

## ایمنی و اثربخشی داروی اورولیموس در مقایسه با تاکرولیموس و سیرولیموس در جلوگیری از رد پیوند کلیه: یک مطالعه مروری نظام‌مند و متآنالیز

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۲/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۴/۱۵

**زمینه و هدف:** اورولیموس یک داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با مکانیسم عمل جدید است. هدف این مطالعه ارزیابی ایمنی و اثربخشی اورولیموس در مقایسه با سیرولیموس و تاکرولیموس در جلوگیری از رد پیوند کلیه بود.

**روش بررسی:** جستجو در پایگاه‌های داده‌ای عمده شامل کاکرن (Cochrane)، مدلاین (MEDLINE) و سایر پایگاه‌های مرتبط تا ۱۰ دی‌ماه ۱۳۹۲ انجام شده است. مراحل جستجو در اسفند ۱۳۹۲ انجام گردید. دو نفر مرورگر به صورت مستقل پژوهش‌ها را از نظر واجد شرایط بودن و کیفیت بررسی نمودند. استخراج داده‌ها با استفاده از فرم استخراج داده کاکرن انجام شد. موارد اختلاف از طریق مشورت و کمک نفر سوم برطرف شد. پژوهش‌ها از نظر ناهمگونی با استفاده از تست  $I^2$  و Chi-square test بررسی شد و در مواردی که همگونی وجود داشت با استفاده از RevMan 5.2 (Wintertree Software Inc, Ontario, Canada) متآنالیز انجام شد.

**یافته‌ها:** هفت گزارش به مرحله نهایی پژوهش راه یافتند. در زمینه مقایسه سیرولیموس با اورولیموس مطالعه‌ای یافت نشد و تمامی هفت گزارش ترکیبی از تاکرولیموس و اورولیموس و دیگر داروهای همراه بودند. میانگین مقادیر ثبت شده برای میزان فیلتراسیون گلوبولی، کلیرنس کراتینین و کراتینین سرمی به ترتیب بین ۸۰-۸۰ ml/min، ۶۰، ۵۰-۸۰ mg/dl و ۱/۹-۱/۲ بود. نتایج متآنالیز در مورد سه پیامد عملکرد کلیه شامل کراتینین سرمی، کلیرنس کراتینین و میزان فیلتراسیون گلوبولی معنادار و به نفع گروه تاکرولیموس با دوز کم در ترکیب با اورولیموس بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شواهد موجود در این بررسی اورولیموس در حالت ترکیب با دوز پایین تاکرولیموس، ایمنی و اثربخشی بهتری دارد.

**کلمات کلیدی:** اورولیموس، سیرولیموس، تاکرولیموس، پیوند کلیه.

مرتضی عرب زوزنی<sup>۱</sup>  
سید علیرضا حسینی<sup>۲</sup>  
علی اکبری ساری<sup>۳\*</sup>  
میترا مهدوی مزده<sup>۴</sup>  
سید رضا مجدزاده<sup>۵</sup>  
اشرف ولایتی<sup>۶</sup>

۱- گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
۲- کمیته مطالعات بالینی، سازمان غذا و دارو، تهران، ایران.

۳- گروه اقتصاد و مدیریت سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات بانک فرآورده‌های پیوندی ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۵- موسسه ملی تحقیقات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۶- گروه مدیریت آموزشی، اقتصاد و سیاست‌گذاری، دانشکده آموزش پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۸۹۱۲۰  
E-mail: akbarisari@tums.ac.ir

### مقدمه

می‌گردد.<sup>۱</sup> برای کاهش احتمال رد پیوند رژیم‌های دارویی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (Immunosuppressive drugs) متفاوتی استفاده می‌گردند.<sup>۲</sup>

انواع مختلفی از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی وجود دارد که از نظر اثربخشی و هزینه- اثربخشی ممکن است متفاوت باشند.<sup>۳</sup> این داروها شامل دو دسته عمده می‌باشند؛ مهارکننده‌های کلسی‌نورین

نارسایی کلیه علل مختلفی دارد که می‌تواند حاد یا مزمن باشد و منجر به از بین رفتن عملکرد کلیه شود و در نهایت نیاز به درمان جایگزین دارد.<sup>۱</sup> به‌طور معمول پیوند کلیه درمان موثر و اثربخش‌تری برای پرهزینه نسبت به دیالیز بوده و باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران

جستجو قرار گرفت. جستجو برای دستیابی به پژوهش‌های فارسی نیز در پایگاه Iranmedex انجام شد. جهت یافتن پژوهش‌های کارآزمایی در حال انجام پایگاه‌های Clinicaltrial.gov و irct.ir/fa/ بررسی شدند و پژوهش‌های مرتبط استخراج شد.

جهت مشخصات و عوارض داروها سایت‌های Drug.com و Drugbank و FDA بررسی گردید. همچنین جهت یافتن پایان‌نامه‌های انجام‌شده در راستای این طرح نیز در Dissertation Abstract Online جستجو صورت گرفت. جهت جستجوی دستی، لیست منابع مقالات نهایی بررسی گردید.

پس از پایان جستجو، مقالات وارد EndNote software, version 17 (Thomson Reuters Inc., New York, NY, USA) گردیده، پس از حذف موارد تکراری، عناوین و چکیده بررسی‌ها بر اساس معیارهای ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی کیفی و جمع‌آوری داده‌ها و بررسی از نظر عنوان و چکیده توسط دو مرورگر به صورت جداگانه انجام شد.

مقالات باقیمانده به صورت متن کامل توسط یک مرورگر جداگانه بررسی و مطالعات مرتبط وارد تجزیه و تحلیل شدند. موارد اختلاف با کمک مرورگر دوم بررسی و نهایی گردیدند. استخراج داده‌ها با استفاده از فرم استخراج داده کاکرن (Cochrane) برای پژوهش‌های کارآزمایی بالینی انجام شد. این فرم شامل داده‌های عمومی و اختصاصی پژوهش‌ها بود.

