

Renal Transplantasyonda mTOR İnhibitörleri ve Mikofenolat Mofetilin Kombine Kullanımı

Combination Therapy of mTOR Inhibitors and Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation

Uzm. Dr. Cenk Demirci, Doç. Dr. Hüseyin Töz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

2008;17 (Ek / Supplement 1) 33-38

Giriş

Böbrek transplantasyonunda kullanılan immüno-süpresif tedavide son 30 yıl içerisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bir kalsinörin inhibitörü (KNİ) olan siklosporinin (CsA) kullanıma girmesi ile akut rejeksiyon sıklığında ve erken dönem greft sağkalımında önemli iyileşmeler kaydedilmiştir. Bunun ardından bir başka KNİ olan takrolimus (Tak) kullanıma girmiş, azatioprin yerine ise mikofenolat mofetil (MMF) yaygın bir şekilde tercih edilmeye başlamış, indüksiyon amacıyla kullanılacak çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir. Günümüzde böbrek transplantasyonu sonrasında en sık tercih edilen ilaç kombinasyonunda KNİ, MMF ve steroidler yer almaktadır. Bu yaklaşımla erken dönem greft sağkalımında elde edilen olumlu sonuçlara karşın, geç dönem greft sağkalımında tatmin edici boyutta iyileşme elde edilememiştir. Geç dönem greft kaybının ana nedenleri arasında immünolojik faktörler, nonimmünolojik faktörler ve aşırı immüno-süpresyona bağlı fırsatçı enfeksiyonlar (örneğin polyoma BK virüs nefropatisi) ve malignite sayılabilir. Nonimmünolojik faktörler arasında posttransplant diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite yer alır. KNİ ise bir yandan bu sözünü ettiğimiz nonimmünolojik faktörlerin oluşumuna neden olarak veya ağırlaşmasını sağlayarak, öte yandan ise "kronik KNİ toksisitesi" olarak adlandırdığımız kronik vaskülopati ve interstisyel fibrozis gelişimine neden olarak, kronik renal disfonksiyona katkıda bulunmakta, bu olumsuz etki sadece böbrek transplant hastalarında değil diğer organ alıcılarında da görülmektedir. KNİ ile sağlanan erken dönemde-

ki iyi sonuçlara karşın, bu ilaçların geç dönemde neden olduğu olumsuz etkiler transplantasyon ile ilgilenen hekimleri ikileme sürüklemiş ve bir şekilde KNİ'nin olumsuz etkilerini ortadan kaldıracak arayışlara yönelmiştir (1-5). Bu bağlamda KNİ'nin hiç kullanılmaması, erken dönemde doz azaltılması veya kesilmesi, KNİ ile tedaviye başlayıp sonradan başka bir ilaca değişim yapılması ve eskiden önerilenlerden daha düşük dozlarda kullanılması gibi yaklaşımlar denenmiştir. KNİ'yi hiç kullanmadan MMF ile birlikte mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörlerinin kullanımı da bu yaklaşımlardan biridir.

Son yıllarda sirolimus (SRL) ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri birer antiproliferatif ajan olarak yaygın bir şekilde kullanıma girmiştir. Özellikle SRL, nefrotoksik olmayan ve güçlü bir immüno-süpresif ilaç iddiasıyla CsA ve Tak ile birlikte birçok klinik çalışmada test edilmiştir. Transplantasyonda SRL'nin keşfi ile yapılan hayvan modellerinde nefrotoksisitenin gözlenmemesi; insan için de renal fonksiyonlara minimal etkiyle iyi bir immüno-süpresyonun sağlanabileceği beklentisi yaratmıştır. Ancak, özellikle CsA ve SRL bazlı US Çok Merkezli Çalışması'nda, SRL ile tedavi edilen hastalarda akut rejeksiyon oranlarında belirgin düşüşe rağmen, 6. ve 12. ayda daha yüksek kreatinin değerleri gözlenmiştir (6). Başka araştırmalar SRL ve CsA arasında, CsA doku konsantrasyonunu artıran farmakolojik bir etkileşim olduğunu ortaya koymuştur (7). Tak ve SRL kombinasyonu da çeşitli çalışmalarla test edilmiştir. Galon ve arkadaşları tarafından yapılan yakın zamanlı bir prospektif çalışmada, steroid içermeyen Tak/SRL ve Tak/MMF protokolleri karşılaştırılmıştır (8). Üç yıl sonunda Tak/SRL kolunda, greft sağkalımı ve greft

Yazışma adresi: Cenk Demirci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

fonksiyonları belirgin derecede düşük bulunmuştur. Tersini öne süren çalışmalar olsa da genel olarak, KNİ/SRL kombinasyonunun ideal bir immüno-supresif kombinasyon olarak kullanılabilmesi için etkinlik ve yan etki profilini daha iyi tanımlayacak uzun süreli çalışmalara gereksinim olduğu söylenebilir.

