

Renal Transplantasyon Uygulanan Hastalarda İmmünsupresif Tedavinin Monitorizasyonu

Monitorization of Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Recipients

Alper KIRKPANTUR, Mahmut İlker YILMAZ, Müjdat YENİCESU

GATA, Nefroloji BD, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Alper KIRKPANTUR
GATA, Nefroloji BD Başkanlığı,
Etlik Ankara, Türkiye
Tel : 90 312 304 40 80
E-posta : alperkirkpantur@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26.11.2008 Kabul Tarihi: 25.12.2008

ÖZ

Renal transplantasyonda kısa vadede hasta ve greft sonuçlarındaki kabul edilebilir gelişmelere rağmen, uzun süreli takip sonuçlarında doyurucu bir gelişme mevcut değildir. Renal transplant hastalarında uzun dönem sonuçlarını iyileştirmek adına yapılması gereken önemli girişimlerden biri de uygulanan immünsupresif tedavide yeterli immünsupresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengeyi sağlamaktır. İmmünsupresif tedavinin monitorizasyonu ile tedavi edici ve toksik dozajlar belirlenebilir ve gerekli hedeflere ulaşılabilir. Bu yazıda, renal transplantasyon sırasında kullanılan ve monitorizasyonu yapılan ilaçlarla ilişkili güncel bilgilere yer verilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Renal transplantasyon, İmmünsupresif tedavi, Monitorizasyon

ABSTRACT

Despite improved short-term outcome in patient and graft survival in renal transplantation, no major improvements have been detected in long-term survival. The success of solid organ transplantation lies in the administering an adequate dosage of an agent while at the same time avoiding toxicity related to excessive immunosuppression or concentration-related secondary toxicities to a large degree. Therapeutic drug monitoring would make it possible to define the therapeutic and toxic dosage ranges. We herein present an article concerning therapeutic drug monitorization of immunosuppressive drugs that are currently used in renal transplantation.

KEY WORDS: Renal transplantation, Immunosuppressive treatment, Monitorization

Son 50 yılda transplantasyon tıbbı, cerrahisi ve farmakolojisinde yaşanan başdöndürücü gelişmeler sayesinde renal transplantasyon, son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ulaşan bireyler için en önemli tedavi seçeneği olmuştur (1). Yakın tarihli verilere göre, Amerika Birleşik Devletlerinde her 4 SDBH vakasından biri renal transplant alıcısı olmaktadır (2). Renal transplantasyonda kısa vadede hasta ve greft sonuçlarındaki kabul edilebilir gelişmelere rağmen, uzun süreli takip sonuçlarında doyurucu bir gelişme halen mevcut değildir (3). Bunun nedenleri arasında donör seçiminde kriterlerin aşılması, polyoma virüs nefropatisi, yetersiz immünsupresyon, rejeksiyon epizotları sonrasında fonksiyonların yetersiz düzeyde geri kazanımı ve kardiyovasküler hastalık, infeksiyonlar ile maligniteler gibi diğer faktörler sayılabilir (4). Renal transplant hastalarında uzun dönem sonuçlarını iyileştirmek adına yapılması gereken önemli girişimlerden biri de uygulanan immünsupresif tedavide yeterli

immünsupresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengeyi sağlamaktır. İmmünsupresif tedavinin monitorizasyonu ile tedavi edici ve toksik dozajlar belirlenebilir ve gerekli hedeflere ulaşılabilir. Bu yazıda, renal transplantasyon sırasında kullanılan ve monitorizasyonu yapılan ilaçlarla ilişkili güncel bilgilere yer verilmektedir.

Kortikosteroidler

Prednizon veya onun metaboliti olan prednizolonun kan konsantrasyonları monitorizasyon için yol gösterici değildir. Kortikosteroid toksisitesi ile ilişkili semptomların sorgulanması ve düzenli aralıklarla kan basıncının ölçülmesi, kan lipoprotein ve glukoz düzeylerinin takip edilmesi, kemik densitometrisi ölçülmesi (prednizon kullanımına bağlı kemik hastalığı) ve yıllık oftalmolojik değerlendirme (katarakt, glökom açısından) genel olarak kabul gören yaklaşımdır (5).

Kalsinörin İnhibitörleri (Siklosporin-A ve Takrolimus)

Oral yoldan bir doz kalsinörin inhibitörü (CNI) alınımı takiben, kan CNI konsantrasyonunun zirveye ulaştığı noktada (Cmax) absorpsiyon fazı başlar. Tipik olarak Cmax, dozun alınımı takiben ilk 2-3 saat içinde oluşur ve bu dönem maksimal düzeyde kalsinörin inhibisyonunun gerçekleştiği zaman dilimidir (6). Metabolizma süreciyle kan ilaç düzeyleri giderek düşer ve bir sonraki dozun alınımından hemen önce en düşük düzeylere ulaşır (C0) (6). Bir dozdan diğer dozun alınımına kadar geçen süre toplam ilaca maruziyet olarak tanımlanır ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanla (AUC) ifade edilir (7).

İlaç düzeylerinin CNI doz değişikliğinden sonra, immünespresif tedavinin optimize edildiği akut rejeksiyon ataklarından sonra, büyüme dönemleri süresince (çocuk hastalar, hamile bayanlar) ve CNI düzeylerini etkileyebilecek ilaç tedavileri yapıldığında çalışılması önerilmektedir (8). Ancak unutulmaması gereken önemli bir durum da ilaç alımı ve kan örnekleme sırasında sabitliğin esas alınması ve yemek yeme ile CNI'nin Cmax ve AUC değerlerinin azalabileceği gerçeğidir (7). İlaçlarını yemekle beraber alanlarda daha yüksek dozajlar gerekebilir. Diğer önemli bir hususda, kan örneklerinin doğru zamanlarda alınmasıdır. Örneğin, Siklosporin-A 2. saat (C2) monitorizasyonunda, kan örneği dozun alınmasından sonraki 2. saatte, 15 dakika içinde alınmalıdır (9). Siklosporin-A (CsA) veya takrolimus (TAC) vadi düzeyi monitorizasyonunda (C0), kan son dozu takiben 12 saat sonra alınmalıdır.

İlaç etkileşimleri, CNI kullanılan renal transplant alıcılarında, greft böbrek fonksiyonları ile CsA veya TAC kan düzeyini etkileyebilmektedir. Bugüne dek 2 tip ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Birinci klinik etkileşim, nefrotoksitenin artması olarak tanımlanmaktadır. Bu duruma örnek olarak, CNI'ların aminoglikozidler ve intravenöz radyokontrast ajanlar gibi nefrotoksiste yaratabilecek ajanlarla birlikte kullanılmasıdır. Radyokontrast ajanın verileceği gün veya işlemde önce 1 veya 2 doz CNI atlanabilir. CsA tedavisinden TAC tedavisine geçilen hastalar ilk TAC dozunu son CsA dozunun alınmasından 24 saat geçmeden almamalıdır. Yüksek kan CsA düzeyleri varsa, TAC dozajı ertelenmelidir (10). İkinci klinik etkileşimde, patogenetik mekanizma sitokrom P-4503A enzim yolağına dayanır. Sitokrom P-4503A enzim sistemi aktivitesinin ilaç etkileşimiyle (bazı antibiyotikler, bazı antifungaller, anti-epileptik ajanlar vb) artışı ile CNI metabolizmasında artış ve CNI biyoyararlanımında azalma görülebilir (10). Tersine, sitokrom P-4503A enzim sistemini inhibe eden ajanlar ile (kalsiyum kanal blokör-

leri, bazı antifungaller ve bazı antibiyotikler, glukokortikoidler vb) ilaç metabolizmasında azalma veya CNI biyoyararlanımında artış görülebilir (10).

Siklosporin-A (CsA)

İlaç monitorizasyonunun yapılmadığı dönemde Cs A kullanımı ile renal transplantasyonda rejeksiyon daha az oranda görülmesine rağmen yüksek dozaja bağlı nefrotoksisite ve akut böbrek yetmezliği önemli bir oranda görülmekteydi (11). 1980'li yılların başında, yağ bazlı CsA formülasyonu kullanılmadıkça, empirik Cs A dozunun azaltılmasının rejeksiyona eşlik ettiği ve ilaç kan düzeylerinin immün reaktivite derecesi ile korelasyon gösterdiği anlaşıldı (12). Takip eden çalışmalarda akut rejeksiyon atağı geçiren hastaların daha düşük Cmax ve AUC değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir (13). Klinik deneyimler arttıkça, C0 takibi, AUC ölçümü veya Cmax tayininden daha basit olduğu için standart bir yöntem haline gelmiştir.

