

## Comparison between the efficacy and safety of de novo Everolimus plus low dose Cyclosporin protocol and standard regimen (Cyclosporine plus Cellcept) in renal transplant patients

Nooshin Dalili<sup>1\*</sup>, Fatemeh Pour-rezagholi<sup>1</sup>, Maryam Mousavi<sup>1</sup>, Morvarid Alinezhad<sup>1</sup>, Reza Asadzadeh<sup>2</sup>, Sadra Ashrafi<sup>3</sup>, Shiva Samavat<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dept of Nephrology, Labbafinezhad Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

<sup>2</sup> Dept of Nephrology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Iran

<sup>3</sup> Shahid Beheshti Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Article Info

**Article type:**  
Research article

### Article History:

Received: Oct. 10, 2023

Revised: Oct. 29, 2023

Accepted: Oct. 31, 2023

Published Online: Apr. 30, 2024

### \* Correspondence to:

Nooshin Dalili  
Dept of Nephrology,  
Labbafinezhad Medical  
Center, Shahid Beheshti  
University of Medical  
Sciences  
Email:  
nooshindalili4@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Although many years have passed since the first successful kidney transplantation, there are still numerous questions about the best immunosuppression regimen for these patients. Various studies have demonstrated that long-term use of calcineurin inhibitors can be associated with reversible changes accompanied by irreversible damage to all kidney compartments, leading to both acute and chronic nephrotoxicity. Nowadays, the goal is to optimize available immunosuppressive regimens and reduce the calcineurin inhibitor dose as much as possible while protecting the transplanted kidney from rejection. The present study aimed to compare renal function, Cytomegalovirus infection, BK nephropathy rate, and biopsy-proven acute rejection in two regimens: an everolimus plus reduced calcineurin inhibitor-based regimen versus a standard dose calcineurin-inhibitor protocol with mycophenolic acid.

**Material & Methods:** This was a 12-month, open-label, randomized study of 60 Iranian kidney transplant recipients (aged 18-65). The first group received cyclosporine at a dose of 3.5 mg per kilogram of body weight together with everolimus 0.75 mg twice a day, along with corticosteroids, and the second group received cyclosporine at a dose of 6 mg per kilogram of body weight along with mycophenolic acid 1 gram twice a day, along with corticosteroids. All patients received thymoglobulin induction.

**Results:** Renal function based on glomerular filtration rate in two groups 6 and 12 months after transplantation did not show a statistically significant difference. Furthermore, there was no difference between the two groups regarding the incidence of transplant rejection, while the rate of cytomegalovirus and BK infection within the first year after transplantation was lower in the group that received everolimus.

**Discussion & Conclusion:** The present study suggested non-inferiority and overall safety of de novo everolimus-based regimen in Iranian kidney transplant recipients with preserved renal function and significantly lower viral infections without increasing the risk of acute rejection in the first post-operation year, which could impact long-term outcomes and offer renal benefits versus the standard calcineurin-inhibitor based regimens.

**Keywords:** CMV infection, Kidney transplantation, Rejection

### ➤ How to cite this paper

Dalili N, Pour-rezagholi F, Mousavi M, Alinezhad M, Asadzadeh R, Ashrafi S, samavat Sh. Comparison between the efficacy and safety of de novo Everolimus plus low dose Cyclosporin protocol and standard regimen (Cyclosporine plus Cellcept) in renal transplant patients. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(1): 13-25.



# مقایسه اثربخشی و ایمنی پروتکل استفاده از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین در برابر پروتکل با دوز استاندارد سیکلوسپورین و Cellcept بر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV و BK virus و میزان بقای شش ماه و یکساله پیوند در گیرندگان پیوند کلیه

نوشین دلیلی<sup>۱\*</sup>، فاطمه پوررضاقلی<sup>۱</sup>، مریم السادات موسوی<sup>۱</sup>، مروارید علی نژاد<sup>۲</sup>، رضا اسدزاده<sup>۲</sup>، صدرا اشرفی<sup>۳</sup>، شیوا سماوات<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> بیمارستان لبافی نژاد، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام

<sup>۳</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

## اطلاعات مقاله

### نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۸

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۹

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۲/۱۱

**مقدمه:** با گذشت سال‌ها از اولین مورد موفقیت‌آمیز پیوند کلیه، هنوز دربارهٔ بهترین رژیم سرکوب ایمنی در این بیماران پرسش‌های بسیاری وجود دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفادهٔ طولانی‌مدت از داروهای دستهٔ مهارکنندهٔ کلسی نورین می‌تواند با نفروتوکسیسیتهٔ مزمن همراه باشد و به آسیب غیرقابل‌برگشت به عضو پیوندی منجر شود؛ بنابراین، هدف استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی و کاهش دوز مهارکننده‌های کلسی نورین تا حدی ممکن است که ریسک پس زدن پیوند را هم اضافه نکند. این مطالعه با هدف مقایسهٔ عملکرد کلیوی و میزان عفونت‌های ویروسی و وقوع رد پیوند پس از پیوند کلیه در بیماران با دو رژیم درمانی متفاوت شامل اورولیموس به‌همراه دوز پایین مهارکنندهٔ کلسی نورین در برابر دستورالعمل استاندارد مهارکنندهٔ کلسی نورین همراه با مایکوفنولیک اسید در ۶۰ بیمار پیوندی طراحی و اجرا شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به‌صورت تصادفی، در دو گروه از بیماران پیوند کلیه با سن ۱۸ تا ۶۵ سال و به مدت ۱۲ ماه انجام گرفت. گروه اول سیکلوسپورین با دوز ۳/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌همراه اورولیموس ۰/۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز، همراه با کورتیکواستروئید دریافت کردند و گروه دوم سیکلوسپورین ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌همراه مایکوفنولیک اسید یک گرم دو بار در روز، همراه با کورتیکواستروئید دریافت نمودند. همهٔ بیماران اینداکشن با تیموگلوبولین دریافت کرده بودند.