Son yıllarda, başlangıçtan itibaren KNİ kullanmaksızın, MMF/SRL kombinasyonu da bir seçenek olarak düşünülmüştür. Bunun nedeni, nonnefrotoksik bir rejimle renal transplantasyonda yeterli immüno-supresyonun sağlanabilmesi ve akut rejeksiyon ataklarının önlenmesi umidir. Bilindiği gibi MMF de novo pürin sentezini inhibe etmekte, mTOR inhibitörleri de hücrelerde G1'den S fazına dönüşümü önleyerek antiproliferatif etki göstermektedir. Aynı zamanda her iki ajanın da düz kas ve fibroblast proliferasyonunun potent inhibitörleri olduğu saptanmıştır (9,10). Bu nedenle her iki ilacın birbirlerini tamamlayıcı immüno-supresif etkileri olabilir. Bu yazıda bu yaklaşımın etkinliği ve güvenilirliği tartışılacaktır.

Farmakolojik Etkiler

Sirolimus, *Streptomyces hygroscopicus*'tan üretilmiş makrosiklik lakton antibiyotiktir. Hem everolimus hem de SRL, takrolimusa benzer bir şekilde, immünofilin proteinine bağlanırlar. Daha sonra ilaç reseptör kompleksi, mTOR'a bağlanır. Bu durum, serin-treonin kinaz inhibisyonu ile DNA ve protein sentezini önleyen hücre siklusunun durması ile sonuçlanır.

MMF ise inozin monofosfat dehidrojenaz enzimini bloke ederek etkisini gösterir. Vasküler düz kas hücreleri, mezangial hücreleri, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen birikimini inhibe eder (11). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada TGF-, ekspresyonunu azalttığı ve CsA'nın arteriyol üzerindeki patolojik etkilerini iyileştirdiği gösterilmiştir (12).

SRL'nin de benzer şekilde in vitro ortamda düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinde antiproliferatif etkileri vardır ve vasküler hasar modellerinde intimal hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir (13). Bu özellikler SRL'nin kronik allogreft lezyonlarında yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada SRL'nin TGF-, ekspresyonunu, lenfosit ve proksimal renal tübül hücrelerde bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (14). TGF-, kronik hastalığın bir işareti olan fibrozis progresyonunda ve gelişiminde önemlidir. Bir çalışmada beraberinde MMF kullanımının TGF-,1 ekspresyonunu

azalttığı söylenmektedir ve bu yüzden bu kombinasyonun klinik kullanımının yerinde olduğu savunulmaktadır (15). Diğer bir çalışmada da sirolimus ile kombine MMF alan hastaların, CsA alanlara göre daha çok mikofenolik asite maruz kaldığı saptanmıştır. Bu durum terapötik ilaç monitörizasyonu açısından önem taşımaktadır (16).

Klinik Kullanımda Sirolimus ve MMF Kombinasyonu

MMF ve SRL kombinasyonunun, böbrek, pankreas ve kalp rejeksiyonunun önlenmesinde sinerjistik etki gösterdiği sıçanlarda gösterilmiştir (17). Hayvan deneylerinde sağlanan olumlu sonuçlar bu kombinasyonla yapılan klinik çalışmaların gündeme gelmesine neden olmuştur.

Kreis ve arkadaşlarının çok merkezli, randomize prospektif pilot çalışmasında, 78 hastada CsA/MMF ile SRL/MMF kombinasyonları karşılaştırıldı. Bir yıllık akut rejeksiyon (sırayla %18.4 ve %27.5) ve greft sağkalım (%89.5 ve %92.5) oranlarında istatistiksel olarak fark bulunmadı (18).