1990'lı yıllarda geliştirilen CsA-mikroemülsiyon formülü ise oral yoldan alımı takiben emilim fazı daha rahat gözlenebilen bir formül olmuştur (14). Eski yağ bazlı formülasyonla kıyaslandığında, mikroemülsiyon formunu kullanan hastalar benzer C0 düzeylerine sahip olmakla birlikte, daha yüksek Cmax ve AUC değerlerine sahiptir (15). Bazı çalışmalara göre akut rejeksiyona mikroemülsiyon formu ile daha az rastlanmaktadır (16) ve uzun dönemde renal fonksiyonların benzer olmasına rağmen mikroemülsiyon formu ile erken dönem nefrotoksisite riskinin olduğunu ileri süren çalışmalarda mevcuttur (17).

CsA AUC (0-4 saat) ve Klinik Olaylar

İlk 4 saatlik Cs A maruziyeti (AUC 0-4), akut rejeksiyon atağı geçiren renal transplant hastalarında daha düşük iken (18), daha yüksek AUC 0-4 değerlerine sahip renal transplant hastalarında ise ilaca bağlı nefrotoksisite insidansı artmaktadır (18). Bu çalışmalara göre, akut rejeksiyon ve nefrotoksisiteden uzak tutacak optimal AUC 0-4 değerleri, 4400-5500 microg/saat/L arasındadır (19). AUC 0-4, 12 saatlik doz aralığı (AUC 0-12) ile iyi korelasyon göstermektedir (20). AUC 0-4'e kıyaslandığında, C0 düzeyleri AUC 0-12 ile zayıf korelasyon göstermektedir (20). Dozdan 2 saat sonraki Cs A düzeyi (C2), AUC 0-12 ile güçlü korelasyona sahiptir (20). Renal transplant hastalarında akut rejeksiyonu öngörmeye C2 düzeyi AUC 0-4 ile en iyi korelasyon gösteren parametredir (21). Erken post-transplant dönemde, AUC 0-4, rejeksiyonu ön görmeye AUC 0-12'den daha güçlüdür ve C2 düzeyi de AUC 0-4 ile en iyi korelasyon gösteren parametredir (22). Gelişen literatürle birlikte, 2002 yılında aşağıda sayılan önerileri yayımlanmıştır (9,23):

- C2 monitorizasyonu, mikroemülsiyon form monitorizasyonu için optimal metoddur.
- C0 monitorizasyonunun klinik olayları öngörme yetisi zayıftır.
- Yeterli C2 düzeylerine transplantasyondan sonra erken dönemde ulaşılmalıdır.
- Erken post-transplant döneminde daha yüksek Cs A dozajları kullanılmasına rağmen C2 monitorizasyon sonuçları bozulmuş renal fonksiyonla ilişkili değildir.
- Bazı hastalar az absorbe edenler (düşük Cmax) veya yavaş absorbe edenler (Cmax'a ulaşma zamanı uzamış) şeklinde olabilmelerine rağmen bu tip özelliklerin böyle bir ölçme metodu ile tek ölçümlerde değerlendirilmesi doğru değildir.

Bu önerilere paralel olarak, karaciğer, kalp ve akciğer transplant hastalarındaki deneyimlere göre C2 monitorizasyonu ile nefrotoksisite azaltılabilir (24). C2 ve C0 monitorizasyonu arasında maliyet açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır ve C2 monitorizasyonu ile maliyet azalması sağlanabilir (25). Ancak 2002 yılı itibarıyla renal transplant hastalarında C0 ve C2 monitorizasyonunun klinik yararını karşılaştıran kontrollü bir çalışma yoktu. 2004 yılında yapılan bir çalışmada CsA monitorizasyonu C2 ile yapılan hastalar, C0 ile takip edilen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek dozlarda CsA almışlar ve daha düşük oranda erken akut greft rejeksiyonu geliştirmişlerdir (26). Daha yakın tarihli bir çalışmaya göreyse C2 monitorizasyonunun bir avantajı gösterilememekle birlikte C0 monitorizasyonu yapılan hastalara göre C2 monitorizasyonu anlamlı derecede daha yüksek CsA dozajlarına ve CsA kan düzeylerine yol açmıştır (27).

Mikroemülsiyon form kullanan hastalarda, erken post-transplant dönemde C2, akut rejeksiyon riskini güçlü bir şekilde öngörebilmektedir (28). C2'nin akut rejeksiyonu öngörme yetisi tedavide ek olarak kullanılan IL-2 reseptör antagonisti veya antitimosit globulinden (ATG) bağımsızdır (28). Erken post-transplant dönemde C2 düzeylerinin 1.5 g/mL'nin üzerinde tutulması de novo renal transplant alıcılarında akut rejeksiyon ataklarını azaltmaktadır (28). Grefti kısa sürede fonksiyon görmeye başlayan hastalar ile gecikmiş greft fonksiyonlu hastalar arasında, renal fonksiyonlar korunduğu halde C2 ve C0 monitorizasyonu arasında fark bulunmamaktadır (28). C2 monitorizasyonunun renal transplant hastalarının idame tedavileri sırasında kullanılması renal fonksiyonların korunmasında faydalı olabilir. Ayrıca C0 monitorizasyonu yapılan hastalarda gözden kaçabilecek yüksek CsA dozlarına maruziyet ve buna ikincil kan basıncı yüksek-

liği, C2 monitorizasyonu ile gözlenebilir ve ilaç dozunda azaltma yapılarak kan basıncı kontrolü daha etkin yapılabilir (28).

2007 yılında yayımlanan bir derlemeye göre CsA alan renal transplant hastalarında önerilen hedef değerler Tablo I'de gösterilmiştir (29). Tedavi hedef aralıklarını düşük, orta ve yüksek riskli olarak tanımlayan bir diğer yaklaşıma da Tablo II'de yer verilmiştir (8).

Post-transplant 1. yıldan sonra, kronik allograft nefropati, malignite gelişimi, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi klinik durumlarla ilişkisi nedeniyle CsA dozlarında ve hedef düzeylerinde daha düşük sınırlar tercih edilmektedir (30,31). Ancak düşük dozlarda CsA tedavisi ile yetersiz CsA tedavisi birbiriyle karıştırılmamalıdır zira uzun dönemde transplant alıcılarında yetersiz CsA tedavisi kronik allograft nefropati için bir risk faktörüdür ve C2 monitorizasyonu ile bu hastalar tanımlanabilir (32).

Histolojik açıdan incelendiğinde, C2 monitorizasyonu ile kronik allograft nefropati'ye ait histolojik değişikliklerin azalacağına dair bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada, CsA ve TAC tedavisi altında izlenen renal transplant alıcılarında, transplantasyon sonrası 6. ve 12. ayda yapılan protokol biopsilerinde renal interstisyel hacim, Sirius red ile boyanan kortikal incelenmesiyle değerlendirilmiştir (33). Bu çalışmada CsA ve TAC dozajları AUC kullanılarak hastalara verilmiş ve bu şekilde 2 ilacın dozlamasının AUC ile yapılmasının allograft yapısı üzerindeki etkisi araştırılmıştır (33). CsA ve TAC tedavi grubunda interstisyel Sirius Red ile boyanan kortikal alanlar arasında fark saptanamamıştır (33).

Takrolimus

Takrolimus monitorizasyonu CsA monitorizasyonu gibi tam kan örneklerinden çalışılmalıdır (34). Tacrolimus'un yarı ömrü 12-18 saattir ve dolayısıyla dozaj değişikliğinin kan düzeyi üzerinde etkisini görebilmek için yaklaşık 2,5 gün geçmesi beklenmelidir. Çok yakın tarihli araştırmalara göre kurumaya bırakılmış kan örneğinden (dried blood spot sampling) takrolimus düzeyi analizi, oldukça ümit verici bir alternatif bir metod olmuştur (35). Bu teknikle aynen periferik yaymada olduğu gibi kapiller kan bir lanset yardımıyla parmaktan elde edilmekte ve örnek kağıdına kan damlası damlatılarak, kurumaya bırakılmaktadır. Kuruma işlemini takiben de örnek kağıt laboratuvara yollanmaktadır. Bu tür analiz sonuçlarının, konvansiyonel düzey analizleriyle yakın korelasyon gösterdiği ileri sürülmektedir (35).