**یافته‌های پژوهش:** عملکرد کلیوی بر اساس GFR در دو گروه پس از ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند، تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد؛ همچنین دربارهٔ وقوع رد پیوند نیز میان دو گروه تفاوتی مشاهده نشد، درحالی‌که میزان عفونت سیتومگالوویروس و BK در عرض یک سال اول پس از پیوند، در گروهی که اورولیموس دریافت کردند، پایین‌تر بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که رژیم اورولیموس و دوز پایین مهارکنندهٔ کلسی نورین را می‌توان به‌صورت de novo در بیماران پیوندی به‌کار برد، بدون اینکه خطر رد پیوند در آنان افزایش یابد و درعین‌حال، ممکن است بتواند از میزان بروز عفونت‌های ویروسی پس از پیوند بکاهد.

**واژه‌های کلیدی:** پیوند کلیه، سیتومگالوویروس، عفونت، رد پیوند

### نویسنده مسئول:

نوشین دلیلی

شیوا سماوات

بیمارستان لبافی نژاد، مرکز

تحقیقات بیماریهای مزمن

کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی

شهیدبهشتی، تهران، ایران

Email:

nooshindalili4@gmail.com

**استناد:** دلیلی نوشین، پوررضاقلی فاطمه، موسوی مریم السادات، علی نژاد مروارید، اسدزاده رضا، اشرفی صدرا، سماوات شیوا. مقایسه اثربخشی و ایمنی پروتکل استفاده از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین در برابر پروتکل با دوز استاندارد سیکلوسپورین و Cellcept بر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV و BK virus و میزان بقای شش ماه و یکساله پیوند در گیرندگان پیوند کلیه. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، اردیبهشت ۱۴۰۳؛ ۱(۱): ۱۳-۲۵.

۱۳-۲۵

در سال‌های اخیر، بر راهبردهای سرکوب ایمنی که با کاهش دوز مهارکننده‌های کلسینورین (CNIs) پس از پیوند کلیه همراه باشد، تأکید ویژه‌ای شده است. (۱). یکی از این موارد، استفاده از everolimus به عنوان مهارکننده‌های رایپاماسین در پستانداران (mTOR)، به منظور کاهش دوز CNIs است (۳، ۲). Everolimus پرولیفراسیون سلول‌های T را از طریق عامل‌های رشد بلوک می‌کند، در حالی که CNIs ترانس کریپشن ژن اینترلوکین ۲ را در مراحل اولیه مهار می‌سازند (۵، ۴). از آنجا که نفروتوکسیسیته مرتبط با CNIs با مهارکننده‌های mTOR اتفاق نمی‌افتد، یک هدف اصلی استفاده از mTORها جلوگیری از آسیب هیستولوژیک گرفت مرتبط با CNI است. علاوه بر آن، مزایای دیگر مهارکننده‌های mTOR شامل فعالیت ضد پرولیفراتیو در کاهش رشد تومورها و بدخیمی‌های de novo (۶-۸، ۲)، آثار محافظت قلبی (۱۱-۹، ۲) و شواهد کاهش عفونت CMV (۱۲) نیز مدنظر هستند. راهبردهای مختلفی بر پایه everolimus برای کاهش دوز CNIs وجود دارد (۱۴، ۱۳) که از آن جمله، رژیم de novo everolimus را می‌توان ذکر کرد.

کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که در جمعیت‌های با خطر ایمونولوژیک پایین تا متوسط، رژیم everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین نسبت به رژیم با دوز استاندارد سیکلوسپورین، کارایی سرکوب ایمنی خود را از دست نمی‌دهد (۱۷-۱۵). بر پایه این مطالعات، دوز مصرفی CNI در بیماران درمان‌شده با everolimus به طور روتین کاهش یافته است (۱۹، ۱۸). رژیم دارویی everolimus با کاهش دوز CNI با رژیم معمولی مایکوفنولیک اسید (MPA) و دوز استاندارد CNI در سه کارآزمایی بالینی در پیوند کلیه de novo بررسی شده است (۲۳-۲۰). بزرگ‌ترین این کارآزمایی‌ها، کارآزمایی A2309 است که یک کارآزمایی چندمرکزی ۲۴ ماهه است و در آن، بیماران با پیوند کلیه de novo برای اولین بار به طور تصادفی به گروه‌های everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین و یا MPA با دوز استاندارد

سیکلوسپورین وارد شدند (۲۲). پیامد کارایی عملکرد پیوند (شامل رد پیوند تأییدشده با بیوپسی) میان گروه‌های everolimus و MPA مشابه بود (۲۴). تجزیه و تحلیل تکمیلی نشان داد که پایین‌ترین میزان سوء عملکرد کلیه (بر پایه eGFR یا کراتینین سرم یا حضور پروتئینوری) زمانی مشاهده گردید که سطح سیکلوسپورین به کمتر از ۱۰۰ ng/mL رسیده بود (۲۵) که با نفروتوکسیسیته وابسته به دوز مرتبط با CNIs همخوانی داشت (۲۶، ۲۷). در هر صورت، در حال حاضر everolimus با هدف ۳-۸ ng/mL برای تعادل میان کارایی و نیز ایمنی در پیوند کلیه، de novo همراه با کاهش CNI توصیه می‌شود. از آنجا که تاکنون در کشور ما، مطالعه‌ای درباره تأثیر رژیم درمانی everolimus de novo به همراه کاهش دوز سیکلوسپورین در پیوند کلیه صورت نگرفته است، مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثربخشی و ایمنی دستورالعمل استفاده از Denovo Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین با دوز استاندارد سیکلوسپورین و Cellcept بر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV و BK virus و میزان بقای پیوند در گیرندگان پیوند کلیه، در بیمارستان לבافی نژاد طراحی و اجرا گردید.

