

Miha Arnol<sup>1</sup>

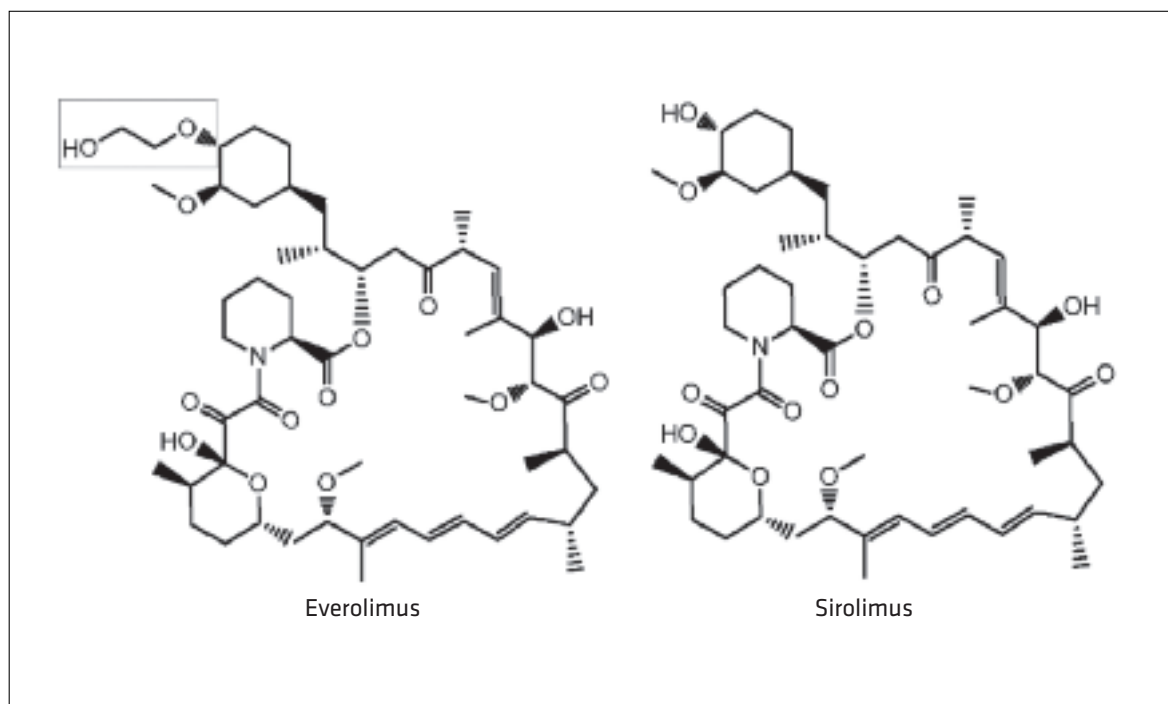
# Sirolimus in everolimus

## PREDSTAVITEV

Sirolimus in everolimus sta imunosupresijski zdravili, ki z zavoro znotrajceličnega encimskega sistema tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin complex*, mTORC) preprečujeta rast, zorenje in delitev limfocitov. Razvili so ju v 90. letih prejšnjega stoletja kot novo vrsto imunosupresijskih zdravil. Sirolimus je bil za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice registriran leta 1999, everolimus pa leta 2004 (Evropa) oz. 2010 (ZDA). Sprva sta se uporabljala v temeljni imunosupresiji po presaditvi ledvice kot zamenjava za zaviralce kalcinevrina, ker naj ne bi bila nefrotoksična. Prednosti zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), pred drugimi imunosupresijskimi zdravili, sta tudi protitumorski učinek ter zavora proliferacije gladkih mišičnih celic krvnih žil, kar morda upočasni kronično zavrnitev. Zgodnje napovedi, da bosta zaviralca mTOR predstavljala enakovredno zamenjavo za zaviralce kalcinevrina v imunosupresijskem zdravljenju po presaditvi čvrstih organov, se niso uresničile. Zaradi številnih neželenih učinkov in pogostejših zavrnitev, je predpisovanje zaviralcev mTOR dokaj omejeno. Kljub temu imata sirolimus in everolimus v določenih okoliščinah pomembno mesto v imunosupresijskem zdravljenju po presaditvi ledvice in drugih čvrstih organov.

Sirolimus (ali rapamicin, zaščiteno ime Rapamune<sup>®</sup>) je fermentacijski produkt bakterije *Streptomyces hygroscopicus*. Bakterijo so prvič našli v vzorcih zemlje na Velikonočnih otokih, ki jih lokalni prebivalci poimenujejo Rapa Nui. Izolirano zdravilo so zato poimenovali rapamicin, ki je bil v sredini 70. let prejšnjega stoletja sprva preučevan kot antimikotik (1). Konec 80. let so bila objavljena prva poročila o imunosupresijskih lastnostih na živalskih modelih, pri katerih je rapamicin podaljšal preživetje po presaditvi srca in ledvice. Ob uporabi visokih odmerkov so se že na živalskih modelih pokazali nevarni neželeni učinki (npr. intersticijski pnevmonitis in vaskulitis s prizadetostjo prebavil), kar je prehodno zaustavilo nadaljnje raziskave pri človeku (2). Šele odkritje takrolimusa, ki ima podobno kemično zgradbo kot sirolimus in pri katerem klinične raziskave pri človeku podobnih neželenih učinkov niso pokazale, je omogočilo nadaljnje klinične raziskave zaviralcev mTOR. Tako so poleg sirolimusa konec 90. let, razvili še everolimus (zaščiteno ime Certican<sup>®</sup>, Zortress<sup>®</sup>, Affinitor<sup>®</sup>), ki ima v primerjavi s sirolimusom podobno kemično zgradbo (slika 5.1) in imunosupresijski učinek, vendar izboljšane farmakokinetične lastnosti (3).

<sup>1</sup> Izr. prof. dr. Miha Arnol, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; miha.arnol@mf.uni-lj.si