Bu öncü çalışma sonrası Fletchner ve arkadaşları, 61 hastayı basiliksimab indüksiyonu sonrası SRL/MMF/steroid ve CsA/MMF/steroid kollarına randomize ederek prospektif bir çalışmaya başladılar. İlk yılda SRL bazlı grupta renal fonksiyonlar ve transplant sonuçları daha iyi iken (19), 2. yılda hasta sağkalımı, greft sağkalımı ve biyopsi-kanıtlı akut rejeksiyon oranları arasında anlamlı fark yoktu (SRL grubu: %93,5, %93,5 ve %6.5; CsA grubu: %100, %93.3 ve %16.6). Yine SRL ile tedavi edilen hastalarda daha iyi renal fonksiyon ve histolojik bütünlük görüldü ve KAN sıklığında azalma saptandı (20). 5. yılda da glomerüler filtrasyon hızı (GFH), SRL grubunda belirgin derecede yüksekti (66.7 ve 50.7 ml/dk). Hasta sağkalımı açısından fark olmasa da yine SRL grubunda ölüm sansürlü greft sağkalımı daha uzun (%96.4 ve %76.7) ve KAN sıklığı daha azdı (21). Bu çalışmada, düşük ve orta riskli transplant hastalarında, iyi bir indüksiyon tedavisi sonrası terapötik düzeydeki sirolimus bazlı, KNİ içermeyen immüno-supresif rejimle, çok iyi 5 yıllık sonuçlar elde edildiği gözlemlendi. Ancak; bu çalışma popülasyonunun düşük ya da orta immünolojik riskli hastaları kapsadığını vurgulamak gerekir. Genelde ilk transplant olan hastalar çalışmaya alınmıştı ve hastaların %90'ında panel reaktif antikorlar %10'un altında idi. Yine hastaların çoğunluğu (%75) standart donörlerden nakil olmuş hastalardı. Bu bakımdan, bu

sonuçları yüksek riskli hasta grubuna uyarlamak pek doğru görünmemektedir.

Daha sonraki yıllarda da birkaç çalışmada benzer sonuçlar yayınlandı (22). Genelde bu çalışmaların ortak yanı bir indüksiyon tedavisi içeriyor olmalarıydı. Hamdy ve arkadaşları, basiliksimab indüksiyonu sonrası canlı donörlerden renal transplant uygulanan alıcılarda, SRL bazlı immünoşüpresif rejim ile düşük doz Tak bazlı rejimi karşılaştırdılar (23). İlaç kesilme oranı her iki grupta da benzerdi. SRL grubunda 1 yıllık akut rejeksiyon oranları daha azdı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%13.5 ve %18.5). SRL grubunda daha iyi 2 yıllık renal survi oranları vardı (%94.9 ve %76). Yine bu grupta bir yıllık biyopsilerde tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis oranları daha düşük bulundu.

mTOR inhibitörleri ve KNİ'yi karşılaştıran randomize çalışmaların bir metaanalizinde (43 çalışma), mTOR inhibitörlerinin daha iyi greft sağkalımı, daha düşük akut rejeksiyon ve daha yüksek GFH sağladığı, ancak kemik iliği süpresyonu ve lipid bozuklukları gibi yan etkiler açısından ise dezavantajlı olduğu görüldü (24).

Larson ve arkadaşlarının çalışmasında ise, timoglobülin indüksiyonu sonrası SRL/MMF grubu (n=81) ve Tak/MMF grubu (n=84) arasında 2. yılda renal fonksiyonlarda farklılık görülmedi. Ancak; bu çalışmada başlangıç terapisinin kesilmesi ve ilaç değişikliği SRL grubunda (%38), Tak grubunda (%16) göre daha fazlaydı. İki yıl sonunda hastaların sadece %62'sinin renal fonksiyonları analiz edilmişti (25). İlginç olarak bir yıllık biyopsi verilerinde interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi açısından farklılık bulunmadı. Bunun nedeni SRL alan hastaların çoğunda bu ilacın süreç içinde bir KNİ ile değiştirilmiş olması olabilir.

Tüm bu çalışmalara göre genel olarak SRL/MMF/steroid kombinasyonunda, ilk 6 ayda %10-14 arasındaki akut rejeksiyon oranlarına ulaşmak için 10 ng/ml üzerindeki SRL kan düzeylerinin hedeflenmesi gerektiği gözlenmektedir (26). Bu saptama yakın zamanda sonuçları yayımlanan Symphony çalışması ile de net olarak vurgulanmıştır.