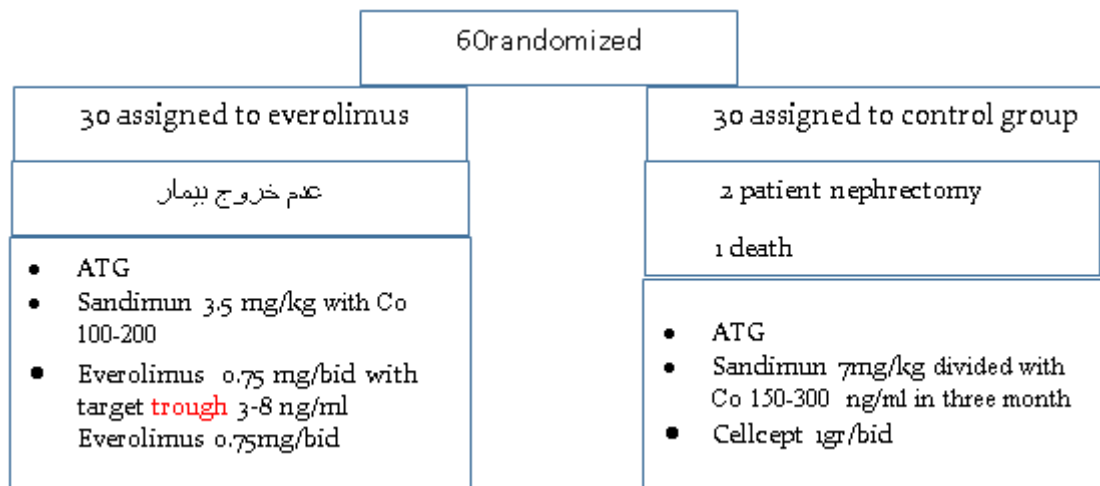
### مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) بر روی بیماران پیوند کلیه بخش پیوند بیمارستان شهید دکتر لبافی نژاد در سال ۱۳۹۹-۱۳۹۸ انجام شد. ۶۰ بیمار تحت پیوند کلیه به ترتیب انجام پیوند وارد مطالعه گردیدند و به طور تصادفی، به دو گروه مورد (داروی everolimus) ۳۰ بیمار و کنترل (داروی Sandimmun) ۳۰ بیمار تقسیم شدند. با این حال، در گروه مورد، دو بیمار به علت عارضه نفرکتومی گردیدند و یک بیمار هم به سبب نارسایی قلبی فوت کرد. در نهایت، تجزیه و تحلیل داده‌ها در ۵۷ بیمار برای ۶ ماه و ۲۷ بیمار برای یک سال صورت گرفت.

پس از توضیح نحوه انجام مطالعه برای بیماران و اخذ رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در مطالعه، همه بیماران واجد شرایط مطالعه به ترتیب انجام پیوند وارد مطالعه شدند. با استفاده از یک چک‌لیست محقق ساخته، خصوصیات دموگرافیک بیمار پیوندشده (سن، جنس، قد و وزن)،

همه بیماران پس از پیوند، تحت درمان با ATG قرار گرفتند. دوز کورتون در این مطالعه، در روز عمل 200 mg متیل پردنیزولون، در روز اول و دوم 2 mg/kg و حداکثر 120 روزانه و در روزهای سوم تا پنجم 1 mg/kg و حداکثر 70 mg روزانه بود. به دنبال آن، 1/0 mg/kg و حداکثر 5/7 روزانه دوز کورتون تا رسیدن به 30 mg روزانه کاهش یافت و این دوز برای مدت دو هفته ادامه یافت و سپس هر دو هفته 5 mg از دوز کورتون کاسته می شد تا به 15 mg روزانه برسد. پس از آن نیز، هر دو هفته 5/2 mg کاهش یافت، به طوری که تا پایان مطالعه، بیماران روزانه 5/7-5 mg پردنیزولون دریافت می کردند؛ همچنین همه بیماران تا ماه سوم، پروفیلاکسی CMV گرفتند (شکل شماره ۱).