Takrolimus vadi düzeyi (C0), AUC ile zayıf korelasyon göstermektedir. AUC'nin en iyi korelasyon gösterdiği tek değer C4 ($r=0.79$)'dür. Çalışmalara göre C4'ün de

Tablo I. Siklosporin tedavisi alan renal transplant hastalarında önerilen tedavi hedef aralıkları (Schiff J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2: 374–384, 2007’den alınmıştır).

Post-transplant zaman	İndüksiyon Tedavisi olmaksızın	IL-2 Reseptör Antikor tedavisi ile beraber	Timoglobulin ile indüksiyon halinde	mTOR inhibitörü ile birlikte kullanım halinde
0-3 ay	5. günde C2>1700 ng/ml 1. ayda C2: 1600-2000 ng/ml 2. ayda C2: 1400-1600 ng/ml 3. ayda C2: 1200-1400 ng/ml	İlk 2 ay için C2>1500 ng/ml 3. ayda C2: 1200-1400 ng/ml	C2: 1000-1200 ng/ml	1-2. aylarda C0:75-125 ng/ml 3-6. aylarda C0:50-100 ng/ml; C2 hedefi %50-75 azaltılabilir
>3-12 ay	4-6. aylarda C2:800-1000 ng/ml 7-12. aylarda C2:600-800 ng/ml	C2: 600-1000 ng/ml	C2:600-1000 ng/ml	C0: 50-100 ng/ml; C2 hedefi %50-75 azaltılabilir
>12 ay	C2: Yaklaşık olarak 800 ng/ml civarında	C2: Yaklaşık olarak 800 ng/ml civarında	C2:Yaklaşık olarak 800 ng/ml civarında	C0: 50-100 ng/ml; C2 hedefi %50-75 azaltılabilir

Not: C0: vadi düzeyi, C2: ilacı alımı takiben 2. saat kan ilaç düzeyi, mTOR; Mammalian target of rapamycine.

Tablo II. Kalsinörin inhibitörleri için tedavi edici ilaç düzeyleri (Hariharan S. Am J Kidney Dis 2006; 47(S2):S22-36’den alınmıştır).

Zaman	Düşük Risk (ng/ml)		Orta Risk (ng/ml)		Yüksek Risk (ng/ml)	
	CsA	TAC	CsA	TAC	CsA	TAC
0-6 ay	150-275	6-12	175-325	8-12	200-350	8-15
7-12 ay	100-200	5-8	125-225	5-10	150-250	6-12
>12 ay	50-150	4-8	75-175	5-10	100-200	6-12

Not: Veriler Amerika Birleşik Devletlerinde faaliyet gösteren transplant merkezleri protokollerinden alınmıştır.

analize katıldığı 2 ya da 3’lü örnek alma stratejisi AUC değerlerini C0 düzeylerinden daha iyi öngörmektedir (36,37). Ancak bazı çalışmalarda tacrolimus C0 düzeyleri ve AUC arasında da güçlü korelasyonlar gösterilmiştir (38). C2 veya C3’ün de AUC ile iyi korelasyon gösterdiği yönünde çalışmalar da mevcuttur (39). Takrolimus AUC, C2, C3, veya C4baz alınarak yapılan dozlaşma stratejisi ve C0 monitorizasyonunun klinik sonuçlara etkisini karşılaştıran prospektif bir çalışma henüz yoktur. Ancak uygulamada kolaylık sağladığından genellikle C0 monitorizasyonu tercih edilmektedir.

CsA gibi, erken dönemde yeterli takrolimus dozajına maruziyet akut rejeksiyon riskini anlamlı olarak azalt-

maktadır. Retrospektif bir çalışmaya göre, post-transplant 2. gün tacrolimus AUC değerlendirmesi, akut rejeksiyon riski için güçlü bir öngörücüdür (40). 2007 yılında yayımlanan bir derlemeye göre takrolimus alan renal transplant hastalarında önerilen hedef değerler Tablo III’de gösterilmiştir (29). Takrolimus düzeyi, akut rejeksiyon ve toksisite arasındaki ilişkinin incelendiği bir Faz 2 çalışmasına göre hastalar takrolimus kan düzeylerine (C0) göre 5-14, 15-25 ve 26-40 ng/ml’lik gruplara ayrıldılar. Akut rejeksiyon açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen, kan takrolimus düzeyinin daha yüksek olduğu 2 grupta takrolimus toksisitesi daha fazla görülmüştür (41). Takip eden çalışmalarda erken post-transplant dönemde

Tablo III. Takrolimus tedavisi alan renal transplant hastalarında önerilen tedavi hedef aralıkları (Schiff J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2: 374–384, 2007'den alınmıştır).

Post-transplant zaman	İndüksiyon Tedavisi olmaksızın	IL-2 Reseptör Antikor tedavisi ile beraber	Timoglobulin ile indüksiyon halinde	mTOR inhibitörü ile birlikte kullanım halinde
0-3 ay	C0: 10-15 ng/ml	İlk 6 hafta için: C0: 10-15 ng/ml 6. haftadan sonra: C0: 5-10 ng/ml Genelde C0 düzeylerinin 3-7 ng/ml arasında olması yeterli	C0: 5-10 ng/ml	C0: 3-7 ng/ml
>3-12 ay	C0: 5-15 ng/ml	İlk 6 hafta için: C0: 10-15 ng/ml 6.haftadan sonra: C0: 5-10 ng/ml Genelde C0 düzeylerinin 3-7 ng/ml arasında olması yeterli	C0: 5-10 ng/ml	C0: 3-7 ng/ml
>12 ay	C0: 5-10 ng/ml	İlk 6 hafta için: C0: 10-15 ng/ml 6. haftadan sonra: C0: 5-10 ng/ml Genelde C0 düzeylerinin 3-7 ng/ml arasında olması yeterli	C0: 5-10 ng/ml	C0: 3-7 ng/ml

Not: C0: vadi düzeyi, mTOR; Mammalian target of rapamycine.

C0 düzeyleri 10-15 ng/ml ve 3. aydan sonra ise 5-10 ng/ml arasında hedeflenmiştir (42). IL-2 reseptör blokajının uygulandığı hastalarda C0 düzeyi post-transplant ilk 6 haftada 10-15 ng/ml ve daha sonra 5-10 ng/ml olarak hedeflenmiştir (43).

Takrolimusun yavaş salımlı preparatları (Tacrolimus extended-release:XL) günde 2 defa takrolimus preparatı kullanan hastalarda dozaj frekansını azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada 67 tane renal transplant alıcısı güvenli bir biçimde (1:1 mg oranında, günlük doz kadar) günde 2 defa alınan konvansiyone takrolimus preparatından günde 1 defa kullanılan XL preparata geçilmiştir (44). Bu geçiş sırasında 2 yıllık greft sağkalımı, biyopsi ile doğrulanmış akut rejeksiyon insidansı, birden fazla rejeksiyon geçirme insidansı ve diğer yan etkiler (post-transplant diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, enfeksiyon, renal ve hepatik disfonksiyon, ve maligniteler) açısından karşılaştırılabilir düzeydedir (44).

Siklosporin veya takrolimus'un mTOR (mammalian target of rapamycine) inhibitörleri ile birlikte kullanımın-

da, toplam kalsinörin maruziyetinde, dokudaki maruziyet dahil küçük bir artış olmaktadır ancak mekanizma henüz net olarak bilinmiyor (45). CsA ve sirolimus ayrı olarak alınmalı zira birlikte kullanım sonucu sirolimus AUC değeri ve nefrotoksitesi artmaktadır (45). Ancak tacrolimus ve sirolimusun beraber alınması konusu henüz açık değil (45). Everolimus, cyclosporine ile aynı anda alınabilir (46). Sirolimus veya everolimus ile beraber kombine cyclosporine kullanımında hedef C2 düzeyini ortaya koyan bir klinik çalışma yok, ancak kalsinörin inhibitörü dozajında %50-75% (veya daha fazla) azaltma, nefrotoksisiteden kaçınmak için gereklidir (47).

