

Everolimus e trapianto di fegato

RIASSUNTO

Qui di seguito riferiamo la nostra esperienza sull'impiego dell'everolimus (EVL) nel trapianto di fegato (LT). La conversione a monoterapia con EVL appare efficace nel 75,7% dei casi ed è associata a miglioramento della funzionalità renale. Quest'ultimo sembra essere correlato in modo continuo, piuttosto che discreto, con l'età del paziente e il valore basale della clearance della creatinina. Tali dati sono a favore di una più precoce minimizzazione degli inibitori delle calcineurine al fine di rallentare il declino della funzione renale del periodo post-trapianto.

Parole chiave

Trapianto di fegato, everolimus, sirolimus, inibitori delle calcineurine, immunosoppressione.

Everolimus and liver transplantation

SUMMARY

We investigated retrospectively the impact of conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to everolimus (EVL) monotherapy on renal function (RF) in liver transplant (LT) recipients. Based on our data conversion from CNI to EVL monotherapy is efficacious in 75.7% of cases. The improvement in RF is correlated in a continuous rather than categorical way with age and baseline CrCl. These data support pre-emptive minimization of CNI in the post-transplant course in order to delay the decline in renal function.

Key words

Liver transplantation, everolimus, sirolimus, calcineurin inhibitors, immunosuppression.

Paolo De Simone¹
Arianna Precisi²
Stefania Petruccelli¹
Laura Coletti¹
Lidiana Baldoni¹
Emanuele Balzano¹
Juri Ducci¹
Paola Carrai¹
Franco Filipponi¹

¹Unità Operativa Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato

²Laboratorio Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Gli autori esprimono un sentito ringraziamento allo staff infermieristico del Coordinamento Trapianti di Fegato di Pisa per il loro impegno nelle attività assistenziali e di ricerca clinica.

● Introduzione

A seguito del costante miglioramento della sopravvivenza post-trapianto l'interesse della comunità trapiantologica intera è rivolto alla minimizzazione degli effetti collaterali dovuti all'impiego degli inibitori delle calcineurine (*calcineurin inhibitors*, CNI) e del rischio a essi correlato di complicanze cardiovascolari, metaboliche e renali. L'insufficienza renale acuta (*acute renal failure*, ARF) e cronica (*chronic kidney disease*, CKD) rappresentano complicanze comuni dopo il trapianto di fegato (*liver transplantation*, LT) e una causa significativa di morbilità, mortalità e ridotta qualità di vita^{1,2}. L'ARF è riferita in percentuale compresa tra il 48% e il 94% dei pazienti sottoposti a LT e una percentuale compresa tra l'8% e il 17% di tali pazienti necessita di trattamento dialitico¹. I fattori di rischio dell'ARF post-trapianto comprendono: la presenza di patologie renali pre-trapianto; lo stato emodinamico del paziente durante il periodo intra e post-operatorio immediato; l'impiego di trasfusioni di emoderivati durante la procedura chirurgica di trapianto; la durata dell'anestesia; la presenza di disfunzione precoce del graft (*early graft dysfunction*) e l'epatite C¹⁻³. L'ARF è associata ad un aumento di circa otto volte del rischio di mortalità, degenza prolungata in terapia intensiva, aumento del rischio di infezioni e aumento dei costi dell'assistenza sanitaria⁴. La CKD è riferita interessare il 18,1% dei riceventi di LT a 5 anni⁵ e i suoi fattori di rischio comprendono l'età, il sesso femminile, l'epatite C, la funzione renale all'atto del trapianto, l'ipertensione, il diabete mellito e l'ARF postoperatoria⁵. Differenti strategie sono state suggerite per ridurre l'incidenza e le conseguenze della CKD nel LT, tra cui l'introduzione differita dei CNI dopo il trapianto, la sospensione o la minimizzazione dell'uso a lungo termine dei CNI, l'introduzione tempestiva di misure di supporto della funzione renale, il trattamento dell'anemia e modifiche dietetiche⁵.

Gli inibitori della proliferazione (*proliferation signal inhibitors*, PSI) sirolimus (SRL) ed everolimus (EVL) costituiscono una nuova classe di farmaci immunosoppressori la cui presupposta assenza di tossicità renale e neurologica, unitamente alla loro efficacia nella profilassi del rigetto, li rendono un'alternativa promettente rispetto ai CNI nel trapianto di organi solidi^{6,7}. Inoltre, studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che il SRL e l'EVL inibiscono la crescita e la proliferazione cellulare agendo sul *mammalian target of rapamycin* (mTOR)⁸⁻¹⁰, accendendo interesse nell'utilizzo di tale classe di molecole nel trattamento e nella prevenzione delle neoplasie maligne post-trapianto¹⁰. La maggior parte delle evidenze riguardanti l'uso dei PSI nel LT ha visto l'impiego di SRL in pazienti in mantenimento con disfunzione renale correlata all'uso dei CNI¹¹⁻²², mentre l'impiego di SRL nel LT *de novo* è stato associato con ritardata ripresa funzionale del graft, ritardo di cicatrizzazione delle ferite e