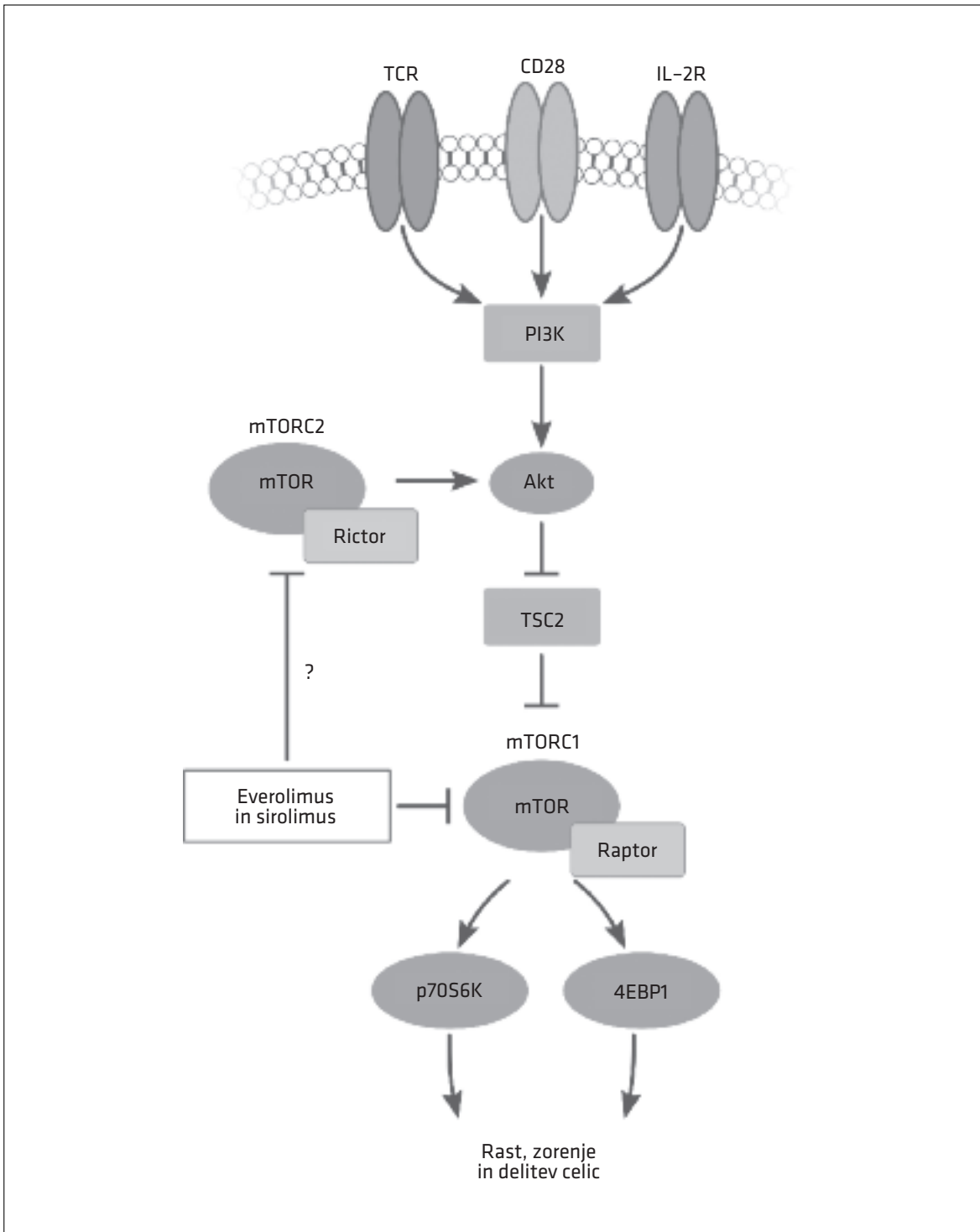
**Slika 5.1.** Kemična zgradba everolimusa in sirolimusa. Everolimus ima na označenem mestu dodano 2-hidroksietilno verigo.

## NAČIN DELOVANJA

Imunosupresijski učinek sirolimusa in everolimusa je posledica zaviranja citoplazemskega mTORC, ki je vpleten v uravnavanje rasti, zorenja in delitve limfocitov ter drugih imunokompetentnih celic (4). mTOR je serinska/treoninska kinaza z molekularno maso 289 kDa. Je ključna sestavina dveh encimskih sistemov, imenovanih mTORC1 in mTORC2. Oba mTORC nadalje aktivirata znotrajcelične signalne molekule – encim kinazo p70S6 in 4E-vezavno beljakovino 1 (angl. *4E-binding protein 1*, 4EBP1), ki na nivoju transkripcije ter translacije uravnavajo izražanje genov za rast in deljenje celic, predvsem limfocitov. Sirolimus in everolimus prevladujoče zavirata mTORC1, medtem ko je mTORC2 odporen na učinke zaviralcev mTOR. Deljenje aktiviranih limfocitov T se ustavi v pozni G1-stopnji celične delitve.

Zaviralca mTOR se po vstopu v celice vežeta na FK506-vezavne beljakovine iz družine imunofilinov (angl. *FK-binding proteins*, FKBP), na katere se veže tudi takrolimus, predvsem na FKBP z molekularno maso 12 kDa (FKBP12). Kompleks sirolimus-FKBP12 ali everolimus-FKBP12 se veže na FKBP12 vezavno domeno mTORC in tako prepreči povezavo med mTOR in kofaktorsko beljakovino Raptor. Posledično se zavre delovanje mTORC1 in od njega odvisne signalne poti, ki uravnavajo celično rast in delitev. Po podatkih novejših raziskav kronična izpostavitve sirolimusu ali everolimusu v manjši meri zavira tudi mTORC2, ki je pomemben za uravnavanje integritete citoskeleta ter s tem celične zgradbe in življenjske dobe limfocitov T in B (5). Poenostavljen način delovanja zaviralcev mTOR po stimulaciji T-celičnega receptorja povzema slika 5.2 (6).

Čeprav sirolimus in everolimus v prvi vrsti preprečujeta delitev aktiviranih limfocitov T, ima zavora mTORC širše učinke na uravnavanje naravne in pridobljene imunosti. Verjetno je učinek zaviralcev mTOR različen za posamezne podvrste limfocitov. Novejše raziskave kažejo, da se ob zdravljenju z zaviralci mTOR poveča delež CD (angl. *cluster of differentiation*) 4+ regulatornih limfocitov T, kar lahko spodbuja periferno imunsko toleranco na presajeni organ (6). Poleg tega zavirajo dozorevanje limfocitov B in zmanjšujejo imunsko sposobnost antigen predstavitevni dendritičnih celic, kar zmanjša stimulacijo limfocitov T. Po drugi strani pa zavora mTORC paradokso spodbuja nastanek drugih podvrst limfocitov T, npr. dolgoživih spominskih limfocitov T, kar dolgoročno lahko vodi v kronično zavrnitev (7).



**Slika 5.2.** Encimski sistem tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin complex*, mTORC) in mehanizem delovanja zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR). Prepoznavna antigena preko T-celičnega receptorja (TCR) in kostimulacijskega signala (CD28 (angl. *cluster of differentiation*)) ali vezava interleukina 2 (IL-2) na receptorje za interleukin 2 (IL-2R) na limfocitih T vodi do aktivacije znotrajceličnih encimskih sistemov. Fosfoinozimid 3-kinaza (angl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K) aktivira regulatorni encim Akt, ki zavira encimski sistem tuberozne skleroze 2 (angl. *tuberous sclerosis complex 2*, TSC2). Zavora TSC2 omogoči povezavo mTOR z beljakovino Raptor (angl. *regulatory-associated protein of mammalian target of rapamycin*) in nastanek aktivne oblike mTORC1. Z nadaljnjo fosforilacijo regulatornih kinaz (p70S6K in 4E-vezavno beljakovino 1 (angl. *4E-binding protein 1*, 4EBP1)) se poveča transkripcija in translacija genov, ki spodbujajo rast, zorenje in delitev limfocitov T. Zaviralca mTOR, sirolimus in everolimus, preko vezave z FK506-vezavnimi beljakovinami iz družine imunofilinov (angl. *FK-binding proteins*, FKBP), predvsem na FKBP z molekularno maso 12 kDa (FKBP12), zavirata mTORC1 (in morda tudi mTORC2) in tako preprečujeta delitev limfocitov T (6). Rictor – na rapamicin neobčutljivi spremljevalec tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin*).

## FARMAKOKINETIKA

### Način dajanja in biološka uporabnost

Sirolimus in everolimus se dajeta samo peroralno. Razpoložljiva sta v obliki tablet, sirolimus pa je dostopen tudi kot peroralna raztopina. V črevesju se hitro absorbirata, vendar je biološka uporabnost majhna in znaša približno 25 %.

### Porazdelitev, presnova in izločanje

Po absorpciji iz prebavil se sirolimus veže na eritrocite, manj kot 5 % zdravila ostane prostega v plazmi. Največjo koncentracijo v krvi doseže eno do dve uri po absorpciji. Izpostavljenost zdravilu je sorazmerna z odmerkom zdravila, vendar je koeficient variabilnosti med bolniki in pri posameznem bolniku velik (52 % oz. 26 %) (8). Razpolovni čas sirolimusa je dolg in znaša približno 60 ur. Everolimus je v primerjavi s sirolimusom bolje topen v vodnih raztopinah, zato ima nekoliko večjo biološko uporabnost, največjo koncentracijo v krvi doseže znotraj dveh ur po absorpciji. Njegov razpolovni čas je krajši in znaša 16–19 ur (9).

