki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde gerek kan basıncı, gerekse biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir patolojik değişiklik olmamış; SIM-NO ile ilişkili yan etkiler de SIM'de görülenlerden bariz fark göstermemiştir. Bizim çalışmamızda, "Uluslararası Sandimmun Neoral Çalışma Grubu" nunkiine göre çok daha düşük akut rejeksiyon görülmesinin nedeni, olgularımızın canlı akraba vericili transplant hastaları olmasıdır.

Sonuç olarak, SIM-NO'in 12 haftalık çalışmalarda gösterilen etkinlik ve tolerabilitesinin, 24. haftada da korunduğu, tedavinin etkili ve güvenilir olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 205-18.
2. Vonderscher J, Munzer J. Document Sandoz Pharma Ltd, Basle, OLNOF 1991; 303-287.
3. Clinical Data Summary: Sandimmun Neoral., Sandoz Pharma Ltd, Basle, OLW 104, 105, 106, 107, November 1993; 22:pp 16-32.
4. Frei U, Taesch S, and Niese D for the International Sandimmun Neoral Study Group. Use of Sandimmun Neoral in renal transplant patients. Transplant Proc 1994; 26: 2928-31.