Azatiyopürin

Uzun süredir kullanımda olmasına rağmen azatiyopürin'in (AZA) immünespresif etkisini veya toksitesini kesin olarak saptayabilecek bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır (48). Bununla birlikte AZA tedavisi için kan düzeyi monitorizasyonuna ihtiyaç duyulmamakta ve de önerilmemektedir (5).

AZA, karaciğerde glutathione S-transferaz enzimi ile

farmakolojik olarak inaktif olan 6-merkaptopurin'e (6-MP), dönüştürülür. Bu dönüşüm glutatyon konsantrasyonu ile ilişkilidir. 6-MP, karaciğerde ve bağırsaklarda, aralarında hipoksantin guanin fosforiboziltransferaz'ın da bulunduğu birçok enzim sayesinde farmakolojik olarak aktif olan 6-thioguanine nükleotidlerine dönüştürülür. Bu nükleotidler de AZA'nın hem immüsupressif aktivitesinden hem de toksisitesinden sorumludurlar. 6-MP, aynı zamanda thiopurine methyltransferase (TPMT) enzimi ile 6-methylmercaptapurin'e dönüştürülür. TPMT ekspresyonu otozomal codominant halde iletilir ve normal populasyonda değişen derecede aktiflik gösterebilir ve bu varyasyon bireylerin AZA tedavisine verdikleri değişken yanıtlardan sorumlu tutulmaktadır (49).

Renal transplant alıcılarında oldukça düşük TPMT aktivitesinin bulunması, ciddi myelotoksisite nedeniyle AZA kullanımını sınırlar (50,51). Daha yakın zamanlı prospektif bir çalışmada ise, transplantasyon tarihinden itibaren eritrosit TPMT aktivitesinde yükselme gözlenenler, eritrosit TPMT aktivitesinde artış göstermeyenlere göre daha az akut rejeksiyon geçirmekte ve sonuç olarak daha etkin bir immüsupresif rejim altında izlenmektedirler (52). Araştırmacılara göre TPMT aktivitesinde AZA ile indüklenen artış, AZA'nın glutathione S-transferazlarla uygun bir biçimde 6-MP'e dönüştüğünü ve dolayısıyla ilacın immüsupressif gücünü yansıtmaktadır (52).

Bergan ve ark. ise eritrosit 6-TGN konsantrasyonunun renal fonksiyon bozukluğu süresince daha yüksek düzeylere çıkabileceğini ve AZA tedavisinin miyelosupressif yan etkileri ile korelasyon gösterdiğini yayımlamıştır (53). Aynı grubun yaptığı bir diğer çalışmaya göre ise AZA tedavisi, üçlü rejimde (steroid+AZA+CsA), eritrosit 6-TGN konsantrasyonu ile monitorize edilirse, kabul edilebilir sınırlarda miyelotoksisite ile akut rejeksiyon insidansında azalma sağlamaktadır (54).

Mikofenolat Mofetil (MMF)

Mikofenolat mofetil, mikofenolik asitin (MPA) ön ilaç formudur. Hızlı ve tam olarak gastrointestinal sistemden emilir ve yoğun biçimde sistemik dolaşımdan önce de-esterifikasyona uğrayarak MPA haline dönüşür. Oral dozdan sonra, sistemik dolaşımda MMF çabucak kaybolur ve takiben MPA konsantrasyonu hızlı bir şekilde yükselmeye başlar. 1 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşılır (55). Gıda alımı MMF emilim hızını yavaşlatmasına rağmen emilen miktarı etkilemez. Ancak, beraberinde antasid veya kolestimamin alımı, MMF emilimini yaklaşık olarak %20 ve %40 oranında azaltırlar (55). MPA'nın sistemik dolaşımda ortalama yarı ömrü ise yaklaşık olarak 17 saattir. MPA plazma konsantrasyon

profili ikinci pik'ini oral veya intravenöz alımı takiben 6 ile 12 saat sonra yapmaktadır. MPA genellikle albümine bağlanır (%97-99%). MPA enterohepatik sirkülasyona girer ve esas olarak karaciğerde (daha az olarak incebarsak ve böbrekte) Faz II glukuronidasyon işlemine tabi tutulur. Sonuç olarak da majör MPA metaboliti farmakolojik olarak inaktif olan 7-O-glucuronide metabolite (MPAG) ortaya çıkar (56). Takrolimus MPAG'ın biliyer atılımını bozmazken, CsA MPA'nın hem enterohepatik siklusunu hem de intestinal reabsorpsiyonunu, MPA biliyer taşıyıcıları inhibe ederek bozar (57).

Renal transplant alıcısında kronik böbrek hastalığı gelişirse, MPA'nın ortalama serbest fraksiyonu normal böbrek fonksiyonu olanlara göre 2 katına çıkar (%5,8 ve %2,5) ve hematolojik yan etki insidansı bu sırada artış gösterebilir. Benzer şekilde renal yetmezlik halinde MPAG düzeyleri artmaktadır çünkü MPAG'ın esas atılım yolu böbreklerdir. MPAG'ın plazmada artması MPA'nın albumine bağlanmasını azaltır (58,59).

MPA maruziyetini etkileyen önemli faktörlere Tablo IV'de değinilmiştir. MPA'nın diğer bir özelliği de zaman bağımlı farmakokinetiktir. Ortalama erken post-transplantasyon döneminde MPA AUC 0-12 saat değeri, geç dönemde aynı doz alındığı haldeki değerine göre %30-50 oranında daha düşüktür. Bu değişiklik renal transplant hastalarında 3 ile 6 ay içinde gerçekleşmektedir (60,61). Bunu doğrularcasına, bir klinik çalışmada böbrek transplantasyonundan 3 aydan daha uzun bir sürede, renal greft fonksiyonu yerine geldikçe MPA serbest fraksiyonunda %40-60 azalma ve buna uygun AUC 0-12 saat değişiklikleri gözlenmektedir (62).

Farmakodinamik açıdan bakıldığında, Glander ve ark. çalışmasına göre, genel farmakolojik düzeydeki MPA konsantrasyonlarında, MPA konsantrasyonları İnozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) inhibisyonu ile korelasyon göstermektedir (63). Pik konsantrasyonda, IMPDH aktivitesinin %70'i inhibe edilebilirken, standard trough konsantrasyonlarda IMPDH enzim aktivitesinin ancak %20'si inhibe edilebilmektedir (63). Bir diğer önemli nokta da, hem IMPDH konsantrasyonunda hem de MPA maruziyetinde belirgin hastalar arası variabilite varlığından dolayı konsantrasyon-bağımlı enzim inhibisyonunun transplant sonuçları üzerine olan etkisini değerlendirmek kolay değildir. Üstelik, açıl-glukuronid metaboliti de IMPDH enzimini inhibe edebildiğinden, sonuçları yorumlamak oldukça zorlaşabilmektedir (64).

Üç büyük klinik çalışmanın MMF'in klinik etkinliği ni göstermesinden sonra MMF, CsA-bazlı rejimlerde fix olarak günde 2 gramdan kullanılmaya başlamıştır. Ancak takip edilen çalışmalarda MPA düzeyi ile akut rejeksiyo-

Tablo IV. MPA maruziyetini etkileyen önemli etkenler
(Shaw LM et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 1062-1072'den alınmıştır).

Etki yeri ve mekanizma	İlaç veya hastalık	MPA AUC değeri üzerine etkisi
Gastrointestinal sistemde emilimin azalması	Antasid kullanımı	Azaltıcı yönde
MPA'nın enterohepatik dolaşımının engellenmesi	Siklosporin A	Azaltıcı yönde
MPA'nın enterohepatik dolaşımının engellenmesi	Antibiyotikler	Azaltıcı yönde
MPA klirensinde artış	Rifampin	Azaltıcı yönde
MPA emiliminde bozulma	Diyare	Azaltıcı yönde
MPA'nın serbest fraksiyonunda artış	Kronik böbrek hastalığı	Serbest MPA AUC'sinde artış

Not: MPA, Mikofenolik asid; AUC: Eğri altındaki alan (Area under curve).

nun önlenmesi dahil farmakolojik etkiler arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (65-69). Ayrıca, sabit dozda MMF alan renal transplant alıcılarında, MPA AUC ve doz öncesi konsantrasyonda (C₀), bireyler arasında ciddi ve anlamlı değişkenlik (10 kata varan) saptanmıştır (70). Optimal MMF dozajının araştırıldığı bir klinik çalışmada, AUC (0-12 saatlik) ile değerlendirilen ilaca maruziyet toplam vücut ağırlığına göre ayarlanan MMF dozajı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir (71). Bu çalışmaya göre AUC (0-12saat) olarak 45 mg h/l hedefine ulaşabilmek için gerekli MMF dozu 12 mg/kg vücut ağırlığının kilogramı başına 12 mg'dır (71).