Ülkemizin de aralarında bulunduğu 15 ülke, 83 merkez ve 1645 hastanın dahil edildiği Symphony Çalışması'nda standart immünoşüpresif tedavi olan CsA/MMF/steroid protokolu ile daklizumab indüksiyonu ve steroidlerle düşük doz CsA, Tak ve SRL kombinasyonları karşılaştırıldı. Bu çalışmada SRL hedef düzeyleri olarak 4-8 ng/ml olarak hedeflenmişti.

Çalışmanın 1 yıllık sonuçlarında, 6. ayda biyopsi-kanıtlı akut rejeksiyon SRL/MMF kolunda %33, Tak/MMF kolunda %11 ve CsA/MMF kolunda %22 olarak saptandı. Hesaplanmış GFH, SRL/MMF grubunda 57.3 ml/dk, Tak/MMF grubunda ise 65.4 ml/dk idi. Bir yıllık greft sağkalımı SRL/MMF kolunda belirgin olarak daha düşüktü (Tak/MMF: %94 ve SRL/MMF: %89) (26). Genel olarak, düşük doz SRL kolunda en iyi GFH beklentisi vardı. Ancak, Tak rejimi alan hastalar 12 ayda en yüksek glomerüler filtrasyon hızı (GFH), en iyi greft sağkalımı ve en düşük biyopsi-kanıtlı rejeksiyon oranlarına sahipti. Hasta sağkalımı açısından ise gruplar arasında farklılık yoktu. Bu geniş, çok merkezli ve prospektif çalışma; başlangıçta 4-8 ng/ml olarak hedeflenen SRL düzeyleri ile oluşan bir tedavi protokolünden en azından ilk 6 ay için kaçınılması gerektiğini düşündürmüştür (27,28). Symphony Çalışması'nda SRL/MMF kombinasyonu ile gözlenen olumsuz sonuçlar, Meier-Kriesche ve arkadaşlarının kısa zaman sonra yayınlanan geniş hasta sayılı ancak retrospektif çalışması ile daha da önem kazandı (29). Bu çalışmada, 2000-2005 yıllarında Scientific Registry of Renal Transplant Recipients veri sistemine kayıtlı ve SRL/MMF kombinasyon rejimi alan 2040 hasta diğer kombinasyon rejimleri ile karşılaştırıldı. 6 aylık akut rejeksiyon oranları SRL/MMF grubunda (%16) diğer protokollere göre (%11,2) daha yüksekti. 5 yıllık genel greft sağkalımı, hem kadaverik hem de canlı vericili transplantasyon için SRL/MMF grubunda belirgin şekilde daha azdı. Yine yakın zamanda ORION çalışmasının SRL/MMF kolu beklenenden daha yüksek akut rejeksiyon oranları nedeni ile erken sonlandırıldı (30). Ayrıca yine Wyeth firması sponsorluğunda planlanan ve CsA ile SRL'un basiliksimab indüksiyonu, MMF ve steroidlerle kombinasyonunun karşılaştırıldığı SRL-318 çalışması da, SRL kolunda 10-15 ng/ml olan hedef düzey ve basiliksimab indüksiyonuna rağmen görülen yüksek akut rejeksiyon oranları nedeniyle erken sonlandırıldı (31).

Tüm bu sonuçlar, Flechner ve arkadaşlarının yayınladığı, SRL/MMF bazlı rejimdeki mükemmel sonuçlara aykırı görünmektedir. Çalışmaların sonuçları arasında bu denli büyük farklılıkların nedenleri arasında çalışmaya alınan hastaların risk durumu, kullanılan immünoşüpresif ilaçların doz ve hedef düzeyleri, eşlik eden indüksiyon tedavilerinin varlığı/yokluğu, varsa niteliği, kontrol grubu olarak seçilen tedavi protokolündeki farklılıklar yer alabilir. Ancak son çalışmalarda SRL kollarında görülen yüksek sık-

lıktaki akut rejeksiyon oranları ve sık karşılaşılan tedavi yetersizliği (ilacın kesilmesi/değiştirilmesi) nedeniyle, SRL/MMF kombinasyonunun gerçek yerini bulabilmesi için başka çalışmalar gerekmektedir.