به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات واردشده از روش استاندارد توصیه‌شده توسط مؤسسه کاکرن استفاده گردید و تورش‌های انتخاب، عملکرد، تشخیص، ریزش نمونه و گزارش‌دهی با استفاده از RevMan software, version 5.2 (Wintertree Software Inc, Ontario, Canada) مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعات از نظر ناهمگونی با استفاده از تست  $I^2$  و Chi-square test مورد بررسی قرار گرفت و در مواردی که همگونی وجود داشت با استفاده از RevMan متآنالیز انجام شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۱۲۲۴ مقاله مرتبط یافت شد که پس از حذف مطالعات تکراری ۱۰۲۳ مقاله باقی ماند. پس از بررسی عنوان و

(Calcineurin Inhibitors) و مهارکننده‌های Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors که از گروه اول می‌توان تاکرولیموس (Tacrolimus) و از گروه دوم اورولیموس (Everolimus) و سیرولیموس (Sirolimus) را نام برد.<sup>۵</sup> این گروه داروها در حال حاضر در ایران نیز وارد شده و مورد استفاده قرار می‌گیرند و در مورد داروی اورولیموس که داروی جدیدتری در بازار ایران می‌باشد و ادعا می‌شود که اثربخشی بهتری نسبت به سایر داروها دارد. این در حالی است که داده‌های جامعی در مورد ایمینی، اثربخشی و هزینه-اثربخشی این داروها در ایران وجود ندارد. مدارک و شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی، کارایی و تحمل‌پذیری داروی اورولیموس را در پیوند کلیه نشان می‌دهد.<sup>۶</sup>

همچنین کارآزمایی‌های بالینی نشان داده که این دارو می‌تواند عمل مهارکننده‌های کلسینورین را تسهیل کند و باعث افزایش کارایی آنها گردد و از نفروپاتی مزمن بافت پیوندی جلوگیری کند و از طرفی این دارو یکی از مناسب‌ترین گزینه‌های درمان در مواقع شکست سایر داروها و یا ایجاد مقاومت در برابر آنها می‌باشد.<sup>۸،۹</sup> هدف اصلی این پژوهش، بررسی ایمینی و اثربخشی داروی اورولیموس در جلوگیری از رد پیوند کلیه می‌باشد.

## روش بررسی

برای انجام این پژوهش یک مرور نظام‌مند با شرایط زیر انجام گردید. پژوهش‌های کارآزمایی بالینی که رژیم‌های درمانی دارای اورولیموس با سیرولیموس در ترکیب با تاکرولیموس یا به صورت مجزا در زمینه پیوند کلیه بررسی کرده‌اند، جستجو شد. محدودیتی از نظر زمان و زبان انجام نشد. بیماران با نارسایی مزمن کلیه که پیوند کلیه انجام داده‌اند بدون محدودیت از نظر سن، جنس و یا دوز داروها وارد پژوهش شدند.

بیماران تحت درمان با این داروها در سایر پیوندها (مانند پیوند قلب یا کبد) از پژوهش حذف گردیدند. پیامدهای مورد بررسی شامل مرگ‌ومیر، رد حاد، از دست دادن پیوند، عملکرد کلیه و اثرات جانبی یا حوادث ناخواسته بود. پژوهش‌های مرتبط از پایگاه‌های داده عمده مانند Cochrane، MEDLINE، Google scholar، Tripdatabase و NICE با استفاده از سیستم MeSH و سایر کلیدواژه‌های مرتبط مورد

جستجوی اولیه دسترسی به متن کامل یک گزارش ممکن نبود که در مرحله به‌روزرسانی در پایان مطالعه متن کامل آن به‌دست آمده و نتایج آن تجزیه و تحلیل گردید.<sup>۱۵</sup> کارآزمایی در زمینه مقایسه سیرولیموس با اورولیموس و همچنین تاکرولیموس با اورولیموس به‌طور جداگانه پیدا نشد.

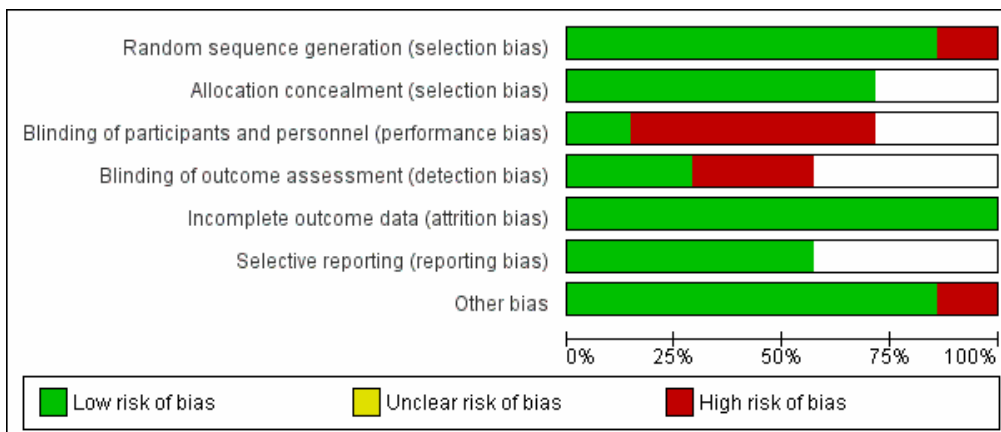
دو مطالعه به مقایسه اورولیموس به‌اضافه دوز استاندارد (ng/ml) ۷-۴) یا دوز پایین (۳-۱/۵ ng/ml) تاکرولیموس پرداخته است.<sup>۱۳،۹</sup> یک مطالعه به مقایسه اورولیموس در شرایط کاهش یا حذف تاکرولیموس پرداخته است.<sup>۱۰</sup> یک مطالعه دیگر به بررسی تغییر رژیم دارویی از مهارکننده‌های کلسینورین به اورولیموس پرداخته است.<sup>۱۱</sup> مطالعه دیگری به بررسی همزمان اورولیموس به‌اضافه تاکرولیموس پرداخته که ابتدا با دوز استاندارد و سپس با کاهش دوز تاکرولیموس ادامه پیدا کرده است.<sup>۱۲</sup>

چکیده ۴۵ مقاله به مرحله متن کامل راه پیدا کردند. پس از خواندن متن کامل مطالعه‌ای که به بررسی مستقل این داروها بپردازد یافت نشد و مطالعاتی وارد مرحله نهایی شدند که این داروها به‌صورت ترکیبی در آنها مورد استفاده قرار گرفته بود. در نهایت هفت گزارش از شش کارآزمایی بالینی برای تحلیل نهایی باقی ماندند<sup>۹-۱۵</sup> و دیگر مطالعات به‌دلیل نداشتن معیارهای موردنظر مطالعه از جمله طراحی نامناسب یا ضعیف، نداشتن مداخله، مقایسه، پیامد یا جمعیت مناسب، حذف شدند.<sup>۱۶-۵۳</sup>

هفت گزارش وارد شده به مطالعه از لحاظ معیارهای کاکرن بررسی شدند که به‌طور کلی کیفیت پذیرفتنی داشتند (جدول ۱). همچنین یک مطالعه نیز کیفیت پایین داشت اما به‌علت مناسب بودن تفسیر نهایی در نظر گرفته شد (اشکال ۱ و ۲). تمام مقالات به زبان انگلیسی و تعداد کل شرکت‌کنندگان در این مطالعات ۸۲۴ نفر بود. در