MPA plazma düzeyleri 2 analitik yöntemle çalışılmaktadır:

- High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
- Enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT).

MPA düzeyini ölçerken, EMIT, HPLC tekniğine göre daha az spesifiktir çünkü EMIT'te kullanılan antikör AcMPAG metaboliti ile çapraz reaksiyon vermektedir. Dolayısıyla, EMIT metoduyla ölçülen MPA>HPLC metoduyla ölçülen MPA'dır (72).

Genellikle, MPA AUC, MPA C₀'ya göre klinik olayların öngörülmesinde daha güçlü bir parametredir (65,66). Randomize, konsantrasyon-kontrollü çalışmalarda MMF, CsA ve steroid alan renal transplant hastalarında, erken post-transplant dönemde MPA terapötik AUC 0-12 saat= 30-60 mg/h/L (HPLC metoduyla). Lojistik regresyon analizine göre medyan MPA AUC ve biyopsi ile doğrulanan

rejeksiyon insidansı arasında kuvvetli bir istatistiksel ilişki var (P < 0,001) (73,74). Bu AUC değerlerinin altındaki değerler, artmış akut rejeksiyon gelişme riskiyle beraberdir. Başka bir farmakokinetik analizdeyse, MPA AUC 0-12 saat= 30 mg/h/L değerine ulaşabilmek için minimum C₀=1,3 mg/L olmak durumundadır (74). Benzer şekilde, takrolimus-bazlı rejimde ise hedef MPA AUC 0-12 saat değerine ulaşabilmek için daha yüksek MPA C₀ değerleri hedeflenmelidir (1,9 mg/L) (74). Daha yüksek C₀ hedefinin nedeniyse, CsA'nın aksine takrolimus'un MPA'nın enterohepatik siklusuna etki etmeyerek zaman konsantrasyon profilindeki ikinci zirveyi etkilememesidir. MPA maruziyeti ve klinik etkinlik arasındaki ilişki yeterince açık olmasına rağmen, MPA'nın farmakokinetik parametreleri ve ilaç toksisitesi arasındaki ilişki bu kadar net değildir. Renal transplant hastalarında, MPA toksisite-lerinin gözlemlendiği ortalama AUC 0-12 saat değerleri 48±19 to 67±30 mg.h/L arasındadır (74). Düşük doz MMF (2x500 mg/gün), tacrolimus ile kombine kullanıldığında, MMF ile ilişkili toksisite bulgularını öngören eşik MPA AUC değeri 37,6 mg/h/L olarak bulunmuştur (sensitivite 83%; spesifite 60%), ve bu değer, aslında, optimum etkinlik için hedef AUC değerinin alt limitine oldukça yakındır (74). Gerçekte, MPA'nın farmakolojik aktivitesi ilacın serbest formunun konsantrasyonuna bağlı olmasına rağmen MPA'nın terapötik monitorizasyonu çoğunlukla toplam MPA (hem proteine bağlı hem serbest form) ölçümüne dayanır. Anlamlı oranda proteine bağlanma ve bu bağlanmanın benzer MPA konsantrasyonlarında bile değişken karakteri nedeniyle serbest MPA düzeyleri dramatik olarak farklılık gösterebilir. Örneğin kronik böbrek hastalıklı bireylerde toplam MPA AUC değerleri stabil

hastaların değerlerine benzerlik gösterirken serbest MPA AUC değerleri ise 5 kat daha yüksek değerlere çıkarak hastaları ilacın toksik etkileriyle baş başa bırakabilmektedir (75). Renal transplant alıcılarında, toplam konsantrasyonu normal ancak yüksek konsantrasyonda serbest MPA AUC değerleri, lökopeni ve/veya infeksiyon gibi artmış MMF toksisitesi riskiyle beraberdir (65).

Yeterli MPA düzeylerinin idamesi, erken post-transplant dönemde yeterli immüsupresyon için gereklidir. CsA bazlı tedavi altındaki renal transplant hastalarında, 3. gün MPA AUC 0-12 saat değeri, sonradan karşılaşılabilecek akut rejeksiyon atağını öngörebilmektedir (76). Yakın zamandaki bir çalışmaya göre, MPA'nın bilgisayar destekli terapötik ilaç monitorizasyon simülasyonunda, konsantrasyon kontrollü MMF dozajlama rejimi ile fixed-dozaj rejime göre daha hızlı bir şekilde terapötik konsantrasyonuna ulaşılabilir (77). MPA AUC 0-12 saat ve klinik sonuçlar arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, MPA'nın terapötik ilaç monitorizasyonunun klinik yararları, zaman ve maddi kaybı azaltma gibi etkileri henüz kesinleşmemiştir. Ayrıca, MPA AUC 0-12 saat değerlendirilmesi için çoklu kan alımı gerekmektedir ki bu hem pahalı hem de pratiklikten uzak bir yaklaşım olarak kabul görmektedir. Daha az sayıda örnekleme yaparak ve çeşitli regresyon metodlarını kullanarak tüm MPA AUC 0-12 saat değerlerini tahmin etme yöntemleri üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir (78).

Steroidin ilk 7 gün sonrasında kesildiği, MMF ve TAC tedavisinin devam ettirildiği bir çalışmada, post-transplant ilk ay içinde biyopsi ile desteklenen akut rejeksiyon insidansı, düşük MPA düzeyleri ile yakın ilişkilidir (79). Erken post-transplant dönemde MPA düzeyi olarak 1,60 mg/L değeri, rejeksiyona uğrayan ve uğramayan hastaları ayırmada bir sınır değeri iken MPA düzeyi olarak 2,75 mg/L'lik bir değerde, post-transplant ileri dönemde ilacın toksik etkisine uğrayan ve uğramayan hastaları ayırmak için sınır değeri olmuştur (79). Birçok klinik çalışma şu anda MPA'nın terapötik monitorizasyonunun immüsupresif etkinliği artırıp, toksisiteyi azaltmaya yarayabileceğini incelemekte ve devam etmektedir (FDCC Çalışması, OptiCept Çalışması ve APOMYGRE Çalışması).

Enterik-Kaplı Mikofenolat Sodyum (EC-MPS) preparatında ise 2x720 mg (EC-MPS) dozu, 2x1.000 mg MMF dozuna karşılık gelmektedir (80). Ancak tüm EC-MPS çalışmaları CsA kombinasyonu yapılmış olup, MPA maruziyetinde geniş bir varyabilitenin olması ve preparatın enterik kaplanması kaynaklı serum monitorizasyon kısıtlılığı karşılaşılan önemli problemlerdir. Post-transplant 6. ayda, EC-MPS preparatı verilen hastalarda aberran ve değişken farmakokinetik eğriler elde edilmesine karşın, MMF alan hastalarda

düzenli MPA kinetik profilleri gözlenmiştir (81). EC-MPS preparatından MMF preparatına geçişte MPA kinetiğinde iyileşme gözlenmektedir (81). Dolayısıyla renal transplant alıcısında EC-MPS preparatı tercih edilecekse törapetik ilaç monitorizasyonu problemleriyle karşılaşılabileceği akıld tutulmalıdır (81).

Eğer MMF, CsA ile kombine edilecekse, önerilen hedef MPA vadi düzeyleri ve AUC değeri sırasıyla 1,0-3,5 mg/L ve 30-60 mg/saat/L'dir. Eğer TAC ile kombinasyon düşünülüyorsa, tavsiye edilen hedef vadi düzeyi 1,9-4,0 mg/L ve hedef AUC değeri ise 30-60 mg/saat/L'dir (74). Şu anda devam eden 2 tane konsantrasyon-kontrollü ile sabit dozajlı MMF'i karşılaştıran çalışmalar, renal transplantasyon hastalarında ilaç monitorizasyon değerleri konusunda ek bilgiler sağlayacaktır (82).