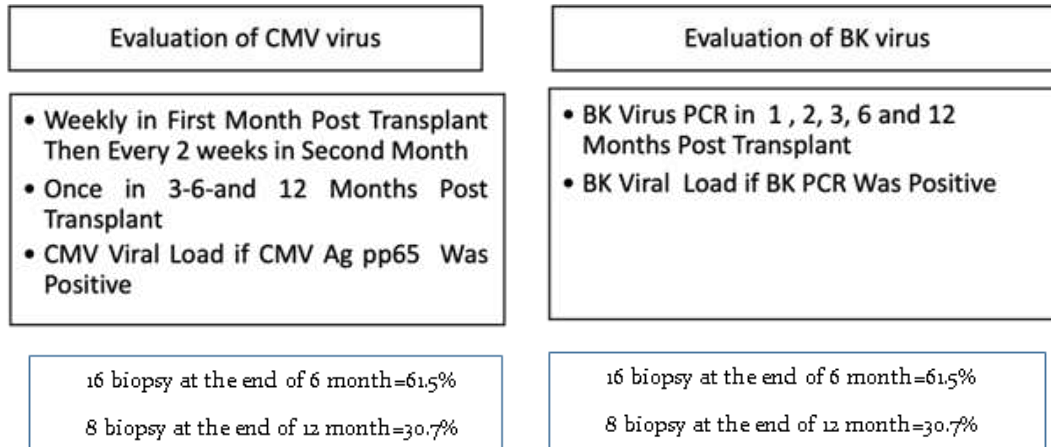
خصوصیات بیماری کلیه (علت نارسایی کلیه و دیالیز پیش از پیوند) و خصوصیات پیوند کلیه (منبع پیوند، سن و جنس دهنده) جمع آوری گردید؛ سپس بیماران به طور تصادفی، در یکی از دو گروه قرار گرفتند: ۱. گروه اول تحت درمان با داروی everolimus با دوز 75/0 mg/bid با CO everolimus برابر با 3-8 ng/mL در روز ۳ تا ۵ از شروع درمان به همراه Sandimun (Neoral) low dose با CNI level برابر 100-200 ng/mL در ماه اول، 75-100 ng/mL در ماه دوم و سوم، 50-100 ng/mL در ماه چهارم و 25-50 ng/mL در ماه ششم تا دوازدهم پیوند قرار گرفتند؛ ۲. گروه دوم تحت درمان با داروی Sandimun (Neoral) با دوز 6 mg/kg divided با CO برابر با 100-300 ng/mL در سه ماهه اول به همراه cellcept با دوز 1 gr/bid قرار گرفتند.



شکل شماره ۱. نحوه قرار گرفتن بیماران در دو گروه درمانی.

صورت لزوم BK virus viral load چک شد (شکل شماره ۲)؛ همچنین GFR در فواصل مختلف با استفاده از فرمول CKD-EPI محاسبه گردید. در صورت افزایش کراتینین، برای بررسی علت آن، بیماران تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند؛ همچنین بیوپسی کلیه در ماه ششم و دوازدهم حتی در حضور کراتینین طبیعی، برای بررسی وضعیت کلیه پیوندی انجام شد. میزان مثبت شدن CMV یا BK virus و مدت زمان آن پس از پیوند و نیز میزان بقای پیوند کلیه میان دو گروه مقایسه گردید.

۵۷ بیمار به مدت ۶ ماه و ۲۷ بیمار به مدت یک سال تحت پیگیری قرار گرفتند. برای بررسی وضعیت CMV، در ماه اول به صورت هفتگی، در ماه دوم هر دو هفته یکبار و در ماه های سوم تا ششم یکبار و یکبار هم در ماه ۱۲ بررسی CMV PP65 انجام گردید و در صورت مثبت شدن آن، در هر زمان بررسی CMV PCR viral load صورت گرفت؛ همچنین به منظور بررسی وضعیت BK virus، در ماه های اول، دوم، سوم و ششم و دوازدهم نیز BK virus PCR و در



شکل شماره ۲. نحوه قرار گرفتن بیماران در دو گروه درمانی

در سایر کارآزمایی‌های بالینی، وجود سوءمصرف مواد یا هرگونه بیماری‌های روان‌پزشکی تداخل‌کننده با مصرف رژیم دارویی و ایجاد هرگونه عارضه جانبی غیرقابل تحمل از سوی بیمار حین انجام مطالعه بودند. همه مفاد بیانیه هلسینکی در این مطالعه رعایت شد و پس از تأیید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با ثبت کد اخلاق UNRC940401/18، مطالعه آغاز گردید. این مطالعه در سایت clinicaltrial.gov نیز با ID:NCT04906304 به ثبت رسید.

### یافته‌های پژوهش

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

معیارهای ورود شامل سن بیشتر از ۱۸ سال و زیر ۶۵ سال، نداشتن سابقه قبلی پیوند کلیه، نداشتن سابقه قبلی پیوند سایر اعضا، نداشتن panel مثبت با هر درجه، نداشتن پروتئین و مصرف نکردن مزمن کورتیکواستروئید و بیماران با  $BMI < 29 \text{ kg/m}^2$  بودند. معیارهای خروج نیز شامل ابتلا به HIV، HBV یا HCV، شمارش کامل نوتروفیل‌ها (ANC) کمتر از  $1000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ، تعداد پلاکت‌ها کمتر از  $50000$  و هموگلوبین کمتر از  $0/8 \text{ g/dL}$ ، افزایش ALT، AST یا بیلی‌روبین بیشتر از دو برابر حداکثر نرمال، ابتلای هم‌زمان به عفونت‌های مهم و کنترل‌نشده، اسهال شدید، استفراغ شدید، سوءجذب یا اولسر پپتیک فعال، هیپرلیپیدمی شدید (کلسترول بیشتر یا مساوی  $350 \text{ mg/dL}$  و/یا تری‌گلیسیرید بیشتر از  $750 \text{ mg/dL}$ ) علی‌رغم درمان دارویی، آلرژی شناخته‌شده به valganciclovir، everolimus، ganciclovir، ATG، cyclosporine A، corticosteroids، Tacrolimus یا سایر داروهای رژیم درمانی، شرکت هم‌زمان