جدول ۱: خلاصه مقالات وارد شده در مطالعه

ردیف	نام پژوهش	سال انتشار	نوع پژوهش	تعداد نمونه	مدت پیگیری	گروه مداخله	گروه مقایسه	سایر داروهای همراه	کیفیت پژوهش
۱	<sup>۹</sup> Chan	۲۰۰۸	RCT	۹۲	شش ماه	1.5 mg EVL+ Low TAC (1.5-3 mg)	1.5 mg EVL+ Standard TAC (4-7 mg)	Steroids Basiliximab	متوسط
۲	<sup>۱۰</sup> Cateneo-Davila	۲۰۰۹	RCT	۲۰	۱۲ ماه	EVL+CNI with- drawal	EVL+CNI re- duction	Mycopheno-late mofetil	متوسط
۳	<sup>۱۱</sup> Pascual	۲۰۱۰	RCT	۳۵	شش ماه	1.5 mg/day EVL+TAC	3 mg/day EVL+TAC	Corticosteroids	متوسط
۴	<sup>۱۲</sup> Holdaas	۲۰۱۱	RCT	۳۹۸	۲۴ ماه	EVL+CNI mini- mization	EVL+CNI un- changed	Steroids	متوسط
۵	<sup>۱۳</sup> Langer	۲۰۱۲	RCT	۲۲۸	۱۲ ماه	EVL+CNI elimi- nation  EVL+TAC (1.5-3 ng/ml)	EVL+TAC (4-7 ng/ml)	Steroids Basiliximab	متوسط
۶	<sup>۱۴</sup> Favi	۲۰۰۹	RCT	۶۰	شش ماه	TAC+MMF	EVL+Low dose cyclosporine	Basiliximab Corticosteroids	ضعیف
۷	<sup>۱۵</sup> Favi	۲۰۱۳			۳۶ ماه				متوسط



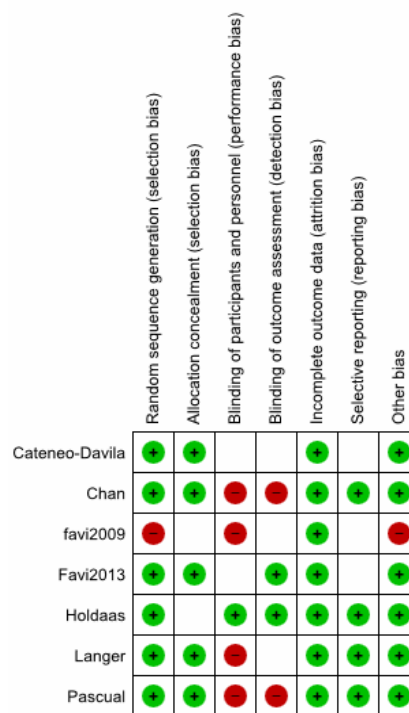
شکل ۱: خطر سوگیری با استفاده از معیارهای کاکرن

در مقایسه با رژیم اورولیموس به علاوه سیکلوسپورین پرداخته است.<sup>۱۵</sup>

همه پژوهش‌ها در تأمین دارو، پروتکل مطالعه، نوشتن مقاله و حمایت مالی به نحوی توسط شرکت سازنده دارو نوارتیس (Novartis) حمایت شده‌اند. تضاد منافع در یک مطالعه بیان نشده است، یک مطالعه به طور مستقیم تضاد منافع را اعلام کرده است و بقیه هم به طور غیرمستقیم اعلام کرده‌اند.

زمان پیگیری پژوهش‌ها متفاوت و شش، ۱۲، ۲۴ یا ۳۶ ماه بود. به دلیل ناهمگونی‌های موجود در پژوهش‌ها، پیامدهای اندازه‌گیری شده و ویژگی‌های جمعیت و مداخلات ارزیابی شده (شامل تفاوت در دوز داروها، تفاوت در زمان پیگیری مطالعه، تفاوت در نوع داروهای ترکیبی، تفاوت در گروه‌های مقایسه و مداخله)، انجام متآنالیز در مورد همه مطالعات امکان‌پذیر نبود و تجزیه و تحلیل داده‌ها به شیوه کیفی و متاستز صورت گرفته و گزارش شد. در مورد دو مطالعه که دارای همگونی بالایی بودند و گروه‌های مداخله و مقایسه یکسانی داشتند در مورد عملکرد کلیه متآنالیز انجام شد.<sup>۱۳</sup>

به نظر می‌رسد تفاوت آشکاری بین گروه‌های مورد مطالعه در زمان‌های پیگیری مختلف در پیامد مرگ و میر وجود ندارد. در پیگیری شش ماهه که در سه گزارش نتایج آن آمده است موردی از مرگ رخ نداده است. در پیگیری ۱۲ ماهه که دو گزارش نتایج آن را بیان کردند، در مطالعه Cateneo-Davila مرگی در دو گروه رخ نداد<sup>۱۱</sup> و در مطالعه



شکل ۲: خلاصه مشخصات خطر سوگیری

دو گزارش دیگر که به نظر می‌رسد از یک کارآزمایی می‌باشند و زمان‌های پیگیری متفاوتی را گزارش کرده‌اند به مقایسه رژیم درمانی مایکوفنولات مفتیل (Mycophenolate Mofetil) به علاوه تاکرولیموس

عملکرد کلیه: تمامی هفت گزارش عملکرد کلیه پیوندی را گزارش کرده‌اند. تفاوت معناداری از نظر عملکرد کلیوی بین گروه‌های مطالعه وجود نداشت و تمامی آنها عدم تفاوت معنادار آماری را بیان کردند. عملکرد کلیه در بازه‌های پیگیری مختلف تفاوت خاصی را نشان نداد و تفاوت‌های اندکی که وجود داشت از نظر آماری معنادار نبود. میانگین مقادیر ثبت شده برای متوسط فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate, GFR)، کلیرانس کراتینین (Creatinine Clearance, CrCl) و کراتینین سرمی (Serum Creatinine, Scr) به ترتیب بین ۸۰-۶۰ ml/min، ۸۰-۵۰ ml/min و ۱/۲-۱/۹ mg/dl در پژوهش‌های مختلف متغیر می‌باشد که این تفاوت‌ها به دلیل ویژگی‌های متفاوت بیماران در شروع مطالعه می‌باشد.