Sirolimus in everolimus se presnavljata v jetrih in črevesni sluznici z encimskim sistemom citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP), predvsem s CYP3A4, v manjši meri s CYP3A5 in CYP2C8 (8, 9). Polimorfizem CYP3A encimskih sistemov je pogost. Bolniki z redkimi genotipi potrebujejo večje odmerke sirolimusa ali everolimusa, da dosežejo ustrezne koncentracije zdravila v krvi.

### Prilagajanje odmerka

Sirolimus in everolimus sta zdravili z ozkim terapevtskim oknom, zato je potrebno spremljati koncentracijo zdravila v krvi. Tako pri sirolimusu kot everolimusu je izpostavljenost zdravilu (površina pod koncentracijsko krivuljo) dobro povezana z največjo koncentracijo zdravila v krvi in koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju ravnovesja (angl. *trough concentration*). V klinični praksi običajno določamo koncentracijo zdravila pred naslednjim predvidenim odmerkom. Na razpolago sta dve metodi: kromatografska in imunokemična. Tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC), sklopljena z ultravijolično ali masno spektrometrijo, je zlati standard, vendar zahteva drago opremo in za vsakodnevno delo ni primerna. Pri nas za merjenje koncentracije sirolimusa ali everolimusa uporabljamo imunokemični test z mikrodenci, ki so prekriti s protitelesi proti zaviralcu mTOR. Test je hiter in poceni, vendar lahko preceni koncentracijo zdravila v krvi zaradi navzkrižne reaktivnosti s presnovki zdravila v krvi (10).

Pri vzdrževalnem imunosupresivnem zdravljenju po presaditvi ledvice je običajni odmerek sirolimusa 2 mg enkrat dnevno, odmerek everolimusa pa 0,75 mg dvakrat dnevno. Pri bolnikih, ki prejema jo sirolimus oz. everolimus neposredno po presaditvi ledvice, je priporočeni začetni odmerek sirolimusa 15 mg tik pred presaditvijo in nato 5 mg enkrat dnevno. Priporočeni začetni odmerek everolimusa je 0,75 mg dvakrat dnevno pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom ali 1,5 mg dvakrat dnevno pri sočasnem zdravljenju s takrolimusom. Obremenilnega odmerka everolimusa neposredno pred presaditvijo ne dajemo. Nadaljnje odmerjanje sirolimusa in everolimusa pri bolnikih s presajeno ledvico prilagajamo tako, da je koncentracija zdravila v krvi pred naslednjim odmerkom 3–8 ng/ml. Odmerka pri ledvični okvari ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter odmerek zmanjšamo za 33–50 %. Sirolimus in everolimus se s hemodializo ne odstranjujeta.

### Interakcije

Zdravila, ki se presnavljajo preko CYP3A4 encimskega sistema, lahko pomembno vplivajo na presnovo zaviralcev mTOR (11, 12). Med temi sta pomembna oba zaviralca kalcinevrina, ciklosporin in takrolimus. Sočasno zdravljenje s ciklosporinom zveča koncentracijo sirolimusa oz. everolimusa in recipročno tudi ciklosporina, zato je potrebno odmerek ciklosporina zmanjšati. Pri sočasnem zdravljenju s sirolimusom in ciklosporinom se priporoča, da bolniki vzamejo predvideni odmerek sirolimusa približno štiri ure po jutranjem odmerku ciklosporina in da zdravili jemljejo redno s hrano ali na tešče ob isti uri. Nasprotno pa sočasno zdravljenje z zaviralci mTOR in takrolimusom zniža koncentracijo takroli-

musa. Zato se neposredno po presaditvi ledvice priporoča večji začetni odmerek sirolimusa oz. everolimusa kot pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom. Bolniki lahko jemljejo sirolimus oz. everolimus in takrolimus sočasno. Zdravili lahko zaužijejo s hrano ali na tešče, vendar vedno na enak način in ob isti uri.

Podobno kot takrolimus zaviralca mTOR zvišujeta izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je v primeru ukinitve ciklosporina in uvedbe sirolimusa ali everolimusa potrebno prilagoditi odmerek mikofenolat mofetila. Zdravljenje z zaviralci mTOR v manjši meri zmanjša koncentracijo glukokortikoidov, vendar v klinični praksi odmerka glukokortikoidov ne spreminjamo. To dejstvo je potrebno upoštevati, kadar zaviralce mTOR predpišemo namesto zaviralcev kalcinevrina (npr. zaradi nefrotoksičnosti) ali kadar želimo zmanjšati imunosupresijo (npr. zaradi okužb, malignih bolezni), saj zvečana ali zmanjšana izpostavljenost drugim imunosupresivom lahko povzroči večjo toksičnost, po drugi strani pa kronično zavrnitev.

Druga zdravila, ki se presnavljajo z encimskim sistemom CYP3A4 in lahko pomembno vplivajo na koncentracijo zaviralcev mTOR, so antimikotiki iz skupine azolov (predvsem flukonazol) ter azitromicin. Pomembna je tudi interakcija z zaviralci 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (angl. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A*, HMG-CoA) reduktaze (statini), zato je potrebno največje dovoljene odmerke posameznih statinov ustrezno zmanjšati.

## Nosečnost in dojenje

Reprodukcijske raziskave na živalih so pokazale, da so zaviralci mTOR toksični za zarodek in plod (opisana je bila večja umrljivost, manjša porodna teža, motnje v zakostenitvi skeleta). Teratogenosti niso dokazali. Kontroliranih raziskav pri nosečnicah ni. Pri zdravljenju z zaviralci mTOR je zato potrebna uporaba ustrezne kontracepcije. Ženske, ki načrtujejo nosečnost, morajo sirolimus oz. everolimus ukiniti vsaj 12 tednov pred načrtovano zanositvijo. Zaradi neugodnega vpliva na spermatogenezo se priporoča ukinitve sirolimusa oz. everolimusa tudi pri moških, ki načrtujejo družino. Izločanje zaviralcev mTOR v mleko pri človeku ni raziskano. V sledovih so jih zasledili v mleku podgan. Pri zdravljenju z zaviralci mTOR se zato dojenje odsvetuje.

## NEŽELENI UČINKI

Večino neželenih učinkov zaviralcev mTOR so razkrile klinične raziskave pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so bolniki v raziskovalni skupini kot temeljno imunosupresivno zdravilo prejeli sirolimus, bolniki v kontrolni skupini pa zaviralec kalcinevrina (13–15). Čeprav so neželeni učinki zaviralcev mTOR številni, za razliko od zaviralcev kalcinevrina, nimajo podobnih nefro- ali nevrotoksičnih učinkov in ne povzročajo arterijske hipertenzije. Najpogostejše neželene učinke zaviralcev mTOR povzema tabela 5.1. V nadaljnjem besedilu so izpostavljeni najpomembnejši neželeni učinki sirolimusa in everolimusa.

### Dislipidemija

Eden najpogostejših neželenih presnovnih učinkov zaviralcev mTOR pri dolgotrajnem zdravljenju, je dislipidemija. Približno dve tretjini bolnikov razvije hipertrigliceridemijo, polovica pa hiperholesterolemijo (13, 14). Večina bolnikov zato potrebuje zdravljenje s statini, s katerimi praviloma uspešno znižamo koncentracijo maščob v krvi. Morebiten škodljivi učinek dislipidemije na srčno-žilni sistem ni jasen, saj zaviralci mTOR zmanjšujejo okvaro endotelija in zavirajo proliferacijo gladkih mišičnih celic krvnih žil. Pri bolnikih po presaditvi srca je zdravljenje z everolimusom upočasnilo razvoj kronične žilne okvare in zavrnitve presajenega organa (16).