جدول شماره ۱. مقایسه متغیرهای فردی و شاخص‌های آنتروپومتریک دو گروه

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-value
سن	Everolimus	۳۰	۳۷/۲۶	*۰/۹۶۵
	Control	۳۰	۱۳/۳۷	
وزن (kg)	Everolimus	۳۰	۷۲/۶۶	*۰/۹۵۰
	Control	۳۰	۷۲/۹۰	
قد	Everolimus	۳۰	۱۷۲/۲۰	*۰/۳۵۷

(cm)	Control	۳۰	۱۷۰/۱۰	۹/۲۹	
BMI	Everolimus	۳۰	۲۴/۶۱	۴/۵۵	*۰/۶۲۵
	Control	۳۰	۲۵/۲۷	۵/۷۸	
جنسیت	گروه	Everolimus N(%)		Control N(%)	**۰/۴۱۷
	مذکر	۲۱ (درصد ۷۰)		۱۸ (درصد ۶۵)	
	مؤنث	۹ (درصد ۳۰)		۱۲ (درصد ۳۵)	

\*تست t مستقل، \*\*آزمون مجذور کای

نتایج اختلاف معنی داری را میان دو گروه از نظر علت ESRD، مدت زمان ابتلا و سابقه دیالیز پیش از پیوند نشان نداد (جدول شماره ۲). ( $P>0.05$ )

جدول شماره ۲. مقایسه خصوصیات بیماری کلیه میان دو گروه

P value	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	علت ESRD
*۰/۳۱۰	۱ (درصد ۳۳/۳)	۲ (درصد ۶۶/۷)	دیابت
	۷ (درصد ۴۶/۷)	۸ (درصد ۵۳/۳)	فشارخون
	۱ (درصد ۲۵/۰)	۳ (درصد ۷۵/۰)	ADPKD
	۱۰ (درصد ۶۶/۷)	۵ (درصد ۳۳/۳)	سایر موارد***
	۱۱ (درصد ۴۷/۸)	۱۲ (درصد ۵۲/۲)	نامشخص
**۰/۱۵۲	۴/۴±۷/۴	۷/۶±۸/۴	مدت ابتلا (سال)
**۰/۲۴۴	۱۴ (درصد ۸۲)	۱۱ (درصد ۶۵)	سابقه دیالیز پیش از پیوند (سال)

\*آزمون مجذور کای، \*\*تست t مستقل، \*\*\*سایر علل شامل ریفلکس، ممانه نوروزنیک، عفونت ادراری، کیست کلیه و SLE

نتایج آماری نشان داد که در گروه Everolimus، معنی داری میان سن دهنده و نیز مدت زمان ایسکمی سرد متبع پیوند بیشتر از نوع جسد و در گروه کنترل، بیشتر از فرد زنده بود؛ اما این تفاوت معنی دار نبود؛ همچنین تفاوت

جدول شماره ۳. مقایسه خصوصیات پیوند میان دو گروه

P value	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	خصوصیات پیوند	
*۰/۱۹۰	۲۰ (درصد ۶۶/۶۶)	۱۵ (درصد ۵۰)	جسد	منبع پیوند
	۱۰ (درصد ۳۳/۳۴)	۱۵ (درصد ۵۰)	زنده	
*۰/۰۳۷	۱۹ (درصد ۶۳/۳۳)	۲۶ (درصد ۶۶/۸۶)	مرد	جنس دهنده
	۱۱ (درصد ۳۶/۶۶)	۴ (درصد ۳۳/۱۳)	زن	
**۰/۴۰۰	۳۳/۹±۰۶/۸	۳۱/۸±۰۳/۶	سن دهنده (سال)	
**۰/۵۲۳	۰:۴۹±۲:۴۹	۰:۲۷±۲:۴۰	مدت زمان ایسکمیک (ساعت)	

\*آزمون مجذور کای، \*\*تست t مستقل

میان دو گروه مطالعه از نظر مدت زمان بستری پس از پیوند و بستری مجدد در طول مطالعه، تفاوت معنی‌دار آماری گزارش نشد ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۴).

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

P value*	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	مدت زمان بستری (روز)
۰/۲۶۱	۱۴/۸±۱۷/۰۵	۱۰/۳±۱۷/۵۱	بستری پس از پیوند
۰/۳۴۳	۰/۱±۸۰/۰۶	۱/۱±۰۶/۱۷	بستری مجدد در طول مطالعه

\*تست t مستقل

داده‌ها نشان می‌دهد که میان دو گروه از نظر ایجاد هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، لکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۵).

**جدول شماره ۵.** مقایسه وضعیت آزمایش‌ها در طول مطالعه میان دو گروه

P value*	گروه کنترل (۲۸ بیمار)		گروه Everolimus (۳۰ بیمار)		آزمایش‌ها
	ندارد	دارد	ندارد	دارد	
۰/۶۰۷	۸۲/۱ درصد ۲۳	۱۷/۹ درصد ۵	۷۶/۷ درصد ۲۳	۲۳/۳ درصد ۷	هیپرکلسترولمی (کلسترول بالاتر از ۲۴۰ mg/dL)
۰/۳۳۷	۷۵/۵ درصد ۲۱	۲۵/۷ درصد ۷	۶۳/۳ درصد ۱۹	۳۶/۷ درصد ۱۱	هیپرتری‌گلیسریدمی (تری‌گلیسرید بالاتر از ۲۰۰ mg/dL)
۰/۴۸۳	۹۴/۴ درصد ۲۷	۶/۳ درصد ۱	۱۰۰/۳۰ درصد ۳۰	۰/۰ درصد ۰	لکوپنی (WBC کمتر از ۲۵۰۰/mL)
۰/۶۲۲	۸۹/۳ درصد ۲۵	۱۰/۷ درصد ۳	۹۳/۳ درصد ۲۸	۶/۷ درصد ۲	آنمی (هموگلوبین کمتر از ۹ mg/dL)
۱/۰۰۰	۹۲/۹ درصد ۲۶	۷/۱ درصد ۲	۹۳/۳ درصد ۲۸	۶/۷ درصد ۲	ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰/mL)