مطالعات به‌طور کلی ناهمگون بوده و انجام متآنالیز در آنها ممکن نبود. دو مطالعه Chan و Langer که به بررسی عملکرد کلیه در دو گروه اورولیموس به‌علاوه تاکرولیموس با دوز کم در مقایسه با اورولیموس به‌علاوه تاکرولیموس با دوز استاندارد پرداخته و دارای گروه‌های مداخله و مقایسه یکسانی بوده‌اند وارد متآنالیز شد و نتایج آنها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

عملکرد کلیه در هر دو مطالعه تفاوت معنادار آماری را نشان نداده است اما نتایج متآنالیز در این زمینه معنادار شد. متآنالیز در مورد سه شاخص mean CrCL، mean Scr و mean eGFR انجام شد. داده‌ها به‌صورت کمی پیوسته در قسمت آنالیز داده نرم‌افزار RevMan وارد شد و بر اساس مدل اثر ثابت، اختلاف میانگین و فاصله (۹۵٪) داده‌ها محاسبه شد. ارزیابی همگونی و ناهمگونی مطالعات بر اساس Chi-square test و  $I^2$  و با توجه به P-value انجام شد که نتایج آن به شرح زیر می‌باشد:

آنالیز پیامد mean CrCL مطالعه Chan در دو گروه تاکرولیموس با دوز کم شامل ۴۹ نفر و در گروه تاکرولیموس با دوز استاندارد شامل ۴۳ نفر شرکت‌کننده انجام شد. مطالعه Langer در ۱۳ کشور مختلف در دو گروه تاکرولیموس با دوز کم شامل ۱۰۹ نفر و در گروه تاکرولیموس با دوز استاندارد شامل ۱۱۹ نفر شرکت‌کننده انجام شده است. در هر دو مطالعه شاخص mean CrCL اندازه‌گیری شده و مطالعات از نمره کیفیت برابری (Moderate) برخوردار بودند. حجم کل نمونه در این آنالیز ۳۲۰ نفر می‌باشد. مقادیر  $Chi^2=0/00$ ،  $P=0/0$  و  $P=0/95$  بود. نمودار فارست پلات این شاخص در شکل ۳ آمده است.

Langer تعداد مرگ‌ها در دو گروه برابر و از نظر آماری معنادار نبود.<sup>۱۳</sup> در پیگیری ۲۴ ماهه که مطالعه Holdaas نتایج آنرا گزارش کرد تعداد مرگ در دو گروه مطالعه برابر و از نظر آماری معنادار نبود. در پیگیری ۳۶ ماهه که مطالعه Favi آنرا گزارش کرد، یک مورد مرگ در گروه تاکرولیموس رخ داد که از نظر آماری معنادار نبود.<sup>۱۴</sup>

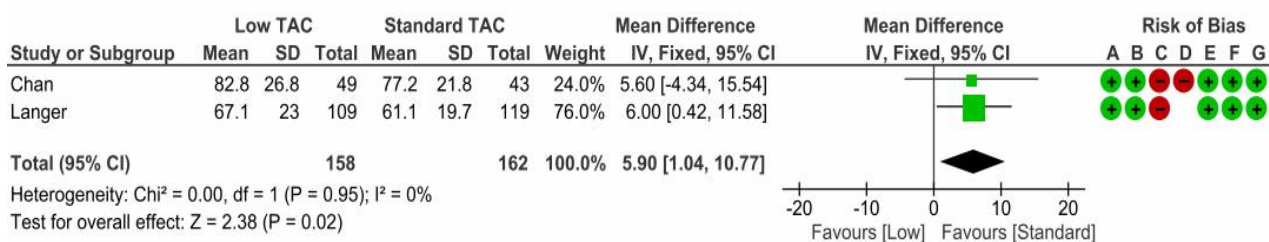
رد حاد: از نظر رد حاد بین گروه‌های مورد مقایسه در مطالعات مختلف تفاوتی وجود ندارد و تفاوت‌هایی که مشاهده شد از لحاظ آماری معنادار نبود. در شش گزارش تفاوت‌های موجود از نظر آماری معنادار نبود و در یک گزارش تفاوت معنادار آماری بیان شد که در گروه تاکرولیموس با دوز کم بیشتر از گروه تاکرولیموس با دوز استاندارد بود.

مطالعاتی که پیگیری شش ماهه را گزارش کرده‌اند تفاوت معنادار آماری بین دو گروه را گزارش نکرده‌اند. در مطالعاتی که پیگیری ۱۲ ماهه را گزارش کرده‌اند مطالعه Langer تفاوت معنادار آماری را بیان کرد.<sup>۱۳</sup> در پیگیری ۲۴ ماهه که توسط Holdaas گزارش شد تفاوت معنادار آماری بین گروه‌ها مشاهده نشد و در پیگیری ۳۶ ماهه که توسط Favi گزارش شد تفاوت معنادار آماری مشاهده نشد.<sup>۱۴</sup> کمترین مقدار بروز رد حاد حدود ۱٪ و بیشترین مقدار آن ۲۳٪ بوده است که این تفاوت می‌تواند به دلیل زمان‌های پیگیری متفاوت باشد چرا که بیشترین میزان بروز رد حاد در مطالعه Favi و همکاران آمده است که حاصل ۳۶ ماه پیگیری بوده است.<sup>۱۵</sup>

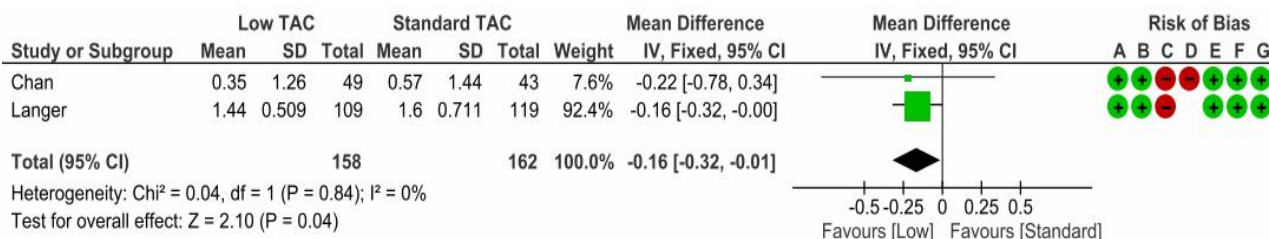
از دست دادن پیوند: تفاوت معناداری از نظر از دست دادن پیوند بین گروه‌های مطالعات وجود ندارد. شش مورد از گزارش‌ها عدم تفاوت معنادار آماری را بیان کردند و مطالعه Langer تفاوت معناداری در دوره پیگیری ۱۲ ماهه را نشان داد که در گروه تاکرولیموس با دوز کم موارد بیشتری منجر به از دست دادن پیوند شد. به‌طور متوسط ۵-۳٪ از دست دادن پیوند در مطالعات مشاهده شد. کمترین مقدار از دست دادن پیوند در مطالعه Cateneo-Davila گزارش شد که موردی مشاهده نشد و بیشترین مقدار در مطالعات Langer و Favi به ترتیب ۷/۵٪ و ۶/۷٪ گزارش شد. دلایل اصلی از دست دادن پیوند شامل میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک، نکروزیس، خونریزی از کلیه، کناره‌گیری از درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، رد حاد و مزمن، سندرم همولیتیک اورمیک، ترومبوز رگ‌های کلیوی، عدم عملکرد اولیه بافت پیوندی و مرگ بیان شد.

این تفاوت به نفع گروه تاکرولیموس با دوز کم می باشد زیرا هر چه کلیرنس کراتینین بالاتر باشد نشانه عملکرد بهتر کلیه پیوندی می باشد. آنالیز پیامد Mean Scr: در مورد این شاخص نیز دو مطالعه Chan و Langer وارد متاآنالیز شدند.