### Anemija, trombocitopenija in levkopenija

Zavora kostnega mozga je pogosta pri zdravljenju z zaviralci mTOR in je odvisna od odmerka zdravila. Sprva je v bila v kliničnih raziskavah izpostavljena predvsem trombocitopenija, vendar je pri večini

bolnikov po presaditvi ledvice klinično bolj problematična anemija (17). Poleg zavore kostnega mozga, sirolimus in everolimus verjetno neposredno vplivata na homeostazo železa. Predvsem v zgodnjem obdobju po presaditvi bolniki potrebujejo zdravljenje z zdravili, ki spodbujajo eritropoezo. Levkopenija je običajno blaga in prehodne narave. Zaradi hematoloških neželenih učinkov zdravljenja z zaviralci mTOR običajno ni potrebno prekiniti, praviloma pomaga zmanjšanje odmerka zdravila.

### **Upočasnjeno celjenje ran**

Raziskave pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce mTOR neposredno po presaditvi ledvice, so pokazaleupočasnjeno celjenje operativnih ran z večjo pogostostjo okužb rane, pooperativnih kil in tekočinskih kolekcij v okolici presadka, predvsem limfokel (18). Pogostost zapletov je v veliki meri odvisna od izkušenj kirurga oz. njegove natančnosti pri podvezovanju limfatičnih žil in zapiranju operativne rane. Celjenje žilnih anastomoz ni moteno, lahko pa jeupočasnjeno celjenje na novo všitega sečevoda v sečni mehur. Moteno celjenje ran je verjetno posledicaupočasnjena nastajanja ter zorenja fibroblastov, zaradi zmanjšane tvorbe fibroblastnega rastnega dejavnika, in slabše neovaskularizacije, zaradi zmanjšane tvorbe endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Problem celjenja ran je danes manjši, ker se pri sodobnih režimih imunosupresivnega zdravljenja uporabljajo manjši odmerki oz. so ciljne koncentracije zaviralcev mTOR nižje kot v preteklosti.

### **Periferni edemi**

Razvoj perifernih edemov je pogost neželeni učinek zdravljenja z zaviralci mTOR. Najpogosteje se razvijejo vtisljivi edemi spodnjih okončin (včasih le enostransko). Redkeje se pojavi angioedem očesnih vek, ustnic in jezika, zlasti pri sočasnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) (19). Zaradi zapore zgornjih dihal je lahko ogroženo bolnikovo življenje. Angioedem izzveni po ukinitvi zaviralca mTOR.

### **Vnetje in razjede ustne sluznice**

Vnetje sluznice ustne votline (mukozitis) je pogost zaplet zdravljenja z zaviralci mTOR (17). Občajno se pojavijo številne manjše in boleče razjede (afte) po sluznici dlesni in lic. Njihov nastanek je povezan z višjimi koncentracijami zdravila v zgodnjem obdobju po presaditvi ali v času prevedbe z zaviralcev kalcinevrina na sirolimus oz. everolimus. Pri večini bolnikov vnetje izzveni po zmanjšanju odmerka zdravila in vzdrževanju koncentracije bližje spodnji meji ciljnega območja.

### **Hemolitično-uremični sindrom in proteinurija**

Glavni namen uvedbe imunosupresivnega zdravljenja z zaviralci mTOR je bil zmanjšati nefrotoksičnost, ki je pomemben neželeni učinek zdravljenja z zaviralci kalcinevrina (poglavje Zaviralci kalcinevrina). Čeprav sirolimus in everolimus ne povzročata akutne okvare ledvičnega delovanja ali kroničnih patohistoloških sprememb ledvičnega parenhima, ki so značilne za ciklosporin ali takrolimus, imata zaviralca mTOR tudi neželene učinke na ledvice. Prvi je hemolitično-uremični sindrom (HUS), ki predstavlja redko obliko trombotične mikroangiopatije zaradi zdravil. Sprva je bil opisan pri bolnikih, ki so v temeljni imunosupresiji prejeli ciklosporin in sirolimus in so zato sklepali, da je posledica sočasnega jemanja zaviralca kalcinevrina. Kasneje so ga opisali tudi pri bolnikih, ki so v temeljni imunosupresiji prejeli samo sirolimus ali everolimus (20, 21). Ledvična okvara v sklopu HUS se lahko razvije tudi pri prejemnikih drugih solidnih organov, ki v temeljni imunosupresiji prejemajo zaviralec mTOR.

Pogost neželeni učinek zdravljenja z zaviralci mTOR je proteinurija. Sprva so jo opisali pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so jim zaradi suma na nefrotoksičnost zaviralcev kalcinevrina uvedli sirolimus ali everolimus (15, 22). Cilj je bil upočasniti napredovanje kronične okvare presadka in izboljšati njegovo delovanje. Večina bolnikov je imela proteinurijo že pred prevedbo na sirolimus ali everolimus, ki se je po prevedbi stopnjevala. Patofiziološki mehanizem ni dokončno pojasnjen. Pogosteje se razvije ali stopnjuje pri bolnikih z že razvito kronično okvaro in zmanjšanim delovanjem presajene ledvice. Po eni od hipotez zaviralca mTOR preprečujeta nastajanje VEGF in nefrina, ki sta pomembna za

vzdrževanje strukture in delovanja glomerulnih epitelnih celic – podocitov (23). V višjih koncentracijah sta toksična tudi za tubulne epitelne celice.

## Pnevmonitis

Eden najresnejših neželenih učinkov zaviralcev mTOR je intersticijski pnevmonitis, ki lahko vodi do dihalne odpovedi (24). Incidenca v literaturi ni natančno opisana, vendar gre za redek neželeni učinek (verjetno < 1 % zdravljenih bolnikov). Pojavi se lahko kadar koli v času zdravljenja. Klinično se kaže kot napredujoča dispneja, suh kašelj, utrujenost in zvišana temperatura. RTG pljuč pokaže obojestranske intersticijske zgostitve, testi pljučne funkcije pa restriktivno motnjo ventilacije. Etiologija pnevmonitisa ni pojasnjena. Najpogosteje so ga opisovali pri bolnikih s presajeno ledvico, ki so jim ukinili zaviralec kalcinevrina in jih prevedli na sirolimus. Po prevedbi je imela večina tudi visoke koncentracije zdravila v krvi. Smrtnost je bila do 12 %, vendar se je pri zgodnji prepoznavi bolezni klinično stanje hitro izboljšalo z ukinitvijo zdravila.

**Tabela 5.1.** Neželeni učinki zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) in njihova pogostost (13–15). HUS – hemolitično-uremični sindrom.

Neželeni učinek	Pogostost	
Presnovni	hipertrigliceridemija	63 %
	hiperholesterolemija	54 %
	hipokaliemija	27 %
	zvišani jetrni encimi	20 %
	motena toleranca za glukozo	17 %
	hipofosfatemija	15 %
	hiperurikemija	3 %
	od inzulina odvisna sladkorna bolezen	2 %
Hematološki	trombocitopenija	41 %
	anemija	40 %
	levkopenija	33 %
Okužbe <sup>a</sup>	pielonefritis/okužbe sečil	42 %
	okužbe z virusom herpes simpleks	20 %
	pljučnica/okužbe dihal	16 %
	ustna kandidiaza	10 %
	okužba z virusom citomegalije	10 %
	sepsa	10 %
	okužbe ran	7 %
	okužba z virusom herpes zoster	1 %
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pljučnica	<< 1 %
Okvara ledvic	proteinurija <sup>b</sup>	25 %
	HUS	< 1 %
Drugi	periferni edemi	58 %
	driska	38 %
	mukozitis	33 %
	izpuščaj, akne	30 %
	bolečine v sklepih	20 %
	mišični tremor	4 %
	intersticijski pnevmonitis	< 1 %

<sup>a</sup> Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec mTOR sočasno z drugimi imunosupresivi.