Yan Etkiler

SRL'nin renal transplant sonrası greft fonksiyonunun iyileşme süresini geciktirdiğine dair veriler bildirilmiştir (32,33). mTOR inhibisyonu etkisi ile hücre siklusunun durarak ve apoptoz gelişerek, bazı hastalarda tübüler epitelyal hücre rejenerasyonunun bozulduğu ileri sürülmüştür. Yine yakın zamandaki yayınlarda KNİ'den SRL'ye geçilen bazı hastalarda proteinüride artış tanımlanmıştır (34,35,36). Bununla birlikte, benzer rejimin kullanıldığı ve grupların histolojik olarak denk olduğu iki randomize kontrollü çalışmada, SRL'ye dönüşüm yapılan grupta KNİ ile devam edenlere göre renal fonksiyonların daha iyi seyrettiği ve proteinüri açısından bir fark ortaya çıkmadığı bildirilmişti (37,38).

SRL'nin proteinüriyi artırıcı etkisinin gösterildiği çalışmalarda, genellikle daha öncesinde proteinüri veya ilerlemiş glomerül patolojisi olan hastalar etkilendirilmiştir. KNİ'ye bağlı vazokonstriksiyonun kaybı, artmış glomerüler geçirgenlik ve SRL'nin albümine bağlanması ile direkt ya da indirekt olarak proksimal tübüler hücre hasarı; proteinürideki artışın nedenleri arasında sayılabilir. Bazı yayınlarda, de novo FSGS benzeri glomerüler lezyonların olduğu vakalar tanımlanmıştır (39,40). Son olarak Letavernier ve arkadaşları ise KNİ'ye dönüşüm sonrası veya de novo SRL alan bazı hastalarda karakteristik FSGS lezyonları geliştiğini saptamışlardır (41).

Tüm bu klinik ve bilimsel veriler SRL'nin nefrotoksik olmayan bir immünosüpresif ilaç olduğuna karşıt verilerdir. Ancak şöyle bir gerçek vardır ki, SRL nefrotoksitesi, KNİ'ninkinden oldukça farklıdır. KNİ, daha çok kronik vaskülopati ve buna bağlı bant tarzında interstisyel fibrozis nedeni olurken, SRL daha çok proteinüri ve greft fonksiyonlarının iyileşmesini geciktiren glomerüler ve tübüler toksik etkiler göstermektedir. SRL'nin direkt olarak podosit disregülasyonuna yol açtığı sanılmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktöründe azalma ve mTOR inhibisyonu ile hücre yaşamının azalması bu duruma aracılık ediyor olabilir.

SRL/MMF/steroid kombinasyonunun yan etki profili, kullanılan diğer kombinasyonlardan farklıdır. Özellikle kemik iliği süpresyonu ve hiperlipidemi ilk altı ayda sıklıkla görülmektedir. Yine genel olarak

lenfosel oluşumu ve yara iyileşmesi gecikmesi gibi komplikasyonların sıklığı artmış görünmektedir.

MMF kullanımı posttransplant anemi gelişiminin bağımsız bir prediktörüdür ve sık rastlanmaktadır. SRL'ye bağlı aneminin mekanizması ise daha belirsizdir. Araştırmacılar, mTOR yolunun eritroid hücre replikasyonu açısından önemli olduğu ve SRL'nin eritropoetin reseptör düzeyinde bir direnç yarattığı fikrini ortaya atmışlardır. Augustine ve arkadaşları, SRL ile tedavi edilen hastaların %57'sinde 1 yıl sonunda anemi olduğunu göstermişlerdir (42). SRL/MMF bazlı immünosüpresif rejim içeren çalışmalarda genelde %43-68 oranında anemi tanımlanmıştır (18,19). MMF tedavisi ile lökopeni, SRL ile de trombositopeni daha sık görülmektedir. SRL ve MMF ile tedavi edilen hastalarda lökopeni ve trombositopeni sıklığı çalışmalarda %20-45 arasındadır (18,19,26,42).

Larson ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıllık izlem sonunda SRL grubunda Tak grubuna göre daha yüksek trigliserid düzeyleri bildirilmiştir (25). Kreis ve arkadaşlarının çalışmasında (18), SRL/MMF grubunda diyare sıklığı CsA/MMF grubundan daha yüksek (%38'e karşı %11), buna karşın CMV viremişi SRL/MMF/steroid grubunda CsA/MMF/steroid grubuna göre daha düşük (%5'e karşı %21) saptanmıştır. BK virüs nefropatisi de SRL ve MMF alan bazı hastalarda az sıklıkta da olsa tanımlanmıştır (43).