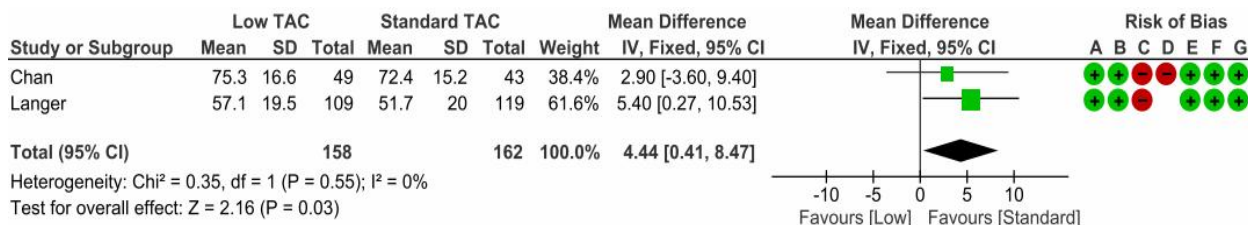
همان طور که در نمودار فارست پلات این پیامد دیده می شود، با CI=(۱/۰۴، ۱۰/۷۷) اختلاف میانگین ها ۵/۹۰ شد که با قرار نگرفتن صفر در این فاصله اطمینان و P=۰/۰۲ این اختلاف معنادار بود، از نظر کلیرنس کراتینین بین دو گروه تفاوت معناداری وجود دارد که



شکل ۳: نمودار فارست پلات آنالیز میانگین کلیرنس کراتینین در دو گروه تاکرولیموس با دوز کم در مقایسه با تاکرولیموس با دوز استاندارد



شکل ۴: نمودار فارست پلات آنالیز میانگین کراتینین سرمی در دو گروه تاکرولیموس با دوز کم در مقایسه با تاکرولیموس با دوز استاندارد



شکل ۵: نمودار فارست پلات آنالیز میانگین فیلتراسیون گلوبولی در دو گروه تاکرولیموس با دوز کم در مقایسه با تاکرولیموس با دوز استاندارد

شش مورد از گزارش‌ها در این زمینه نتیجه یکسانی داشتند. پس از آن ادم و ادم محیطی به‌همراه آنمی، جزو بیشترین موارد گزارش شده بودند. مطالعه Chan، ۳۰ مورد از عوارض در گروه تاکرولیموس با دوز کم و ۲۴ مورد از عوارض در گروه تاکرولیموس با دوز استاندارد را مرتبط با اورولیموس دانسته اما نامی از عوارض نیاورده است. مطالعه Favi عوارض اورولیموس و تاکرولیموس را به‌صورت جداگانه با هم مقایسه کرده که کلسترول سرمی و دیس‌لیپیدی به‌همراه تری‌گلیسیرید در گروه اورولیموس بالاتر بوده است. بروز دیابت ملیتوس پس از پیوند و عفونت‌های ادراری در گروه اورولیموس بیشتر بود که از نظر آماری معنادار نبود. پروتئینوری و فشارخون در گروه تاکرولیموس بیشتر بود که دارای تفاوت معنادار آماری نبود.<sup>۱۵</sup>

## بحث

پیوند کلیه بهترین درمان برای بیماران با نارسایی کلیوی در مرحله نهایی می‌باشد.<sup>۱۶</sup> داده‌های ثبت‌شده نشان می‌دهد که پس از پیوند عملکرد کلیه بهبود یافته و باعث بقای بیشتر و بهبود کیفیت زندگی بیمار می‌گردد.<sup>۱۷</sup> داروهای ضد رد که به‌عنوان عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی شناخته می‌شوند، به پیشگیری و درمان و جلوگیری از رد پیوند کمک می‌کنند.<sup>۱۸</sup>

پژوهش‌های مشابهی که در این زمینه در کشورهای دیگر انجام شده تا حدود زیادی مشابه نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه می‌باشند. مطالعه مروری که توسط Pascual انجام شد نشان داده است که با مصرف اورولیموس می‌توان دوز مصرفی مهارکننده‌های کلسینورین را کاهش داد و حالت ترکیبی نتایج بهتری نشان می‌دهد بدون اینکه کارایی دارو را کم کند.<sup>۱۹</sup> مطالعه مروری Cooper در سال ۲۰۱۱ نشان داده که اورولیموس در ترکیب با دوز کم سیکلوسپورین یا تاکرولیموس در درمان و جلوگیری از پس زدن بافت پیوندی مؤثرتر می‌باشد و باعث بهبود عملکرد پیوند بافت پیوندی می‌شود.<sup>۲۰</sup> مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز که توسط Araki انجام شده است و به بررسی داروهای مهارکننده mTOR در مقایسه با سایر درمان‌های موجود پرداخته در قسمت مقایسه‌های مرتبط با مطالعه ما نتایج مشابهی به‌دست آورده است.<sup>۲۱</sup>

این مطالعه در قسمت مقایسه اورولیموس با سیرولیموس فقط به

در دو مطالعه شاخص mean Scr اندازه‌گیری شد. حجم کل نمونه در این آنالیز ۳۲۰ نفر می‌باشد. مقادیر  $P=0/04$ ،  $Chi^2=0/04$  و  $P=0/84$  بود. نمودار فارست پلات این شاخص در شکل ۴ آمده است.

همان‌طور که در نمودار فارست پلات این پیامد دیده می‌شود، با  $CI=(-0/32, -0/01)$  اختلاف میانگین‌ها  $-0/16$  شد که با قرار نگرفتن صفر در این فاصله اطمینان و  $P=0/02$  این اختلاف به‌نفع گروه تاکرولیموس با دوز استاندارد معنادار بود، بنابراین از نظر کراتینین سرمی بین دو گروه تفاوت معناداری وجود دارد که این تفاوت به‌نفع گروه تاکرولیموس با دوز استاندارد می‌باشد اما از آنجا که هر چه سطح کراتینین سرمی بالاتر باشد نشان‌دهنده عملکرد پایین‌تر پیوند می‌باشد، بنابراین در مورد این شاخص عملکرد در گروه تاکرولیموس با دوز کم بهتر می‌باشد که نشانه عملکرد بهتر کلیه پیوندی می‌باشد.

آنالیز پیامد mean eGFR: در مورد این شاخص نیز دو مطالعه Chan و Langer وارد متاآنالیز شدند. در دو مطالعه شاخص mean eGFR اندازه‌گیری شده بود. حجم کل نمونه در این آنالیز ۳۲۰ نفر می‌باشد. مقادیر  $P=0/35$ ،  $Chi^2=0/04$  و  $P=0/55$  بود. نمودار فارست پلات این شاخص در شکل ۵ آمده است.