<sup>b</sup> Pri bolnikih, ki so jih prevedli na zaviralec mTOR med vzdrževalnim zdravljenjem in so imeli zmanjšano ledvično delovanje (ocenjena glomerulna filtracija < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## **INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE**

### **Preprečevanje zavrnitve presajene ledvice**

Zaviralci mTOR in zaviralci kalcinevrina imajo sinergistični imunosupresivni učinek, saj zavirajo signalne poti ter aktivacijo in delitev limfocitov T na različnih stopnjah. Zato so v prvotnih raziskavah zaviralce mTOR in zaviralce kalcinevrina predpisovali skupaj z namenom povečanja učinkovitosti imunosupresije in zmanjšanja neželenih učinkov ene oz. druge skupine zdravil. Klinične raziskave so kmalu pokazale, da sočasno zdravljenje s sirolimusom in ciklosporinom v polnih odmerkih poveča nefrotoksičnost zaviralca kalcinevrina (25). Prvotno so zaviralce mTOR predpisovali samo s ciklosporinom, ker sirolimus oz. everolimus in takrolimus v celicah tekmujeta za isto vezavno beljakovino (FKBP12). Teoretično to lahko zmanjša imunosupresivni učinek enega ali drugega zdravila, vendar so farmakološke raziskave na celičnih kulturah pokazale, da zaradi obilice citoplazemskega receptorja FKBP12 inhibicijska kompeticija med zaviralcem mTOR in takrolimusom za isti receptor ni verjetna (26). Zaviralec mTOR in takrolimus se zato lahko predpisujeta skupaj.

Zaviralci mTOR se uporabljajo v transplantacijski medicini za preprečevanje zavrnitve presajenega organa. Vloga sirolimusa in everolimusa je najboljše raziskana pri bolnikih s presajeno ledvico. Uporabljata se lahko neposredno po presaditvi kot temeljno imunosupresivno zdravilo brez zaviralca kalcinevrina ali skupaj z nižanim odmerkom zaviralca kalcinevrina. Zaviralec mTOR lahko predpišemo tudi v kasnejšem obdobju po presaditvi, v fazi vzdrževalnega zdravljenja, kot dodatek zaviralcu kalcinevrina za izboljšanje učinkovitosti imunosupresije ali kot zamenjavo za zaviralec kalcinevrina za zmanjšanje nefrotoksičnosti ali drugih neželenih učinkov zaviralcev kalcinevrina.

### **Zdravljenje z zaviralcem mTOR brez zaviralca kalcinevrina po presaditvi ledvice**

Vlogo zaviralcev mTOR kot zamenjavo za zaviralec kalcinevrina neposredno po presaditvi ledvice so preučevale številne klinične raziskave. Prvi sistematični pregled randomiziranih raziskav (objavljenih do leta 2005), v katerih so uporabljali sirolimus ali everolimus skupaj z mikofenolat mofetilom in glukokortikoidi, je pokazal, da so imeli bolniki, zdravljeni z zaviralcem mTOR, eno leto po presaditvi boljše ledvično delovanje z nižjimi serumskimi koncentracijami kreatinina kot bolniki, zdravljeni s ciklosporinom (27). Po drugi strani so imeli bolniki, ki so prejeli zaviralec mTOR, nekoliko več akutnih zavrnitev v primerjavi z bolniki, ki so v temeljni imunosupresiji prejeli ciklosporin. Vendar razlike v tveganju za akutno zavrnitev niso bile statistično značilne.

Za razliko od prvih objav, sta dve novejši večcentrični randomizirani raziskavi pri bolnikih s presajeno ledvico pokazali, da je začetno imunosupresijsko zdravljenje s sirolimusom (skupaj z mikofenolat mofetilom) verjetno manj učinkovito kot zdravljenje z zaviralcem kalcinevrina (takrolimusom) (28, 29). V raziskavi ORION je bila v skupini bolnikov, ki je neposredno po presaditvi prejela sirolimus brez zaviralca kalcinevrina, incidenca akutne zavrnitve 32,3 % v primerjavi z 12,3 % pri bolnikih, ki so od začetka prejeli takrolimus (28). Eno leto po presaditvi ni bilo pomembnih razlik v ledvičnem delovanju ali preživetju presajenih ledvic. Raziskava SYMPHONY je do danes največja randomizirana večcentrična raziskava, v kateri so pri 1.645 bolnikih s presajeno ledvico primerjali štiri režime imunosupresivnega zdravljenja – standardni in nizek odmerek ciklosporina, nizek odmerek takrolimusa ter nizek odmerek sirolimusa (skupaj z mikofenolat mofetilom in glukokortikoidom) (29). V skupini bolnikov, ki so prejeli sirolimus, je bila incidenca akutne zavrnitve večja kot pri bolnikih, ki so prejeli nizek odmerek takrolimusa (32,3 % v primerjavi z 11,3 %). Poleg tega so imeli bolniki, zdravljeni s sirolimusom, eno leto po presaditvi slabše ledvično delovanje in preživetje presadka v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z zaviralcem kalcinevrina (91,7 % v primerjavi z 96,4 %). Zaradi pogostih neželenih učinkov so pri skoraj 50 % bolnikov zdravljenje s sirolimusom predčasno prekinili.

Na osnovi rezultatov novejših raziskav pri nas zaviralcev mTOR brez zaviralca kalcinevrina neposredno po presaditvi ledvice ne predpisujemo.



### Zdravljenje z zaviralcem mTOR in zaviralcem kalcinevrina po presaditvi ledvice

Zaradi sinergističnega učinka zaviralcev mTOR in zaviralcev kalcinevrina so v prvih kliničnih raziskavah pri bolnikih s presajeno ledvico preučevali učinkovitost in varnost sočasnega zdravljenja s stalnim odmerkom sirolimusa (2 ali 5 mg dnevno) in ciklosporinom, katerega odmerjanje so prilagajali koncentraciji v krvi (17, 30). Pri sočasnem zdravljenju z zaviralcem mTOR in zaviralcem kalcinevrina je bila incidenca akutnih zavrnitev manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli le zaviralec kalcinevrina in azatioprin ali pa zaviralec kalcinevrina in placebo. Vendar so omenjene raziskave razkrile številne neželene učinke zaviralcev mTOR (tabela 5.1) in nekoliko presenetljivo slabše ledvično delovanje eno leto po presaditvi pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zaviralec mTOR in zaviralec kalcinevrina. Tudi kasnejše raziskave, ki so preučevale sočasno imunosupresijsko zdravljenje z everolimusom in ciklosporinom, sirolimusom in takrolimusom ter everolimusom in takrolimusom, so pokazale podobno imunološko učinkovitost, vendar brez pričakovanega izboljšanja ledvičnega delovanja v primerjavi z režimom imunosupresije, ki temelji na zaviralcu kalcinevrina z dodatkom mikofenolat mofetila in glukokortikoida (31–33). Pri večini raziskav je bilo potrebno pri tretjini bolnikov, v prvem letu po presaditvi, zaviralec mTOR ukiniti. Številni neželeni učinki in nefrotoksičnost so bili verjetno posledica uporabe stalnega odmerka zaviralca mTOR (ne glede na koncentracijo v krvi) ter previsokih odmerkov zaviralcev kalcinevrina. Farmakološke analize so pokazale, da je za doseganje enakega imunosupresijskega učinka oz. za preprečevanje nefrotoksičnosti, pri sočasnem zdravljenju s sirolimusom potrebno znižati odmerek ciklosporina na polovico oz. da sočasno zdravljenje s ciklosporinom omogoča uporabo do petkrat nižjih odmerkov sirolimusa (34).