Yara iyileşmesi gecikmesi ve nedbeleşme gibi komplikasyonlarının sıklığı çoğu çalışmada yeterli ölçüde tanımlanmamıştır. %5-40 arasında değişen sıklıklar bildirilmiştir. SRL rejiminde KNİ'ye göre daha fazla gözlemlendiğine dair yayınlar vardır (44). Örneğin, Symphony Çalışması'nda SRL grubunda lenfosel ve yara iyileşmesi gecikmesi sıklığı yüksek bulunmuştur.

Bazı raporlarda uzun dönem SRL tedavisinin posttransplant neoplaziye karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (45,46). Örneğin KNİ kullanımı ile birlikte olan Kaposi sarkomu için alternatif bir immünosüpresan olarak gösterilmiştir (47). Ancak Symphony Çalışması'nda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da SRL grubunda diğer gruplardan daha fazla malignite gözlenmiştir (%3.5'e karşı %1,7-2.0). Symphony çalışmasında SRL grubunda daha fazla akut rejeksiyon görülmesi ve bu nedenle antirejeksiyon tedavilerin daha fazla uygulanması ve idame immünosüpresyonun ağırlaştırılması belki de SRL grubunda daha düşük malignite sıklığını maskeleymiştir.

Daha önce bahsettiğimiz 43 çalışmayı kapsayan metaanalizde ise, malignite yalnız dört çalışmada bildirilmiş ve gruplar arasında risk açısından farklılık saptanmamıştır (24). Yine aynı analizde mTOR inhibitörü kullanan hastalarda KNİ grubuna göre artmış lenfösel oluşumu ve kemik iliği süpresyonu riski gözlenmiştir. İlaç gerektiren hiperlipidemi daha fazla, tremor ise daha az sıklıkta bildirilmiştir.

Tartışma

SRL/MMF kombinasyonunun primer immüno-süpresif tedavideki olumlu ve olumsuz sonuçlarının daha iyi belirlenebilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak düşük ve orta riskli hastalarda, iyi bir indüksiyon tedavisi eşliğinde ve ilk aylarda hedef eşik düzey 10 ng/ml'nin üzerinde olacak şekilde uygulanması gerekir gibi görünmektedir. Farklı yan etki profili ve ilacı kesme/değiştirme gereksiniminin fazla olması her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas T, et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplantation* 2004;4:378.
2. Nankivell B, Borrow R, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *NEJM* 2003;349:2326-4.
3. Nankivell B, Borrow R, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: Longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557.
4. Falkenhain ME, Cosio FG, Sedmak DD. Progressive histologic injury in kidneys from heart and liver transplant recipients receiving CsA. *Transplantation* 1996;62:364.
5. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931.
6. Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: A randomized multicenter study. The Rapamune US Study Group. *The Lancet* 2000;356:194-202.
7. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, et al. Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1059-71.
8. Gallon LG, Winoto J, Chhabra D, et al. Long-Term Renal Transplant Function in Recipient of Simultaneous Kidney and Pancreas Transplant Maintained With Two Prednisone-Free Maintenance Immunosuppressive Combinations: Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil Versus Tacrolimus/Sirolimus. *Transplantation* 2007;83(10):1324-9.
9. Dumont FJ, Staruch MJ, Koprak SL, et al. Distinct mechanisms of suppression of murine T cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. *J Immunol* 1990;144:251-58.
10. Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: A review of the evidence. *Kidney Int* 2001;59:3-16.
11. Zatz R, Noronha IL, Fujihara CK. Experimental and clinical rationale for use of MMF in nontransplant progressive nephropathies. *Am J Physiol* 2002;283:1167-75.
12. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, et al. Mycophenolate mofetil ameliorates arteriopathy and decreases transforming growth factor-1 in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* 2003;3:1550-59.
13. Ikonen TS, Gummert JF, Hayase M, et al. Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation* 2000;70:969-975.
14. Dodge IL, Demirci G, Strom TB, et al. Rapamycin induces transforming growth factor-B production by lymphocytes. *Transplantation* 2000;70:1104-06.
15. Jolicoeur EM, Qi S, Xu D, et al. Combination therapy of mycophenolate mofetil and rapamycin in prevention of chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation*. 2003;75(1):54-9.
16. Picard N, Premaud A, Rousseau A, et al. A comparison of the effect of cyclosporin and sirolimus on the pharmacokinetics of mycophenolate in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(4):477-84.
17. Vu MD, Qi S, Xu D et al. Synergistic effects of mycophenolate mofetil and sirolimus in prevention of acute heart, pancreas, and kidney allograft rejection and in reversal of ongoing heart allograft rejection in the rat. *Transplantation* 1998;66:1575-80.
18. Kreis H, Cisterne JM, Land W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.
19. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: A prospective randomized trial of sirolimus vs. CsA. *Transplantation* 2002;74:1070-76.
20. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplantation* 2004;4:1776.
21. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007;83:883-92.
22. Lo A, Egidi M, Gaber L, et al. Comparison of sirolimus-based CNI sparing and CNI-free regimens in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 2004;77:1228-35.
23. Hamdy AF, El-Agroudy AE, Bakr MA, et al. Comparison of sirolimus with low-dose tac versus sirolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen in live donor renal transplantation. *Am J Transplantation* 2005;5:2531.
24. Webster A, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234.
25. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: A randomized trial comparing sirolimus and tac. *Am J Transplantation* 2006;6:514.
26. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, et al. The effect of 2-gram vs. 1-gram concentration controlled MMF on renal transplant outcomes using sirolimus based calcineurin inhibitor drug-free immunosuppression. *Transplantation* 2005;79:926.
27. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbaş A, et al. SYMPHONY: Comparing standard immunosuppression to low-dose cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus in combination with MMF, daclizumab and corticosteroids in renal transplantation.