\*آزمون مجذور کای

۴، ۸ و ۱۱/ به‌طور متوسط ماه ۷) و یک بیمار در گروه Everolimus (ماه ۸) بود. علی‌رغم اینکه تعداد ابتلا در گروه کنترل نسبت به گروه everolimus بیشتر بود؛ اما تفاوت معنی‌داری از این نظر میان دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۶).

۷ بیمار در طول بررسی یک‌ساله پس از پیوند، مبتلا به BK virus شدند که ۲ بیمار در گروه Everolimus (ماه ۹ و ۱۲/ به‌طور متوسط ماه ۱۰) و ۵ بیمار در گروه کنترل (در ماه ۶، ۷، ۸ و ۹/ به‌طور متوسط ماه ۷) بودند. باین حال، تفاوت معنی‌داری از این نظر میان دو گروه وجود نداشت؛ همچنین ۵ بیمار مبتلا به CMV شدند که ۴ بیمار در گروه کنترل (در ماه

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

P value*	گروه کنترل (۲۰ بیمار)		گروه Everolimus (۲۵ بیمار)		وضعیت CMV و BK virus و بروز آن در ماه
	ندارد	دارد	ندارد	دارد	
۰/۵۵	(۸۰ درصد) ۱۶	۴ (۲۰ درصد) in month 4,8, 11	۲۴ (۹۶ درصد)	۱ (۴ درصد) in month 8	CMV
۰/۰۹۷	۱۵ (۰/۷۵)	۵ (۰/۲۵) in month 6,7,8,9	۲۳ (۰/۹۲)	۲ (۸ درصد) in month 9,12	BK

\*تست t مستقل

درباره وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR، تفاوت معنی داری میان دو گروه در هیچ یک از دوره های همان طور که مشاهده می گردد، به استثنای ماه اول ( $P=0.02$ )، زمانی دیده نشد ( $P>0.05$ ) (جدول شماره ۷).

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

GRF (ماه)	گروه	N	میانگین	انحراف معیار	*P-value
discharge	Everolimus	۲۷	۶۸/۶۸	۱۷/۷۵	۰/۴۸
	کنترل	۲۶	۶۴/۷۰	۲۲/۹۴	
GFR Everolimus کنترل	< ۶۰ درصد		< ۶۰ درصد		
	۳۳/۳		۶۶/۶		
	۴۶/۱۵		۵۳/۸۵		
۱	Everolimus	۲۲	۶۹/۱۹	۲۰/۷۶	۰/۰۲
	کنترل	۲۰	۵۶/۱۷	۱۴/۵۰	
۲	Everolimus	۲۲	۶۱/۳۱	۱۹/۱۱	۰/۴۴
	کنترل	۲۰	۵۷/۴۵	۱۵/۵۵	
۳	Everolimus	۲۰	۶۴/۳۰	۲/۶۴	۰/۲۱
	کنترل	۱۷	58/58	۱۵/۱۲	
۴	Everolimus	۲۰	۵۹/۶۵	۱۰/۹۰	۰/۵۴
	کنترل	۱۸	۵۶/۷۲	۱۷/۷۶	
۵	Everolimus	۱۶	۶۳/۰۰	۱۲/۸۳	۰/۳۳
	کنترل	۱۲	۵۶/۵۲	۲۲/۱۵	
۶	Everolimus	۱۵	۵۷/۱۲	۱۵/۳۵	۰/۶۴
	کنترل	۱۸	۵۴/۱۹	۲۰/۲۸	
۱۲	Everolimus	۱۰	۵۲/۶۶	۱۶/۸۱	۰/۸۱
	کنترل	۱۱	۵۴/۶۰	۲۰/۶۹	

\*تست t مستقل



رخ نداد. در ماه دوازدهم، رد پیوند با بیوپسی در ۴ بیمار تأیید گردید که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول شماره ۹).

در ۳۳ بیمار (۶۱/۵ درصد) در پایان ماه ششم و در ۱۶ بیمار در پایان ماه ۱۲ (۶۶/۶ درصد) بیوپسی انجام شد. تفاوت معنی داری میان دو گروه از نظر CNI toxicity یا درصد IF/TA وجود نداشت (جدول‌های شماره ۸ و ۹). در طول شش ماه مطالعه، در هیچ‌یک از بیماران graft loss یا مرگ

جدول شماره ۸. مقایسه نتایج بیوپسی پیوند میان دو گروه پس از شش ماه

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

\* آزمون مجذور کای

جدول شماره ۹. مقایسه نتایج بیوپسی پیوند میان دو گروه پس از دوازده ماه

P value*	گروه کنترل	گروه Everolimus	نتایج بیوپسی	
۱/۰۰	۰	۱	Acute Tubulointerstitial Nephritis	
	۱	۰	Chronic T1 Nephritis	
	۱	۰	TMR+ acute TIN	
	۱	۰	Viral Nephropathy+ acute TIN	
۱/۰۰	۳	۳	۱۰ درصد <	نمره IF/TA
	۲	۲	۱۰-۲۵ درصد	
	۳	۳	۲۵ درصد >	