Uporaba zaviralcev mTOR neposredno po presaditvi ledvice (z ali brez zaviralca kalcinevrina) torej ni prinesla pričakovane prednosti pred uveljavljeno imunosupresijo, ki temelji na zaviralcu kalcinevrina. Zadnja mednarodna priporočila za vodenje bolnikov s presajeno ledvico KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) iz leta 2009 zato ne priporočajo predpisovanja zaviralcev mTOR neposredno po presaditvi ledvice predvsem zaradi večje nefrotoksičnosti (ob sočasni uporabi z zaviralci kalcinevrina) in večjega tveganja za zavrnitev (pri predpisovanju brez zaviralca kalcinevrina) (35). Zaradi neoptimalnega sočasnega odmerjanja zaviralcev mTOR in zaviralcev kalcinevrina v preteklih raziskavah danes potekajo velike randomizirane večcentrične raziskave, ki želijo preučiti najboljši način sočasne uporabe zaviralca mTOR in zaviralca kalcinevrina za doseganje večje učinkovitosti (nizke incidence zavrnitve) ter čim manjše nefrotoksičnosti (boljšega ledvičnega delovanja). Ena od teh je raziskava TRANSFORM, ki bo pri več kot 2.000 bolnikih primerjala imunosupresijsko zdravljenje z everolimusom (ciljna koncentracija 3–8 ng/ml) in znižanim odmerkom zaviralca kalcinevrina ter standardno imunosupresijo z običajnim odmerkom zaviralca kalcinevrina in mikofenolat mofetilom (36). V omenjeni raziskavi od leta 2015 sodeluje tudi Center za transplantacijo ledvic Kliničnega oddelka za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Namen je pridobiti izkušnje pri sočasnem zdravljenju z zaviralcem mTOR in zaviralcem kalcinevrina neposredno po presaditvi ledvice, ki jih do sedaj nismo imeli.

### Uvedba zaviralca mTOR v vzdrževalnem obdobju po presaditvi ledvice

Sirolimus ali everolimus se danes najpogosteje uporabljata v vzdrževalni fazi imunosupresijskega zdravljenja kot zamenjava za ciklosporin ali takrolimus z namenom izboljšati delovanje presajene ledvice. Najprimernejši čas prevedbe z zaviralca kalcinevrina na zaviralec mTOR ni jasen. Zdi se, da je najbolj ustrezna prevedba v zgodnjem obdobju (tri do šest mesecev) po presaditvi. V tem primeru kronične spremembe parenhima presajene ledvice še niso obsežne, zato po prevedbi na zaviralec mTOR lahko pričakujemo izboljšanje ledvičnega delovanja (37). To je potrdila do danes največja randomizirana raziskava ZEUS, ki je preučevala zgodnjo prevedbo (približno 4,5 mesece po presaditvi) iz ciklosporina na everolimus (38). Bolniki, ki so jih prevedli na everolimus, so imeli eno leto po presaditvi boljše ledvično delovanje v primerjavi z bolniki, ki so še naprej prejeli ciklosporin (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) = 72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v primerjavi z 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Prevedba na everolimus je bila povezana z večjo incidenco akutnih zavrnitev (10 % v primerjavi s 3%), vendar so bile zavrnitve blage in niso

imele dolgoročnih posledic za ledvično delovanje. Kasnejša prevedba na zaviralec mTOR (več kot šest mesecev po presaditvi) je pogosteje povezana s pomembnimi neželenimi učinki, predvsem pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (oGF < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (39). V času prevedbe se pri približno polovici bolnikov razvijejo razjede sluznice ustne votline, periferni edemi ali kožni izpuščaji z aknami. Poleg tega se pri bolnikih z že zmanjšanim ledvičnim delovanjem po prevedbi na zaviralec mTOR ledvično delovanje praviloma ne izboljša, pogosto pa se razvije ali stopnjuje proteinurija.

Uvedba zaviralca mTOR v vzdrževalnem obdobju po presaditvi ledvice je primerna tudi za bolnike s pomembnimi neželenimi učinki zaviralcev kalcinevrina, kot so nevrotoksičnost, razvoj sladkorne bolezni, z zaviralcem kalcinevrina povzročen HUS ali maligne bolezni. To so tudi najpogostejše indikacije za uporabo zaviralcev mTOR pri nas. V našem centru uporabljamo everolimus, podobno kot v večini drugih transplantacijskih centrov v Evropi. V ZDA pogosteje predpisujejo sirolimus, verjetno zaradi preteklih izkušenj, saj je bil everolimus za preprečevanje zavrnitve registriran šele leta 2010. Pri nas everolimus predpisujemo kot zamenjavo za zaviralec kalcinevrina ali sočasno z nižanim odmerkom zaviralca kalcinevrina. Običajni začetni odmerek je 0,75 mg dvakrat dnevno. Nadaljnje odmerjanje prilagajamo tako, da je koncentracija zdravila v krvi pred naslednjim odmerkom 3–8 ng/ml (Podpoglavje Farmakokinetika, Prilaganje odmerka).

## **Druge indikacije**

### **Autosomno dominantna policistična bolezen ledvic**

Autosomno dominantna policistična bolezen ledvic je dedna bolezen, ki je pogost vzrok končne ledvične odpovedi pri odraslih. Pri večini bolnikov je posledica mutacije gena, ki nosi zapis za membransko beljakovino policistin. Okvara policistina povzroči nekontrolirano delitev tubulnih epitelnih celic, ki izločajo tekočino v ledvične tubule. Ugotovili so, da je pri tej bolezni v večji meri aktiviran mTORC, ki spodbuja delitev tubulnih celic in nastanek ledvičnih cist. Zaviralce mTOR so zato uporabljali v kliničnih raziskavah s ciljem zmanjšati rast cist in upočasniti slabšanje ledvičnega delovanja (40). Čeprav je zdravljenje z everolimusom v odmerku 5 mg dnevno upočasnilo rast ledvičnih cist, po dveh letih spremljanja ni prišlo do pomembne upočasnitve slabšanja ledvičnega delovanja. Zato zaviralcev mTOR pri zdravljenju policistične bolezni ledvic zaenkrat ne uporabljamo.

### **Tuberozna skleroza**

Tuberozna skleroza je redka dedna bolezen. Nastane zaradi mutacije genov, ki nosijo zapis za regulatorne beljakovine, ki so vključene v mTORC (encimski sistem tuberozne skleroze (angl. *tuberous sclerosis complex*, TSC)) (slika 5.2). Posledica je moteno uravnavanje celične delitve, rasti in diferenciacije. Klinična slika bolezni je različna, pri večini bolnikov nastanejo benigni hamartomi v različnih organih. Glavna razloga zbolewnosti in umrljivosti sta prizadetost osrednjega živčevja (kortikalni tuberozomi, gigantocelični astrocitomi, epilepsija) in ledvic (angiomiolipomi in ledvične ciste) (41). V ledvicah najpogosteje nastanejo angiomiolipomi (pri 80 % bolnikov so obojestranski), ki se s starostjo povečujejo in lahko povzročijo nevarne retroperitonealne krvavitve. Zaradi infiltracije tumorske mase redko pride do ledvične odpovedi. Policistično obolenje ledvic, ki vodi v končno ledvično odpoved, ima 2–3 % bolnikov. Klinične raziskave so pokazale, da zdravljenje z everolimusom upočasnjuje rast angiomiolipomov (42). Za zdravljenje se odločamo pri bolnikih z velikimi ali hitro rastočimi angiomiolipomi, pri katerih obstaja nevarnost krvavitve. Priporočeni začetni odmerek everolimusa je 10 mg dnevno in se prilagaja glede na neželene učinke.