- World Transplant Congress Abstract No: 49. *Am J Transplant* 2006;6:83.
28. Cravedi P, Noris M, Remuzzi G. Report of the First World Transplant Congress *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:393-400.
 29. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, et al. Mycophenolate Mofetil/Sirolimus Compared to Other Common Immunosuppressive Regimens in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:586-594.
 30. <http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings>.
 31. <http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings>.
 32. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, Feng S: Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:416-23.
 33. Chang GJ, Mahanty HD, Vincenti F, Freise CE, Roberts JP, Ascher NL, Stock PG, Hirose R: A calcineurin inhibitor-sparing regimen with sirolimus, sirolimus, mycophenolate mofetil, and anti-CD25 mAb provides effective immunosuppression in kidney transplant recipients with delayed or impaired graft function. *Clin Transplant* 2000;14:550-54.
 34. Letavernier E, Pe'raldi M-N, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 2005;80:1198-03.
 35. Saurina A, Campistol JM, Piera C, Diekmann F, Campos B, Campos N, de las Cuevas X, Oppenheimer F. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction: changes in glomerular haemodynamics and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:488-93.
 36. Ruiz JC, Campistol JM, Sanchez-Fructuoso A, Rivera C, Oliver J, Ramos D, Campos B, Arias M, Diekmann F: Increase of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus-based treatment in kidney transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3252-57.
 37. Watson CJ, Firth J, Williams PF, et al. A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation. *Am J Transplantation* 2005;5:2496.
 38. Stallone G, Infante B, Schena A, et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3755.
 39. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, Guizard J, Nasou G, Durand D, Rostang L: Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2517-23.
 40. Skhiri H, Morelon E, Noel L-H, Mamzer-Bruneel M-F, Legendre C, Peraldi M-N, Kreis H. Unusual post-transplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis which resolved with cyclosporine but not with sirolimus. *Transplant Int* 2005;8:458-60.
 41. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen J-P, Pe'raldi M-N, Helal I, Noel L-H, Legendre C: High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:326-33.
 42. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C Hricik DE. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001-06.
 43. Lipshutz GS, Flechner SM, Govani MV, Vincenti F. BK nephropathy in kidney transplant recipients treated with a calcineurin inhibitor free immunosuppression regimen. *Am J Transplant* 2004;4:2132-2134.
 44. Dean PG, Lund WJ, Larson TS et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: A prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77:1555-61.
 45. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;80:883.
 46. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus Therapy After Early Cyclosporine Withdrawal Reduces the Risk for Cancer in Adult Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581.
 47. Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Eng J Med* 2005;352:1317-23.