Sirolimus (Rapamisin)

Günümüzde idame dozunun 3 katı bir dozda yüklemeye dozu de novo renal transplant hastalarına önerilmektedir. Günlük idame dozu olarak da 2 mg ve yüklemeye dozu olarak da 6 mg çoğu renal transplant hastasına verilen dozdur (83). SRL maruziyetindeki varyabiliteleri azaltmak adına, ilaç sürekli olarak ya yemekle ya da yemek aralarında alınmalıdır. Greyfurt suyu, sitokrom P-4503A enzimine bağlı ilaç metabolizmasını etkilediğinden SRL ile beraber alınmamalıdır. SRL, CsA alımından 4 saat sonra alınmalıdır (84). Klinik pratikte, idame SRL dozajı, kan düzeyi olarak 5-15 ng/mL hedefini tutturmaya yönelik olarak ayarlanır.

Sirolimusun, erken dönemde CsA kesilmesini takiben kullanımının araştırıldığı 525 renal transplant alıcısında SRL dozajı, SRL kan düzeyleri 5 ng/mL'nin üzerinde olacak şekilde ayarlandığında serum kreatinin değerlerinde, CsA'nın kesilmediği hasta grubuna göre serum kreatinin değerlerinde post-transplant 3. ayda, 1. yılda (85), 2. yılda (86), 3. yılda (87), ve 4.yılda (88) istatistiksel olarak azalma gözlenmiştir. Serum kreatinin değerlerinde gözlenen iyileşmenin nedenleri arasında ise CsA'nın nefrotoksik etkilerinden uzak kalınması ve CsA-SRL ilaç düzeylerinin monitorize edilip, dozajların monitorizasyona göre ayarlanmasıdır. Diekmann ve ark, yakın zamanlı bir yorum yazısında post-transplant geç dönemde CNI bazlı rejimden SRLbazlı rejime geçişte SRL'a geçileceği gün hastanın 3-4 mg/gün dozunda alınmasıyla birlikte CsA dozunda %50 azaltma yapılması, SRL hedef kan düzeyi olarak 8-12 ng/ml'nin tutturulmasıyla birlikte (genellikle 7-10 günlük bir süre), CNI'ın tamamen kesilebileceğini önermektedirler (89).

T lenfositlerinde aktive olmuş P70S6 kinaz (P70S6K) fosforilasyonunun inhibisyonu, SRL'un immüsupresif etkisinin önemli mekanizmalarından birisidir (90). Yakın

Tablo V. Renal transplantasyonda MMF'in tedavi edici etkisinin monitorizasyonu (Shaw LM et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 1062-1072'den alınmıştır).

Başlangıç dozu	Siklosporin A bazlı rejimde: 2x1,5 gr/gün başlanıp, teröpetik ilaç monitorizasyon değerlerine göre doz titre edilebilir. Takrolimus bazlı rejimde: 2x1 gr/gün başlanabilir.
Monitorizasyon sıklığı	3 veya 7. günler ile 10-14. günlerde birer defa, 3. veya 4. haftada (opsiyonel), İmmünespresif tedavi değişikliği, rejeksiyon veya ilaç toksisitesi hallerinde.
Ölçüm tekniği (Assay)	HPLC veya EMIT tekniği ile.
Hedef kan düzeyleri	İlk 30 günde MPA AUC: 30-60 mg.saatt/L Siklosporin bazlı rejimde: $\geq 1,3$ mg/L, Takrolimus bazlı rejimde: $\geq 1,9$ mg/L
Doz hesaplaması	AUC baz alınırsa: Yeni doz: $\frac{\text{Eski doz} \times \text{hedef MPA AUC}}{\text{Ölçülen MPA AUC}}$ C0 baz alınırsa: Yeni doz: $\frac{\text{Eski doz} \times \text{hedef C0}}{\text{Ölçülen C0}}$

Not: MPA, Mikofenolik asid; AUC: Eğri altındaki alan (Area under curve).

zamanda yapılan bir çalışmada SRL'un P70S6K fosforilasyonunu inhibe edici etkisi hastalar arasında farklı düzeylerde olup, bu reaksiyon için gerekli SRL kan düzeyleri 3,14 ile 12,14 ng/mL arasında saptanmıştır (90). Ayrıca, P70S6K fosforilasyonunu inhibe edici etki, ilacın vadi düzeyleri ile korelasyon göstermemiştir (90). Yakın zamanlı bir başka çalışmada ise SRL'un kan vadi düzeyinden ziyade P70S6K fosforilasyonunun çalışılması, Kaposi sarkomu bulunan renal transplant alıcılarında SRL'un biyolojik etkinliğini hem öngörmeye hem de takip etmeye yardımcı olabileceği gibi mTOR inhibitörünün biyolojik olarak daha aktif olabileceği dozlarda verilmesini sağlayabilir (91).

Sirolimus, kronik allograft nefropatili renal transplant alıcılarında CNI yerine kullanıldığında proteinüride artışa neden olabilir (92). Geçmişte bu tip bazı hastalarda primer fokal segmental glomerüloskleroz geliştiği gösterilmekle birlikte vakalara kronik allograft nefropatinde eşlik etmesi kafaları karıştırmaktadır. Sirolimus tedavisi altında nefrotik düzeyde proteinürisi çıkan ve yapılan transplant böbrek biyopsisinde fokal segmental glomerüloskleroz tespit edilen bu hastaların tümünde ortalama SRL kan vadi düzeylerinin, önerilen aralığın hayli üzerinde olduğu gözlenmiştir (92).

Everolimus

Everolimus (EVL) hızlı bir şekilde reabsorbsiyona uğrayıp, pik kan düzeyine dozun alımından yaklaşık 2

saat sonra ulaşmaktadır (93). Pik kan konsantrasyonu (Cmax) ve AUC değerleri tek doz alımını takiben orantılı bir şekilde artmakta, ve günde 2 defa 0,75-1,5 mg dozunda kararlı kan konsantrasyonuna ulaşmaktadır (94). Metabolizması sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 ve P-glikoprotein zıt taşıyıcısı ile olup, renal transplant hastalarında eliminasyon yarı-ömrü 287 saattir (94).

Everolimus'un yarı ömrü, sirolimusa göre daha kısa (28 ve 60 saat) ve kararlı durum düzeylerine ulaşımı daha çabuktur (4 ve 6 gün). Sirolimus ve everolimus CsA nefrotoksitesini, muhtemelen farmakokinetik etkileşim nedeniyle arttırmakta ve sonuçta transforming growth factor 1 üretimini arttırmaktadır (95). Ancak everolimus ve CsA arasındaki sinerjistik ilişki düşük dozda ve etkisini muhafaza eden CsA kullanımına imkan sağlamaktadır.

Everolimus'un vadi konsantrasyonu akut rejeksiyonun yanısıra preparatın yan etkileri (hipertrigliseridemi, lökositopeni, trombositopeni) ile de yakından ilişkilidir (96). Everolimusun ilaç düzeyi monitorizasyonunun faydalı olup olmadığı, 2 çalışmanın retrospektif analizinde değerlendirilmiş (96,97). Everolimus vadi kan düzeyleri, 3 ng/ml veya üzerine çıktığında hem biyopsi ile desteklenen akut rejeksiyon sıklığında hem de greft kaybında azalma gözlenmiş (96,97). Vadi konsantrasyon değerindeki artışla ise hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemide artma gözlenmiş (96,97). Sonuç olarak, bu 2 çalışmaya göre minimum etkili everolimus vadi düzeyinde sınır 3 ng/ml olarak ifade edilmiştir (96,97). Everolimus

vadi değerlerinin 3–8 ng/ml arasında tutulmasıyla etkili immünespresyonun yanısıra yan etkiler de en aza indirilmektedir (96,97).