### **Ledvični rak**

V zadnjem desetletju so se zaviralci mTOR uveljavili tudi pri zdravljenju adenokarcinoma ledvic. Njihovo mesto je predvsem pri zdravljenju napredovale bolezni, kadar zdravljenje z drugimi tarčnimi zdravili (predvsem zaviralci VEGF, kot sta sunitinib ali sorafenib) ni uspešno (43). Za to indikacijo se uporablja predvsem everolimus v odmerku 10 mg dnevno. Razvili so tudi nove zaviralce mTOR. Eden takšnih je temsirolimus, ki je registriran za bolnike z napredovalim ledvičnim rakom in se daje intravensko.

## POSEBNOSTI

### Maligne bolezni

Signalna pot fosfoinozidid 3-kinaze (angl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K) – Akt – mTOR (slika 5.2) je pogosto aktivirana v rakavih celicah in spodbuja njihovo delitev. Poveča se tvorba rastnih dejavnikov, predvsem VEGF. Ta spodbuja angiogenezo, ki je ključna za nadaljnjo rast in zasevanje tumorjev. Glede na osrednjo vlogo mTORC pri uravnavanju delitve in rasti rakavih celic, so v zadnjem desetletju zaviralci mTOR postali pomembna nova vrsta protitumorskih zdravil (44). Kljub imunosupresijskemu delovanju pri bolnikih z rakom prevlada ugoden protitumorski učinek. Danes so zaviralci mTOR registrirani za zdravljenje napredovalega ledvičnega raka, nekaterih oblik možganskih tumorjev (kot je subependimalni velikocelični astrocitom), raka dojke in nevroendokrinih tumorjev. Učinek zaviralcev mTOR preizkušajo tudi pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke, želodca, trebušne slinavke ter prostate.

Ker imajo bolniki po presaditvi ledvice večje tveganje za razvoj malignih bolezni, predvsem neme-lanomskih kožnih rakov in limfoproliferativnih bolezni, je ena od pomembnih indikacij za predpisovanje zaviralcev mTOR preprečevanje razvoja, napredovanja ali ponovitve malignih bolezni. Tako epidemiološke kot prospektivne raziskave so pokazale, da je po presaditvi ledvice vzdrževalno imunosupresijsko zdravljenje z zaviralcem mTOR povezano z manjšo pogostostjo malignih bolezni kot zdravljenje z zaviralci kalcinevrina (45, 46).

Najpogostejša maligna bolezen pri bolnikih s presajeno ledvico je invazivni ploščatocelični rak kože. Nedavno je bila objavljena večcentrična prospektivna raziskava, kjer so bolnike z anamnezo ploščatoceličnega kožnega raka v preteklosti naključno razporedili v skupino, ki je nadaljevala zdravljenje z zaviralcem kalcinevrina, ali skupino, v kateri so bolnike prevedli na zdravljenje s sirolimusom (47). Kožni raki so se pri bolnikih, ki so jih prevedli na sirolimus, ponovili redkeje in kasneje kot pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zaviralcem kalcinevrina (22 % v primerjavi z 39 %). Tudi pri nas bolnikom z anamnezo ploščatoceličnega kožnega raka uvedemo everolimus in ob tem znižamo odmerek ali postopno ukinemo zaviralec kalcinevrina.

Zaviralci mTOR zavirajo rast in delitev z virusom Epstein-Barr transformiranih limfocitov B in imajo morda vlogo pri preprečevanju in zdravljenju potransplantacijske limfoproliferativne bolezni (48). Kljub obetavnim raziskavam na celičnih kulturah zaenkrat ni trdnih kliničnih dokazov, ki bi podprli pomembno vlogo zaviralcev mTOR pri preprečevanju ali zdravljenju potransplantacijske limfoproliferativne bolezni. V raziskavi, v katero je bilo vključenih devet evropskih transplantacijskih centrov, so pri 19 bolnikih s potransplantacijsko limfoproliferativno boleznijo uvedli zaviralec mTOR in postopno ukinili ali zmanjšali odmerek zaviralca kalcinevrina (49). Pri 15 bolnikih so ugotavljali remisijo bolezni. Ker je bila večina bolnikov zdravljena tudi z rituksimabom, je učinek zaviralcev mTOR težko ovrednotiti. Ne glede na to, pri nas bolnikom s potransplantacijsko limfoproliferativno boleznijo ukinemo zaviralec kalcinevrina (in mikofenolat mofetil) ter uvedemo everolimus.

Zaviralci mTOR so učinkoviti tudi pri zdravljenju bolnikov s presajeno ledvico in Kaposijevim sarkomom, ki je povezan z okužbo s človeškim herpesvirusom 8. Predvsem pri kožni obliki bolezni je pri zamenjavi zaviralca kalcinevrina za zaviralec mTOR prišlo do popolne remisije bolezni (50). Pri napredovali bolezni s prizadetostjo notranjih organov pa je remisija pogosto le delna in začasna.

### Okužbe z oportunističnimi klicami

Imunosupresijske raziskave pri bolnikih s presajeno ledvico so pokazale, da je bila pri zdravljenju z zaviralci mTOR pogostost okužb z oportunističnimi klicami manjša kot pri bolnikih, ki so prejeli standardno imunosupresijo z zaviralcem kalcinevrina in mikofenolat mofetilom. Ugotavljali so predvsem manjšo pogostost pljučnic, povzročenih s *Pneumocystis jirovecii*, in okužb z virusom citomegalije (13, 14, 27). Pri bolnikih, ki so v imunosupresiji prejeli zaviralec mTOR, je bila manjša tudi pogostost reaktivacij okužb z virusom polioma BK in z virusom povzročene okvare presajene ledvice (t. i. BK-virusna nefropatija) (51). Pri bolnikih z že razvito okužbo je bila prevedba na zaviralec mTOR povezana s hitrejšim izboljšanjem ledvičnega delovanja. Klinična opažanja potrjujejo tudi raziskave *in vitro* (52). Te so pokazale, da sirolimus zavira znotrajcelične kinaze, ki so pomembne za pomnoževanje virusa.

Zavorni učinek je bil večji pri sočasnem zdravljenju z leflunomidom, ki ga lahko predpišemo pri bolnikih z BK-virusno nefropatijo.

### Tveganje za srčno-žilne bolezni

Zaviralci mTOR imajo neugoden učinek na presnovo maščob in pri številnih bolnikih povzročajo dislipidemijo (tabela 5.1). Poleg tega imajo toksičen učinek na celice  $\beta$  pankreatičnih otočkov in zvečujejo odpornost perifernih tkiv za učinke inzulina, kar je povezano z nekoliko večjo pogostostjo sladkorne bolezni po presaditvi. Predvsem pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem presajene ledvice, že prisotno proteinurijo in visokimi koncentracijami zdravila v krvi, lahko zaviralci mTOR zvečajo proteinurijo (zaradi okvare podocitov in tubulnih epitelnih celic) (podpoglavje Neželeni učinki). Po drugi strani pa zaviralci mTOR zmanjšujejo okvaro endotelnih celic in preprečujejo endotelijsko disfunkcijo, proliferacijo gladkih mišičnih celic krvnih žil, napredovanje ateroskleroze in fibrogeneze, kar morda upočasni kronično okvaro presajenega organa ter izboljša preživetje bolnikov (53). S tem si razlagamo izboljšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s presajeno ledvico in upočasnitev kronične vaskulopatije pri bolnikih s presajenim srcem. Pri bolnikih s presajeno ledvico so po prevedbi na zaviralec mTOR ugotavljali tudi zmanjšanje mase levega prekata, verjetno zaradi ugodnega vpliva na krvni tlak in ledvično delovanje.