\* آزمون مجذور کای

ماه اول نداشت؛ همچنین در مدت زمان بستری پس از پیوند و نیز تعداد بستری‌های مجدد در طول دوره مطالعه بین دو گروه تفاوتی مشاهده نگردید و نیز تفاوت معنی داری میان دو گروه از نظر CNI toxicity یا درصد IF/TA دیده نشد. در ۴ بیمار

### بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که در بیماران مطالعه‌شده، وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR تفاوت معنی داری میان دو گروه در فواصل زمانی متفاوت، به‌استثنای

رد پیوند تأییدشده با بیوپسی اتفاق افتاد که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت. نشان و همکاران رژیم de novo everolimus (3mg/day) با کاهش دوز سیکلوسپورین و دوز کامل آن را از نظر شکست پیوند (رد پیوند تأییدشده با بیوپسی، مرگ، از دست دادن پیوند یا پیگیری نکردن بیمار) در فواصل زمانی ۶، ۱۲ و ۳۶ ماه مقایسه و عنوان کردند که رژیم everolimus با دوز کاهش یافته سیکلوسپورین به خوبی تحمل می شود و شکست پیوند کمتر و نیز عملکرد کلیه بهتری در مقایسه با رژیم everolimus با دوز کامل سیکلوسپورین دارد (۱۵).

تدسکو سیلوا و همکاران رژیم de novo everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین را با رژیم مایکوفنولات اسید (MPA) و دوز استاندارد سیکلوسپورین مقایسه کردند و نشان دادند که استفاده از everolimus با کاهش پیش رونده دوز سیکلوسپورین تا ۶۰ درصد در سال اول، همراه با کارایی و عملکرد کلیوی مشابه رژیم MPA و دوز استاندارد سیکلوسپورین همراه بوده است (۲۲). برتونی و همکاران کارایی سیکلوسپورین با دوز پایین و everolimus را با سیکلوسپورین با دوز استاندارد و مایکوفنولات را مقایسه نمودند و گزارش کردند که رژیم everolimus با مایکوفنولات قابل مقایسه است و با بروز کمتر DGF، میزان بقای یک ساله کمی بهتر، بالاتر بودن eGFR و پایین تر بودن فشارخون سیستولی همراه است (۲۱). سبیریک و همکاران کارایی de novo everolimus را در ۸۳۳ بیمار پیوند کلیه de novo طی ۲۴ ماه بررسی و گزارش کردند که everolimus با هدف ۳-۸ ng/mL به همراه کاهش ۶۰ درصد در سیکلوسپورین، با کارایی و عملکرد کلیه مشابه رژیم MPA به همراه دوز استاندارد سیکلوسپورین طی دو سال همراه است. باین حال، عوارض جانبی منجر به قطع دارو در گروه everolimus بیشتر است (۲۴). در نهایت، ویتز که و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۶، راهبردهای سرکوب ایمنی با Everolimus در پیوند کلیه را بررسی نمودند و عنوان کردند که کارآزمایی های بالینی کاهش دوز کارایی سرکوب

ایمنی رژیم Everolimus (با هدف ۳-۸ ng/mL) به همراه کاهش دوز CNI را در مقابل دوز استاندارد CNI به همراه مایکوفنولات اسید (MPA) در بیماران با خطر پایین تا متوسط گزارش نکرده اند. عملکرد کلیه در رژیم Everolimus و کاهش CNI در مقابل MPA و دوز استاندارد CNI بهتر بوده است (۲۰). مطالعه ما نیز در ادامه مطالعات پیشین، کارایی رژیم de novo everolimus را در بیماران پیوند کلیه در کشورمان بررسی کرد و نتیجه نشان داد که کارایی این رژیم با رژیم معمول قابل مقایسه است و می توان از این رژیم در بیمارانی استفاده نمود که به دقت انتخاب شوند.

برخی مطالعات تأثیر رژیم های everolimus را بر میزان بروز عفونت های ویروسی فرصت طلب CMV و BK virus بررسی نموده اند. برنان و همکاران میزان بروز CMV را در استفاده از everolimus در مقابل مایکوفنولات در بیماران پیوند کلیه de novo در سه کارآزمایی بالینی بررسی کردند. داده های مربوط به بروز CMV در ۲۰۰۴ بیمار در سه کارآزمایی بالینی A2309، B201 و B251 به صورت گذشته نگر بررسی شد تا تفاوت میان گروه های everolimus و مایکوفنولات مشخص گردد. Everolimus با دوزهای 5/1 mg/day یا 3 mg/day با دوز استاندارد یا کاهش یافته سیکلوسپورین و مایکوفنولات با دوز استاندارد سیکلوسپورین استفاده شده بود. نتایج نشان داد که بروز عفونت /سندرم و ویرمی در گروه everolimus به ویژه در افرادی که پروفیلاکسی دریافت نمی کنند، کاهش می یابد (۱۲). مطالعه ما نیز در تأیید یافته های مطالعات پیشین نشان داد که میزان بروز CMV در این رژیم درمانی کمتر از درمان روتین است.

موسکارلی و همکاران تأثیر everolimus در ویرمی BK virus در مقایسه با مایکوفنولات اسید در بیماران پیوند کلیه de novo بررسی و عنوان کردند که everolimus باعث کاهش خطر ویرمی BK virus در بیماران پیوند کلیه می شود (۲۸). این یافته نیز در مطالعه ما صدق می کند.