همان‌طور که در نمودار فارست پلات این پیامد دیده می‌شود، با  $CI=(0/41, 8/47)$  اختلاف میانگین‌ها  $4/44$  شد که با قرار نگرفتن صفر در این فاصله اطمینان و  $P=0/03$  این اختلاف معنادار بود، بنابراین از نظر میزان فیلتراسیون گلومرولی بین دو گروه تفاوت معناداری وجود دارد که این تفاوت به‌نفع گروه تاکرولیموس با دوز کم می‌باشد زیرا هر چه فیلتراسیون گلومرولی بالاتر باشد نشانه عملکرد بهتر کلیه پیوندی می‌باشد.

بیشتر تفاوت‌های مشاهده‌شده بین گروه‌های مختلف درمانی در پژوهش‌های مختلف از نظر آماری معنادار نبوده است. حوادث جانبی مورد علاقه متخصصان بالینی پرفشاری خون، دیابت ملیتوس و بدخیمی‌ها بیان شده است. سمیت کلیوی در پژوهش‌ها از عوارض تاکرولیموس بیان شده و دیس‌لیپیدی، هیپرکلسترولمی و تری‌گلیسیرید بالا در بیشتر پژوهش‌ها جزو عوارض جانبی اورولیموس بیان شده‌اند. بیشترین عارضه جانبی گزارش‌شده در مطالعات، عفونت است و در این بین عفونت مجاری ادراری اصلی‌ترین دلیل عفونت‌ها است که

به‌طور تقریبی مشابه می‌باشد اما به‌طور کلی حالت ترکیبی داروی اورولیموس با مهارکننده‌های کلسینورین نتایج بهتری را به‌دنبال داشته است. هیچ‌یک از مطالعات به بررسی داروهای موردنظر به‌صورت جداگانه نپرداخته است و همه مطالعات حالات ترکیبی این دارو با داروهای دیگر را بررسی کرده‌اند.

با توجه به بررسی‌های انجام‌شده در این مطالعه و نبود مطالعات کارآزمایی بالینی که به بررسی این داروها به‌صورت جداگانه و در مقایسه با هم پردازد تصمیم‌گیری بر پایه این مطالعه باید با احتیاط صورت گیرد و برای دستیابی به نتایج بهتر نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی احساس می‌شود.

از سوی دیگر مطالعات به‌دست‌آمده تحت حمایت شرکت نوارتیس انجام شده‌اند که این امر نیز می‌تواند بر کیفیت نتایج به‌دست‌آمده تأثیرگذار باشد. نبودن دارو در کشور و عدم استفاده آن از دیگر مشکلات این مطالعه بودند. عدم دسترسی به پایگاه داده Embase نیز از مهمترین نقاط‌ضعف بوده است. مهمترین نقطه‌قوت مطالعه بررسی توسط مرورگرهای مستقل و انجام دقیق و گام به گام مطالعه بوده است.

نتیجه‌گیری: جستجو و بررسی مطالعات موجود در پایگاه‌های داده‌ای نشان داد که حالات ترکیبی این داروها بررسی شده است و نتایج بیشتر آنها مشابه بوده و نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود. در حالت ترکیبی اورولیموس با دوز کم یا زیاد تاکرولیموس، نتایجی به‌دست‌آمده است که نشان می‌دهد اثربخشی در حالت دوز کم تاکرولیموس بهتر است. از طرفی با توجه به حمایت شرکت سازنده دارو از کارآزمایی‌های بالینی، نتایج باید با احتیاط تحلیل شود. پس از بررسی مطالعات به‌نظر می‌رسد رویکرد چیره در زمینه این داروها، رویکرد ترکیبی بوده که چندین مطالعه کارآزمایی در این زمینه انجام شده و در حال انجام است. برای رسیدن به یک تصمیم‌گیری قوی نیاز به انجام مطالعات کارآزمایی بیشتر احساس می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "ارزیابی ایمنی، اثربخشی و هزینه اثربخشی داروی اورولیموس در مقایسه با سیرولیموس و تاکرولیموس در جلوگیری از رد پیوند کلیه در ایران" در مقطع کارشناسی ارشد رشته ارزیابی فناوری سلامت در سال ۱۳۹۱ و کد ۲۴۰/۴۹۹۹ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

یک چکیده دست یافت که دارای کیفیت پایینی بوده و نتایج قابل ذکری نداشته است. این مطالعه نتیجه‌گیری کرده است که به‌طور کلی در مقایسه داروهای اورولیموس و سیرولیموس با تاکرولیموس از نظر اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی تفاوت چندانی آشکاری وجود ندارد اما نتایج در حالت ترکیب دوزهای مختلف این دو دسته بهتر بوده است و در جهت تأیید مطالعه ما می‌باشد.<sup>۵۶</sup>

با توجه به ناهمگونی مشهود بین مطالعات و استفاده از حالات ترکیبی این داروها در دستورکار درمان نمی‌توان نظر قطعی در مورد اثربخشی این داروها در حالت تک‌دوز داد و تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف نشان داده نشده اما بیشتر مطالعات به‌طور کلی بیان کرده‌اند که اثربخشی اورولیموس در حالت ترکیب با سایر داروها از جمله تاکرولیموس نتایج بهتری را به‌دنبال دارد که در این مورد نیز نتایج مطالعه ما نشان داده است که در حالت ترکیبی اثربخشی دوز کم تاکرولیموس به‌همراه اورولیموس نسبت به دوز ثابت تاکرولیموس بهتر می‌باشد و عملکرد بهتری را برای بافت پیوندی نشان می‌دهد. ایمنی داروی اورولیموس در پیوند کلیه در چندین مطالعه تأیید شده است. اما بیشتر این مطالعات به مقایسه این دارو با داروهایی غیر از داروهای مورد مطالعه ما پرداخته است.

از طرفی مطالعات زیادی هم وجود دارد که نشان می‌دهد اورولیموس به‌صورت ترکیبی با سایر داروها دارای کارایی و اثربخشی بیشتری می‌باشد. با توجه به اثرات سمیت کلیوی بالقوه مهارکننده‌های کلسینورین، رژیم‌درمانی مناسب استفاده از ترکیب این دو دسته از داروها می‌باشد. پژوهش‌های اخیر نشان داده است که ترکیب دوز بالای اورولیموس با دوز کم سیکلوسپورین نشان‌دهنده یک رژیم درمانی مناسب می‌باشد.

اورولیموس دارای اثر ضد تکثیر می‌باشد که نه تنها بر سیستم ایمنی اثر گذاشته که بر دیگر سلول‌ها نیز اثرگذار است. این اثر ضد تکثیر مرتبط با فعالیت ضد ویروسی این دارو می‌باشد. همچنین اغلب کارآزمایی‌ها به‌طور معناداری نشان داده‌اند که خطر بروز عفونت سیتومگالوویروسی و بیماری در بیماران کاهش می‌یابد.<sup>۵۷</sup> اثر ضد تکثیر بر فیبروپلاست یکی از مشکلات اصلی در این دارو می‌باشد که باعث تأخیر در بهبودی زخم و پروتئینوری می‌گردد.