Možne ugodne in najpomembnejše neželene učinke zaviralcev mTOR pri bolnikih s presajeno ledvico povzema tabela 5.2. Zaradi številnih neželenih učinkov je v večini transplantacijskih centrov delež bolnikov, ki v imunosupresijskem zdravljenju prejema zaviralec mTOR, manjši od 10 %. Ker imajo pomembno vlogo pri uravnavanju procesov celične delitve, rasti in diferenciacije, bodo njihovo mesto v klinični medicini verjetno razkrile šele prihodnje prospektivne kontrolirane raziskave.

**Tabela 5.2.** Možni ugodni in najpomembnejši neželeni učinki zaviralcev tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) pri bolnikih s presajeno ledvico (53).

Ugodni učinki	Neželeni učinki
izboljšanje ledvičnega delovanja	proteinurija
zmanjšanje endotelijske disfunkcije	dislipidemija
upočasnitev ateroskleroze	motena toleranca za glukozo
ugoden učinek na krvni tlak	edemi
manjša pogostost hipertrofije levega prekata	intersticijski pnevmonitis
manjša pogostost oportunističnih okužb	slabše celjenje ran, okužbe ran
manjša pogostost nekaterih tumorjev	mukozitis, izpuščaji, akne

**LITERATURA**

1. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)*. 1975; 28 (10): 727–32.
2. Calne RY, Collier DS, Lim S, et al. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet*. 1989; 2 (8656): 227.
3. Schuler W, Sedarni R, Cottens S, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997; 64 (1): 36–42.
4. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006; 124 (3): 471–84.
5. Lazorchak AS, Su B. Perspectives on the role of mTORC2 in B lymphocyte development, immunity and tumorigenesis. *Protein Cell*. 2011; 2 (7): 523–30.
6. McMahon G, Weir MR, Li XC, et al. The evolving role of the mTOR inhibition in transplantation tolerance. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (3): 408–15.
7. Araki K, Ellebedy AH, Ahmed R. TOR in the immune system. *Curr Opin Cell Biol*. 2011; 23 (6): 707–15.
8. MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther*. 2000; 22 Suppl B: 101–21.
9. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (2): 83–95.
10. Johnson-Davis KL, De S, Jimenez E, et al. Evaluation of the Abbott Architect i2000 sirolimus assay and comparison with the Abbott IMx sirolimus assay and the established liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Ther Drug Monit*. 2011; 33 (4): 453–9.
11. Zimmerman JJ, Harper D, Getsy J, et al. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and microemulsion cyclosporine when orally administered jointly and 4 hours apart in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43 (10): 1168–76.
12. Pascual J, del Castillo D, Cabello M, et al. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation*. 2010; 89 (8): 994–1000.
13. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999; 67 (7): 1036–42.
14. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus with association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2000; 69 (7): 1252–60.
15. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, et al. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2004; 4 (11): 1869–75.
16. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003; 349 (9): 847–58.
17. MacDonald AS. A world-wide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001; 71 (2): 271–80.
18. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation*. 2004; 77 (10): 1555–61.
19. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, et al. Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (11): 2906–8.
20. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am J Transplant*. 2005; 5 (10): 2441–7.
21. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation*. 2005; 80 (2): 244–52.
22. Letavernier E, Peraldi MN, Pariente A, et al. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*. 2005; 80 (9): 1198–203.
23. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (2): 630–8.
24. Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (7): 505–9.
25. Kahan BD, Kramer WG. Median effect analysis of efficacy versus adverse events of immunosuppressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70 (1): 74–81.
26. Dumont FJ, Kastner C, Iacovone F Jr, et al. Quantitative and temporal analysis of the cellular interaction of FK-506 and rapamycin in T-lymphocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268 (1): 32–41.

27. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of Rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2006; 81 (9): 1234–48.
28. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11 (8): 1633–44.
29. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2562–75.
30. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000; 356 (9225): 194–202.
31. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004; 78 (10): 1532–40.
32. Mendez R, Gonwa T, Yang HC, et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation*. 2005; 80 (3): 303–9.
33. Langer RM, Hene R, Vitko S, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transplant Int*. 2012; 25 (5): 592–602.
34. Kahan BD, Kramer WG. Median effect analysis of efficacy versus adverse events of immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70 (1): 74–81.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3: S1–155.
36. Pascual J, Srinivas TR, Chadban S, et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on longterm outcomes after kidney transplantation. Open access journal of clinical trials [internet]. 2014 [citirano 2017 Avg 25]; 6: 45–54. Dosegljivo na: <https://www.dovepress.com/transform-a-novel-study-design-to-evaluate-the-effect-of-everolimus-on-peer-reviewed-article-OAJCT>
37. Diekmann F, Campistol JM. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (3): 562–8.
38. Budde K, Becker T, Arns W, et al. Everolimus-based calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9768): 837–47.
39. Bunnapradist S, Vincenti F. Transplantation: convert or not to convert: lessons from the CONVERT trial. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5 (7): 371–3.
40. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363 (9): 830–40.
41. Crino PB, Nathanson KL, Henske PE. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355 (13): 1345–56.
42. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381 (9869): 817–24.
43. Battelli C, Cho DC. mTOR inhibitors in renal cell carcinoma. *Therapy*. 2011; 8 (4): 359–67.
44. Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 2006; 25 (48): 6436–46.
45. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005; 80 (7): 883–9.
46. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (2): 581–9.
47. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 367 (4): 329–39.
48. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocyte in vitro and in vivo: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97 (8): 4285–90.
49. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder – the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 Suppl 1: 27–35.
50. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005; 352 (13): 1317–23.
51. Benavides CA, Pollard VB, Mauyyedi S, et al. BK-virus associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation*. 2007; 84 (1): 83–8.
52. Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, et al. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*. 2010; 90 (12): 1450–7.
53. Geissler EK, Schlitt HJ. The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. *Kidney Int*. 2010; 78 (11): 1075–79.

## SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

- 4EBP1 – 4E-vezavna beljakovina 1 (angl. *4E-binding protein 1*)
- ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin converting enzyme*)
- CD – angl. *cluster of differentiation*
- CYP – citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*)
- FKBP – FK-vezavne beljakovine iz družine imunofilinov (angl. *FK-binding proteins*)
- oGF – ocenjena glomerulna filtracija
- HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (angl. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A*)
- HPLC – tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. *high-performance liquid chromatography*)
- HUS – hemolitično-uremični sindrom
- IL-2 – interlevkin 2
- IL-2R – receptor za interlevkin 2
- mTORC – encimski sistem tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin complex*)
- mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*)
- PI3K – fosfoinozotid 3-kinaza (angl. *phosphoinositide 3-kinase*)
- Raptor – z regulacijo povezana beljakovina tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *regulatory-associated protein of mammalian target of rapamycin*)
- Rictor – na rapamicin neobčutljivi spremljevalec tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *rapamycin-insensitive companion of mammalian target of rapamycin*)
- TCR – T-celični receptor
- TSC – encimski sistem tuberozne skleroze (angl. *tuberous sclerosis complex*)
- VEGF – endoteljski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*)