مطالعه ما نشان داد که هیپر تری گلیسریدمی شیوع بیشتری در گروه درمان با de novo everolimus داشت؛ همچنین در گروه درمان با de novo everolimus عوارضی

نظیر DVT و اندوکاردیت نیز اتفاق افتاد که بررسی رابطه این رژیم با این گونه عوارض نیازمند مطالعات با حجم نمونه‌های بالاتر است.

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان عنوان کرد که رژیم درمانی *de novo everolimus* با هدف سطح سرمی 3-8 ng/mL و کاهش دوز سیکلوسپورین به‌اندازه رژیم درمانی معمول با *CNI*ها کارایی دارد. با این حال، عوارض جانبی مخصوص به خود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود، با تکرار پژوهش‌ها در این زمینه با به حداقل رساندن دوز *CNI* و استفاده از مهارکننده‌های *m-TOR*، میزان بروز عفونت و ویروسی بدون افزایش رد پیوند بررسی گردد. البته لازم است پیگیری بیماران حدود 5-3 سال صورت گیرد تا بتوان درباره *PTLD* نظر داد؛ بنابراین، پیشنهاد می‌شود که این مطالعه در چند مرکز با حجم نمونه بیشتر انجام گردد تا بتوان به نتایج شفاف‌تری دست یافت.

### سپاس‌گزاری

نویسندگان مقاله از همکاران مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن کلیه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و نیز گروه داخلی و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان لبافی‌نژاد تشکر می‌کنند که نهایت همکاری را در اجرای این طرح داشتند.

### تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ‌گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

### کد اخلاق

UNRC940401/18

### حمایت مالی

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

### مشارکت نویسندگان

در این مقاله عبارت است از: مفهوم‌سازی: فاطمه پوررضا قلی؛ روش پژوهش و اجرا: نوشین دلیلی و شیوا سموات؛ تحلیل داده‌ها: مریم‌السادات موسوی و رضا اسدزاده؛ نگارش متن: مروارید علی‌نژاد؛ بازبینی: صدرا اشرفی.

## References

1. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2107-18. doi: 10.1681/ASN.2010111160.
2. Dantal J. Everolimus: preventing organ rejection in adult kidney transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 767-78. doi:10.1517/14656566.2012.662955.
3. Gurk-Turner C, Maniatisikul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation* 2012;94:659-68. doi: 10.1097/TP.0b013e31825b411c.
4. Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplant Rev* 2006;20:1-18. doi: 10.1016/j.tre.2005.10.005.
5. Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S, Joergensen J, Meerloo T, Sedrani R, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: synergism with cyclosporine. *Transplantation* 1997;64:32-5. doi: 10.1097/00007890-199707150-00007.
6. Euvrard S, Boissonnat P, Roussoulières A, Kanitakis J, Decullier E, Claudy A, et al. Effect of everolimus on skin cancers in calcineurin inhibitor-treated heart transplant recipients. *Transpl Int* 2010;23(8):855-7. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.01010.x.
7. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-9. doi: 10.1681/ASN.2005090993.
8. Gutiérrez-Dalmau Á, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 1:i11-6. doi: 10.1093/ndt/gfm084.
9. Tarantino G, Capone D. Inhibition of the mTOR pathway: a possible protective role in coronary artery disease. *Ann Med* 2013; 45: 348-56. doi:10.3109/07853890.2013.770333.
10. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:324-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.018.
11. Zeier M, Van Der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? *Transpl Int* 2011;24:30-42. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01140.x.
12. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant* 2011;11:2453-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03674.x.
13. Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, Ouali N, Wolf P, Pouteil-Noble C, et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. *Transplantation* 2008;85:486-90. doi: 10.1097/TP.0b013e318160d3c9.
14. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75. doi: 10.1056/NEJMoa067411.
15. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004;78:1332-40. doi: 10.1097/01.tp.0000140486.97461.49.
16. 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;85:821-6. doi: 10.1097/TP.0b013e318166927b.
17. Langer RM, Hene R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int* 2012;25:592-602. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01465.x.
18. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with Optimized Cyclosporine Dosing in Renal Transplant Recipients: 6-Month Safety and Efficacy Results of Two Randomized Studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00389.x.
19. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, et al. Efficacy and safety of everolimus with low-dose tacrolimus in de novo renal transplant recipients; 12-month randomized study. *Am J Transplant* 2017;17:1358-69. doi: 10.1111/ajt.14090.
20. Witzke O, Sommerer C, Arns W. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy?

- Transplant Rev (Orlando) 2016;30:3-12. doi: 10.1016/j.trre.2015.09.001.
21. Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M. Good outcomes with cyclosporine very low exposure with everolimus high exposure in renal transplant patients. *J Nephrol* 2011;24:613-8. doi: 10.5301/JN.2011.6247.
  22. Tedesco-Silva Jr H, 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;10:1401-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03129.x.
  23. Albano L, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation* 2009;88:69-76. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aa7d87.
  24. Cibrik D, Silva Jr HT, 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;95:933-42. doi: 10.1097/TP.0b013e3182848e03.
  25. Shihab FS, Cibrik D, Chan L, Kim YS, Carmellini M, Walker R, et al. Association of clinical events with verolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. *Clin Transplant* 2013;27:217-26. doi: 10.1111/ctr.12045.
  26. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78:557-65. doi: 10.1097/01.tp.0000128636.70499.6e.
  27. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine an in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2009;88:1194-202. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bb43ec.
  28. Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, Zanazzi M, Di Maria L, Carta P, et al. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2013;27:546-54. doi: 10.1111/ctr.12151.