براساس نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه تفاوت معناداری از نظر ایمنی بین گروه‌های مختلف درمانی وجود ندارد و نتایج مطالعات



## References

- Obrador GT, Mahdavi-Mazdeh M, Collins AJ; Global Kidney Disease Prevention Network. Establishing the Global Kidney Disease Prevention Network (KDPN): a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2011;57(3):361-70.
- Nourbala MH, Einollahi B, Kardavani B, Khoddami-Vishte HR, As-sari S, Mahdavi-Mazdeh M, et al. The cost of kidney transplantation in Iran. *Transplant Proc* 2007;39(4):927-9.
- Mahdavi-Mazdeh M, Heidary Rouchi A, Norouzi S, Aghighi M, Rajolani H, Ahrabi S. Renal replacement therapy in Iran. *Urol J* 2007;4(2):66-70.
- National Institute for Health Research (NHS). National Horizon Scanning Centre Everolimus (Certican) for Prophylaxis of Organ Rejection in Renal or Cardiac Transplantation. England: University of Birmingham, Edgbaston, 2008.
- Saturnino LTM, Ceccato MGB, Cherchiglia ML, Andrade ELG, Giordano LFC, Acurcio FA. Target of rapamycin inhibitors (TORi) as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD009637.
- Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2009;2:9-21.
- Cooper JE, Christians U, Wiseman AC. Everolimus in kidney transplantation. *Transplant Res Risk Manag* 2011;3:97-112.
- Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy* 2010;30(10):1044-56.
- Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation* 2008;85(6):821-6.
- Cataneo-Davila A, Zuniga-Varga J, Correa-Rotter R, Alberu J. Renal function outcomes in kidney transplant recipients after conversion to everolimus-based immunosuppression regimen with CNI reduction or elimination. *Transplant Proc* 2009;41(10):4138-46.
- Pascual J, del Castillo D, Cabello M, Pallardo L, Grinyo JM, Fernandez AM, et al. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation* 2010;89(8):994-1000.
- Holdaas H, Rostaing L, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellström B, et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation* 2011;92(4):410-8.
- Langer RM, Hene R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H Jr, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicenter trial in renal transplantation. *Transpl Int* 2012;25(5):592-602.
- Favi E, Citterio F, Spagnoletti G, Gargiulo A, Delreno F, Romagnoli J, et al. Prospective clinical trial comparing two immunosuppressive regimens, tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine, in de novo renal transplant recipients: results at 6 months follow-up. *Transplant Proc* 2009;41(4):1152-5.
- Favi E, Spagnoletti G, Salerno MP, Pedroso JA, Romagnoli J, Citterio F. Tacrolimus plus mycophenolate mofetil vs. cyclosporine plus everolimus in deceased donor kidney transplant recipients: three-yr results of a single-center prospective clinical trial. *Clin Transplant* 2013;27(4):E359-67.
- Inza A, Balda S, Alvarez E, Zárraga S, Gaínza FJ, Lampreae I. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients with decreased renal function. *Transplant Proc* 2009;41(6):2134-6.
- Gonzalez E, Andres A, Polanco N, Hernandez A, Morales E, Hernandez E, et al. Everolimus represents an advance in immunosuppression for patients who have developed cancer after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(6):2332-3.
- Chiurciu C, Carreno CA, Schiavelli R, Petrone H, Balaguer C, Trimarchi H, et al; Arriola M, Massari PU; Argentinian Registry of Everolimus Treated Renal Transplant Recipients. Results of the conversion to everolimus in renal transplant recipients with post-transplantation malignancies. *Transplant Proc* 2010;42(1):277-9.
- Gonzalez F, Espinoza M, Herrera P, Rocca X, Reynolds E, Lorca E, et al. Everolimus versus azathioprine in a cyclosporine and ketoconazole-based immunosuppressive therapy in kidney transplant: 3-year follow-up of an open-label, prospective, cohort, comparative clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42(1):270-2.
- Loriga G, Ciccarese M, Pala PG, Satta RP, Fanelli V, Manca ML, et al. De novo everolimus-based therapy in renal transplant recipients: effect on proteinuria and renal prognosis. *Transplant Proc* 2010;42(4):1297-302.
- Sanchez-Fructoso AI, Ruiz JC, Perez-Flores I, Gomez Alamillo C, Calvo Romero N, Arias M. Comparative analysis of adverse events requiring suspension of mTOR inhibitors: everolimus versus sirolimus. *Transplant Proc* 2010;42(8):3050-2.
- Pereira-Lopes O, Sampaio-Maia B, Sampaio S, Vieira-Marques P, Monteiro-da-Silva F, Braga AC, et al. Periodontal inflammation in renal transplant recipients receiving everolimus or tacrolimus - preliminary results. *Oral Dis* 2013;19(7):666-72.
- Santos SM, Carlos CM, Cabanayan-Casasola CB, Danguilan RA. Everolimus with reduced-dose cyclosporine versus full-dose cyclosporine and mycophenolate in de novo renal transplant patients: a 2-year single-center experience. *Transplant Proc* 2012;44(1):154-60.
- Carmellini M, Collini A, Ruggieri G, Bernini M. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice-daily to once-daily everolimus regimen. *Transplant Proc* 2010;42(4):1312-3.
- Cooper M, Wiseman AC, Zibari G, McCague K, Kim Y, Geissler F, et al. Wound events in kidney transplant patients receiving de novo everolimus: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Clin Transplant* 2013;27(6):E625-35.
- Farinha A, Matias P, Jorge C, Bruges M, Adragao T, Birne R, et al. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin in kidney transplantation: impact of conversion on allograft and patient survival. *Portuguese J Nephrol Hypertens* 2013;27(2):101-7.
- Isakova T, Xie H, Messinger S, Cortazar F, Scialla JJ, Guerra G, et al. Inhibitors of mTOR and risks of allograft failure and mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(1):100-10.
- Kranz B, Wingen AM, Vester U, König J, Hoyer PF. Long-term side effects of treatment with mTOR inhibitors in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1293-8.
- Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 2006;81(3):335-41.
- Iaria G, Pisani F, Iorio B, Lucchesi C, De Luca L, Ielpo B, et al. Long-term results of kidney transplantation with cyclosporine- and everolimus-based immunosuppression. *Transplant Proc* 2006;38(4):1018-9.
- Giron F, Baez Y, Nino-Murcia A, Rodriguez J, Salcedo S. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients: results after one year. *Transplant Proc* 2008;40(3):711-3.
- Kacar S, Gurkan A, Karaca C, Varlısuha C, Tilif S. Low-dose calcineurin inhibitor regimen combined with mammalian target of rapamycin inhibitors preserves kidney functions in renal transplant recipients without allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2010;42(9):3513-6.
- Narumi S, Watarai Y, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Nam-moku K, et al. Efficacy and Safety of Everolimus Based Immuno-