Kadavradan renal transplantasyon yapılan hastalarda, post-transplant ilk haftada EVL kan vadi düzeyleri, akut rejeksiyon geçiren hastalarda 7. günde daha düşük olarak bulunmuştur (98). Bununla birlikte benzer şekilde CsA dozajı azaltılıp yerine EVL eklenen ve EVL kan vadi düzeyi 3 ng/mL olarak ayarlanan hastalarda, CsA dozajının azaltılmadığı gruba göre biyopsi ile desteklenen akut rejeksiyona 6., 12. ve 36. aylarda daha az sıklıkta rastlanmıştır (99). Benzer dizayna sahip Faz III çalışmasında, CsA dozunun azaltılmadığı ve CsA doz azaltılmasıyla everolimus doz optimizasyonunun hedef kan vadi düzeylerinin 3 ng/ml olarak belirlendiği 2 grup hastada, son nokta 6 ay sonraki serum kreatinin düzeyi olarak belirlenmiştir (46). 6 ay sonra, serum kreatinin değerleri EVL grubunda daha düşük düzeylerde olup, 6 ay içinde biyopsi ile desteklenen akut rejeksiyona EVL grubunda daha az oranda rastlanmıştır (46).

Everolimusun kullanıldığı vakalarda everolimus dozunun fazla olduğu durumlarda ortaya çıkan bilateral çoklu eklemde artralji, bilateral göz kapağı ödemi, lenfösel gibi klinik durumlar EVL dozajında gerekli azaltmalar yapıp, kan EVL vadi düzeyinin 3 ng/ml civarında tutulmasıyla gerilediği veya kontrol edildiği gözlenmiştir (100).

KAYNAKLAR

1. Kaplan B, Meier-Kriesche HU: Renal transplantation: A half century of success and the long road ahead. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3270-3271
2. USRDS 2004 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2005;45: 8–280
3. Kaplan B: Overcoming barriers to long-term graft survival. *Am J Kidney Dis* 2006;47(4 Suppl 2):52-64
4. Djarnali A, Samaniego M, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, Howard A, Mourad G, Becker BN: Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:623-640
5. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11 Suppl 15:1-86.
6. Sindhi R, LaVia MF, Paulling E, McMichael J, Burckart G, Shaw S, Sindhi LA, Livingston R, Sehgal S, Jaffe J: Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine+rapamycin regimen. *Transplantation* 2000;69:432-436
7. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL: Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001;61:1957-2016
8. Hariharan S. Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(4 Suppl 2):S22-36.
9. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K: Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (CONCERT) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation*. 2002;15;73(9 Suppl):12-8
10. Astellas Pharma US Inc: Prograf Package Insert. Deerfield, IL, Astellas Pharma US Inc, 2005
11. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699-705
12. Keown PA, Stiller CR, Ulan RA, Sinclair NR, Wall WJ: Carruthers G, Howson W. Immunological and pharmacological monitoring in the clinical use of cyclosporin A. *Lancet* 198;1:686-689
13. Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Rao KV, Awni WM: The relationship between cyclosporine pharmacokinetic parameters and subsequent acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988;46:716-722
14. Holt DW, Johnston A: [In Process Citation] *BioDrugs* 1997; 7:175-197
15. Barone G, Chang CT, Choc MG Jr, Klein JB, Marsh CL, Meligeni JA, Min DI, Pescovitz MD, Pollak R, Pruett TL, Stinson JB, Thompson JS, Vasquez E, Waid T, Wombolt DG, Wong RL: The pharmacokinetics of a microemulsion formulation of cyclosporine in primary renal allograft recipients. The Neoral Study Group. *Transplantation* 1996;61:875-880
16. Keown P, Niese D: Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998;54:938-944
17. Cole E, Keown P, Landsberg D, Halloran P, Shoker A, Rush D, Jeffrey J, Russell D, Stiller C, Muirhead N, Paul L, Zaltzman J, Loertscher R, Daloz P, Dandavino R, Boucher A, Handa P, Lawen J, Belitsky P, Parfrey P, Tan A, Hendricks L: Safety and tolerability of cyclosporine and cyclosporine microemulsion during 18 months of follow-up in stable renal transplant recipients: a report of the Canadian Neoral Renal Study Group. *Transplantation* 1998;65:505-510
18. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, Macdonald AS, McAlister V, Lawen J: Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:828-833
19. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R: Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68:55-62
20. Keown P, Landsberg D, Halloran P, Shoker A, Rush D, Jeffrey J, Russell D, Stiller C, Muirhead N, Cole E, Paul L, Zaltzman J, Loertscher R, Daloz P, Dandavino R, Boucher A, Handa P, Lawen J, Belitsky P, Parfrey P: A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996;62:1744-1752
21. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, Lawen JG, West KA, Fraser AD, Belitsky P: Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *Am J Transplant* 2002;2:789-795

22. International Neoral Renal Transplantation Study Group Am J Transplant 2: 148–156, 2002
23. Cole E, Midtvedt K, Johnston A, Pattison J, O'Grady C: Recommendations for the implementation of Neoral C(2) monitoring in clinical practice. *Transplantation* 2002;73(9 Suppl):19-22
24. Cantarovich M, Barkun JS, Tchervenkov JI, Besner JG: Aspeslet L, Metrakos P. Comparison of neoral dose monitoring with cyclosporine through levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients. *Transplantation* 1998;66:1621-1627
25. Keown PA, Kiberd B, Balshaw R, Khorasheh S, Marra C: Belitsky P, Kalo Z. An economic model of 2-hour post-dose ciclosporin monitoring in renal transplantation. *Pharmacoeconomics* 2004;22:621-632
26. Birsan T, Loinig C, Bodingbauer M, Wekerle T, Rockenschaub S, Berlakovich G, Soliman T, Mühlbacher F, Steininger R: Comparison between C0 and C2 monitoring in de novo renal transplant recipients: retrospective analysis of a single-center experience. *Transplantation* 2004;78:1787-1791
27. Kyllönen LE, Salmela KT: Early cyclosporine C0 and C2 monitoring in de novo kidney transplant patients: a prospective randomized single-center pilot study. *Transplantation* 2006;81:1010-1015
28. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E: Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: a review. *Transplantation* 2002;73(9 Suppl):3-11
29. Schiff J, Cole E, Cantarovich M: Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384
30. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW Jr, Kalil R, Jones P, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N: A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:1501-1505
31. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-2333
32. Citterio F, Scatà MC, Borzi MT, Pozzetto U, Castagneto M: C2 single-point sampling to evaluate cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:3133-3136
33. Rowshani AT, Scholten EM, Bemelman F, Eikmans M, Idu M, Roos-van Groningen MC, Surachno JS, Mallat MJ, Paul LC, de Fijter JW, Bajema IM, ten Berge I, Florquin S: No difference in degree of interstitial Sirius red-stained area in serial biopsies from area under concentration-over-time curves-guided cyclosporine versus tacrolimus-treated renal transplant recipients at one year. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:305-312
34. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL: Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63(12):1247-1297
35. Hoogtanders K, van der Heijden J, Christiaans M, van de Plas A, van Hooff J, Stolk L: Dried blood spot measurement of tacrolimus is promising for patient monitoring. *Transplantation* 2007;27;83(2):237-238
36. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS: Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:660-666
37. Armendáriz Y, Pou L, Cantarell C, Lopez R, Perelló M, Capdevila L: Evaluation of a limited sampling strategy to estimate area under the curve of tacrolimus in adult renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:431-434
38. Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, Rowshani AT, van Kan EJ, den Hartigh J, Paul LC, de Fijter JW: AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;67:2440-2447
39. Balbontin FG, Kiberd B, Squires J, Singh D, Fraser A, Belitsky P, Lawen J: Tacrolimus monitoring by simplified sparse sampling under the concentration time curve. *Transplant Proc.* 2003;35:2445-2448
40. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, Kohnle M, Zanker B, Land W, Morales JM, Andrés A, Schäfer A, Stevenson P: Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc* 1999;31:296-298
41. Kershner RP, Fitzsimmons WE: Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62: 920–926
42. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC: A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with Thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;80: 41–46
43. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuno-Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sanchez-Plumed J, Oppenheimer F, Kessler M: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79: 807–814
44. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, Hariharan S, Pirsch J, Matas A, Zaltzman J, Wisemandle K, Fitzsimmons W, First MR: Two years postconversion from a prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1648-1651
45. Chueh SC, Kahan BD: Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int* 2005;18:261-277
46. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, Campbell S, Civati G, Bourbigot B, Alves Filho G, Leone J, Garcia VD, Rigotti P, Esmeraldo R, Cambi V, Haas T, Jappe A, Bernhardt P, Geissler J, Cretin N: Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-635
47. Ferreira AN, Machado PG, Felipe CR, Motegi SA, Hosaka BH, Tanaka MK, Kamura LA, Park SI, Garcia R, Franco M, Alfieri F, Casarini DE, Tedesco-Silva H Jr: Medina-Pestana JO. Concentration-controlled use of sirolimus associated with reduced exposure of cyclosporine in black recipients of primarily living renal allograft donors: 12-month results. *Clin Transplant* 2005;19:607-615
48. Yatscoff RW, Aspeslet LJ, Gallant HL. Pharmacodynamic monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Chem* 1998;44:428-432
49. Weinshilboum RM, Sladek SL: Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-662
50. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS: The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992;53:1051-1056
51. Soria-Royer C, Legendre C, Mircheva J, Premel S, Beaune P, Kreis H: Thiopurine-methyl-transferase activity to assess azathioprine myelotoxicity in renal transplant recipients. *Lancet* 1993;341:1593-1594