- suppression on De Novo Kidney Transplantation with 4 Years Follow-Up Especially in Protocol Biopsy Findings and Donor Specific Antibody Production. American Transplant Congress; 2013.
34. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1758-68.
  35. Albano L, Alamartine E, Toupance O, Moulin B, Merville P, Rerolle JP, et al. Conversion from everolimus with low-exposure cyclosporine to everolimus with mycophenolate sodium maintenance therapy in kidney transplant recipients: a randomized, open-label multicenter study. *Ann Transplant* 2012;17(1):58-67.
  36. Chhabra D, Alvarado A, Dalal P, Leventhal J, Wang C, Sustento-Reodica N, et al. Impact of calcineurin-inhibitor conversion to mTOR inhibitor on renal allograft function in a prednisone-free regimen. *Am J Transplant* 2013;13(11):2902-11.
  37. Tedesco-Silva H, Kho MM, Hartmann A, Vitko S, Russ G, Rostaing L, et al. Sirolimus in calcineurin inhibitor-free regimen using everolimus in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(7):1757-68.
  38. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20(1):27-36.
  39. Ettenger R, Hoyer PF, Grimm P, Webb N, Loirat C, Mahan JD, et al; Everolimus Pediatric Study Group. Multicenter trial of everolimus in pediatric renal transplant recipients: results at three year. *Pediatr Transplant* 2008;12(4):456-63.
  40. Montagnino G, Sandrini S, Iorio B, Schena FP, Carmellini M, Rigotti P, et al. A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and low-dose cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):707-14.
  41. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2009;88(10):1194-202.
  42. Carmellini M, Bertoni E, Tisone G, Cappelli G, Colombo D, Brusa R, et al. Study design and preliminary results of the italian everolimus registry certic in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2012;12(7):303.
  43. Dantal J, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al; RAD A2420 Study Group. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl Int* 2010;23(11):1084-93.
  44. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10(6):1401-13.
  45. Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M. Good outcomes with cyclosporine very low exposure with everolimus high exposure in renal transplant patients. *J Nephrol* 2011;24(5):613-8.
  46. Spagnoletti G, Favi E, Gargiulo A, Salerno MP, Citterio F. Once-a-day administration of everolimus is safe in de novo renal transplant recipients: 1-year results of a pilot study. *Transplant Proc* 2011;43(4):1010-2.
  47. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al; ZEUS Study Investigators. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 2012;12(6):1528-40.
  48. Mjornstedt L, Sorensen SS, von Zur Muhlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, et al. Improved renal function after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: a randomized trial in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(10):2744-53.
  49. Cibrik D, Silva HT Jr, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation* 2013;95(7):933-42.
  50. Wiseman AC, McCague K, Kim Y, Geissler F, Cooper M. The effect of everolimus versus mycophenolate upon proteinuria following kidney transplant and relationship to graft outcomes. *Am J Transplant* 2013;13(2):442-9.
  51. Chadban SJ, Eris JM, Kanellis J, Pilmore H, Lee PC, Lim SK, et al; SOCRATES Study Group. A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in de novo kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2014;27(3):302-11.
  52. Paoletti E, Marsano L, Bellino D, Cassottana P, Cannella G. Effect of everolimus on left ventricular hypertrophy of de novo kidney transplant recipients: a 1 year, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2012;93(5):503-8.
  53. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P, et al. Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl* 2006;12(11):1640-8.
  54. Cusumano AM, Garcia-Garcia G, Gonzalez-Bedat MC, Marinovich S, Lugon J, Poblete-Badal H, et al. Latin american dialysis and transplant registry: 2008 prevalence and incidence of end-stage renal disease and correlation with socioeconomic indexes. *Kidney Int Suppl* 2013;3(2):153-6.
  55. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005632.
  56. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. 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(9):1234-48.

## Safety and effectiveness of everolimus compared with sirolimus and tacrolimus in preventing kidney transplantation rejection: a systematic review and meta-analysis

### Abstract

Received: 15 Dec. 2014 Accepted: 13 May 2015 Available online: 06 Jul 2015

Morteza Arab Zozani Ph.D. student<sup>1</sup>  
Seyyed Alireza Hosseini M.D., Ph.D.<sup>2</sup>  
Ali Akbari Sari M.D., Ph.D.<sup>3\*</sup>  
Mitra Mahdavi-Mazdeh M.D., Ph.D.<sup>4</sup>  
Seyyed Reza Majdzadeh M.D., Ph.D.<sup>5</sup>  
Ashraf Velayati M.Sc.<sup>6</sup>

1- Department of Health Technology Assessment, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
2- Committee of Clinical Research, Food and Drug Administration, Tehran, Iran.

3- Department of Health Management and Economics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Tissue Bank and Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- National Institute for Health Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

6- Department of Educational Management, Economics and Policy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: School of Health, Keshavarz Blvd., Ghods St., Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-88989120  
E-mail: akbarisari@tums.ac.ir

**Background:** Everolimus is an immunosuppressive agent with a novel mode of action but has a different clinical role with calcineurin inhibitors (CNI). The aim of this study was to evaluate the safety and effectiveness of everolimus compared with sirolimus and tacrolimus in preventing kidney transplantation rejection.

**Methods:** Search was conducted for finding randomized clinical trials (RCT) until the end of 2013 in main databases include Cochrane, Medline and other related databases in February 2014. To find the ongoing trials two databases were searched (Clinical-trial.gov and irct.ir/fa/). Two independent reviewers checked studies for quality and eligibility and finally extracted the data. Data extraction was performed using Cochrane data extraction form for clinical trial. Discrepancies were resolved via consultation with third person. The studies examined in term of heterogeneity with  $I^2$  and Chi-square test. The meta-analysis was carried out using RevMan 5.2 (Wintertree Software Inc, Ontario, Canada) when there was homogeneity.

**Results:** Finally, seven reports from six RCTs included in this study. All reports were in english language and total numbers of participant in these studies were 824. No studies were found in comparison of everolimus and sirolimus and all seven reports were combination of everolimus, tacrolimus and other relative drugs. Follow up time of studies were different from 6 to 36 months. Due to the heterogeneity of included studies, only two studies were entered into meta-analysis. The recorded mean values for glomerular filtration rate, serum creatinine and creatinine clearance were between 60-80 ml/min, 50 to 80 ml/min and 1.2 to 1.9 mg/dl respectively. The results of meta-analysis in three outcomes include; serum creatinine, creatinine clearance and glomerular filtration rate were significantly in favor of low dose tacrolimus plus everolimus.

**Conclusion:** In general, everolimus showed better results in combination with tacrolimus. Given the available evidence in this study, everolimus in combination with low dose tacrolimus showed better safety and effectiveness in preventing kidney transplantation rejection.

**Keywords:** everolimus, kidney transplantation, sirolimus, tacrolimus.