52. Mircheva J, Legendre C, Soria-Royer C, Thervet E, Beaune P, Kreis H: Monitoring of azathioprine-induced immunosuppression with thiopurine methyltransferase activity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:639-642
53. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Stokke O: Monitoring of azathioprine treatment by determination of 6-thioguanine nucleotide concentrations in erythrocytes. *Transplantation*. 1994; 58:803-808
54. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Södal G, Hartmann A, Leivestad T, Stokke O: Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:334-339
55. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR: Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:429-455
56. Wieland E, Shipkova M, Schellhaas U, Schütz E, Niedmann PD, Armstrong VW, Oellerich M: Induction of cytokine release by the acyl glucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects? *Clin Biochem* 2000;33:107-113
57. Westley IS, Brogan LR, Morris RG, Evans AM, Sallustio BC: Role of Mrp2 in the hepatic disposition of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites: effect of cyclosporine. *Drug Metab Dispos*. 2006;34:261-266
58. Nowak I, Shaw LM: Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relation to pharmacodynamics. *Clin Chem* 1995;41:1011-1017
59. Meier-Kriesche HU, Shaw LM, Korecka M, Kaplan B: Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal insufficiency. *Ther Drug Monit* 2000;22:27-30
60. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B: Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Chem* 2002;48:517-525
61. van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T: Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: A population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:871-880
62. Kuypers DR, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, Mourad M, Abramowicz D, Oellerich M, Armstrong V, Shipkova M, Daems J: Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003;25:609-622
63. Glander P, Hambach P, Braun KP, Fritsche L, Giessing M, Mai I, Einecke G, Waiser J, Neumayer HH, Budde K: Pre-transplant inosine monophosphate dehydrogenase activity is associated with clinical outcome after renal transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:2045-51
64. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E: Acyl glucuronide drug metabolites: toxicological and analytical implications. *Ther Drug Monit* 2003;25:1-16
65. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B: The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: A report of the German study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:759-768
66. Oellerich M, Shipkova M, Schütz E, Wieland E, Weber L, Tönshoff B, Armstrong VW: Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2000;22:20-26
67. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, Weimar W, Vanrenterghem Y, Van de Woude FJ, Verpooten GA: The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:672-683
68. Cox VC, Ensom MH: Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: does the evidence support the need for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther Drug Monit* 2003;25:137-157
69. Pillans PI, Rigby RJ, Kubler P, Willis C, Salm P, Tett SE, Taylor PJ: A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients. *Clin Biochem* 2001;34:77-81
70. Shaw LM, Korecka M, Aradhye S, Grossman R, Bayer L, Innes C, Cucciaro A, Barker C, Naji A, Nicholls A, Brayman K: Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *J Clin Pharmacol* 2000;40:624-633
71. Yau WP, Vathsala A, Lou HX, Chan E: Is a standard fixed dose of mycophenolate mofetil ideal for all patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3638-3645
72. Schütz E, Shipkova M, Armstrong VW, Niedmann PD, Weber L, Tönshoff B, Pethig K, Wahlers T, Braun F, Ringe B, Oellerich M: Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: comparison of HPLC and immunoassay reveals new MPA metabolites. *Transplant Proc* 1998;30:1185-1187
73. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, Hené RJ, Verpooten GA, Navarro MT, Hale MD, Nicholls AJ: A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68(2):261-266
74. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, Holt DW, Kaplan B, Kuypers D, Meiser B, Toenshoff B, Mamelok RD: Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006;28:145-154
75. Kaplan B, Gruber SA, Nallamathou R, Katz SM, Shaw LM: Decreased protein binding of mycophenolic acid associated with leukopenia in a pancreas transplant recipient with renal failure. *Transplantation* 1998;65:1127-1129
76. Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, Keough-Ryan T, Belitsky P: Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1079-1083
77. van Hest R, Mathot R, Vulto A, Weimar W, van Gelder T: Predicting the usefulness of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: a computer simulation. *Ther Drug Monit* 2005;27(2):163-167
78. Willis C, Taylor PJ, Salm P, Tett SE, Pillans PI: Evaluation of limited sampling strategies for estimation of 12-hour mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2000;22:549-554

79. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, Owen J, Cairns T, Griffith M, Hakim N, McLean A, Palmer A, Papalois V, Taube D: Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant* 2006;6:121-128
80. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M: The ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231-236
81. Cattaneo D, Cortinovis M, Baldelli S, Bitto A, Gotti E, Remuzzi G, Perico N: Pharmacokinetics of mycophenolate sodium and comparison with the mofetil formulation in stable kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1147-1155
82. Shaw LM, Figurski M, Milone MC, Trofe J, Bloom RD: Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1062-1072
83. Gaston RS: Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;47(4 Suppl 2):3-21
84. Wyeth Pharmaceuticals Inc: Rapamune Package Insert. Philadelphia: PA, Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2005
85. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72:777-786
86. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, Mota A, Claesson K, Ruiz JC, Wilczek H, Jamieson N, Henriques AC, Paczek L, Chapman J, Burke JT: Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 2003;76:364-370
87. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA, Neylan JF: Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):809-817
88. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, Russ G, Grinyó JM, Stallone G, Hartmann A, Pinto JR, Chapman J, Burke JT, Brault Y, Neylan JF: Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 2005;18:22-28
89. Diekmann F, Campistol JM: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006;1:562-568
90. Leogrande D, Teutonico A, Ranieri E, Saldarelli M, Gesualdo L, Schena FP, Di Paolo S: Monitoring biological action of rapamycin in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:314-325
91. Di Paolo S, Teutonico A, Ranieri E, Gesualdo L, Schena PF: Monitoring antitumor efficacy of rapamycin in Kaposi sarcoma. *Am J Kidney Dis* 2007;49:462-470
92. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Van Huyen JP, Péraldi MN, Helal I, Noël LH, Legendre C: High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:326-333
93. Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Rouilly M, Gerbeau C, Cambon N, Boger R, Rordorf C: Everolimus Phase 2 Study Group. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:48-56
94. Neumayer HH, Paradis K, Korn A, Jean C, Fritsche L, Budde K, Winkler M, Kliem V, Pichlmayr R, Hauser IA, Burkhardt K, Lison AE, Barndt I: Appel-Dingemans S. Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:694-703
95. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi SO, Andoh TF: Sirolimus increases transforming growth factor-beta1 expression and potentiates chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2004;65:1262-1271
96. Kovarik JM, Kaplan B, Tedesco Silva H, Kahan BD, Dantal J, Vitko S, Boger R, Rordorf C: Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 2002;73:920-925
97. Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J, Mayer HW, Kovarik J, Li Y, Schmidli H: Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. *Clin Transplant* 2005;19:145-152
98. Romagnoli J, Citterio F, Favi E, Salerno MP, Tondolo V, Spagnoletti G, Renna R, Castagneto M: Higher incidence of acute rejection in renal transplant recipients with low everolimus exposure. *Transplant Proc* 2007;39:1823-1836
99. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T: 156 Study Group. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004;78:1332-1340
100. Pascual J, Marcén R, Ortuño J: Clinical experience with everolimus (Certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation* 2005;79(9 Suppl):80-84