Everolimus e trapianto di fegato

P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13

incidenza di trombosi dell'arteria epatica²¹⁻²⁶. Questi studi preliminari hanno dimostrato che la minimizzazione dei CNI con il SRL o la conversione da CNI a SRL è fattibile, associata con un rischio del 5-15% di rigetto acuto ma limitata da un 25% circa di tasso di drop out. L'entità del miglioramento della funzione renale dopo conversione a SRL sembra essere minore di quanto inizialmente anticipato e correlata all'età del paziente, al valore di base della clearance della creatinina (ClCr), alla presenza di patologie renali concomitanti non correlate ai CNI e all'intervallo dal trapianto. Un recente studio retrospettivo controllato che ha paragonato la funzionalità renale in una coorte di 79 pazienti convertiti a SRL vs. 100 pazienti di controllo in mantenimento con CNI ha concluso che la conversione a SRL dopo il LT non sembra proteggere contro la disfunzione renale²¹. Due trial recenti prospettici, randomizzati e monocentrici sulla conversione a SRL vs. prosecuzione con CNI in pazienti con ridotta funzione renale hanno dimostrato che la sospensione di CNI è associata ad un miglioramento significativo della ClCr a 3 mesi, ma non a 12 mesi^{18,19}.

A differenza del SRL, i dati riguardanti l'impiego dell'EVL nel LT sono ancora scarsi. Uno studio di fase I nel LT ha dimostrato che la somministrazione combinata di EVL, ciclosporina microemulsione (CsA-ME) e steroidi non è associata a cambiamenti significativi dei parametri clinici o ad un tasso aumentato di infezioni²⁷. Un trial recente di fase II con impiego di dosi fisse di EVL e CsA-ME nel LT *de novo* ha fornito ulteriori evidenze a favore dell'efficacia e sicurezza dell'EVL²⁸. Qui di seguito presentiamo una revisione retrospettiva della nostra esperienza con l'impiego di EVL nel LT in mantenimento.

● **Materiali e metodi**

Nel gennaio 2008 abbiamo condotto un'analisi retrospettiva dei pazienti sottoposti a conversione a EVL (Certican®) allo scopo di valutare l'impatto di tale strategia sulla funzione renale, espressa come cambiamento della ClCr (Cockcroft-Gault) tra il tempo zero (1 giorno prima dell'assunzione di EVL) e 6 mesi. Il fallimento di efficacia è stato definito in maniera composita come mantenimento di CNI, perdita del graft, perdita del paziente al follow-up, ricorso alla dialisi, o morte. Lo studio è stato condotto presso l'Unità Operativa Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana in collaborazione con il Laboratorio. I dati sono presentati come medie, deviazioni standard (DS), mediane, percentili e percentuali laddove necessario. L'analisi statistica è stata condotta con il test del chi-quadro o con quello di Fisher per le variabili categoriche; con il t-test per campioni indipendenti o con il test di Mann-Whitney per le variabili continue secondo la distribuzione della loro varianza e con le analisi di correlazione lineare semplice e multipla.

Everolimus e trapianto di fegato

P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13

● **Risultati**

Tra il gennaio 2006 e il luglio 2007, 70 pazienti (51 M, 19 F; età media 55,9 ± 11 anni) sono stati sottoposti a conversione da CNI a monoterapia con EVL a un intervallo medio di 45±35,9 mesi post-trapianto (range 7÷192) (tabella I). Le caratteristiche demografiche della popolazione in esame sono illustrate in tabella I. Le indicazioni alla conversione erano rappresentate da deterioramento della funzione renale in 64 casi (91,4%) (CrCl₁ ≤80 mL/min), neuropatia correlata ai CNI in 3 (4,3%), e microangiopatia, diabete *de novo* post-trapianto ed epilessia in 1 caso ciascuno (1,4%) (tabella I). Al tempo zero la CrCl₁ media era di 57,5 ± 21,1 mL/min (range 28,2÷154,6; mediana 53,9) e la proteinuria media era di 214 ± 88,3 mg/24 hr (range 0÷450).

Variabile	
Età media	55,9 ± 11 anni
Sesso (M:F)	51:19
Intervallo medio dal trapianto	45 ± 35,9 mesi
Patologia di base (%)	
HCV	28 (40)
HBV	18 (25,7)
Alcol	10 (14,3)
Cirrosi biliare primitiva	4 (5,7)
Insufficienza epatica acuta	3 (4,2)
Colangiocarcinoma	2 (2,8)
Fegato policistico	2 (2,8)
Criptogenica	1 (1,4)
Fibrosi idiopatica	1 (1,4)
Colangite sclerosante	1 (1,4)
HCC	22 (31,4)
Milano	16 (22,8)
non Milano	6 (8,6)
Indicazioni alla conversione (%)	
CrCl ₁ ≤80mL/min	64 (91,4)
Neuropatia da CNI	3 (4,3)
Microangiopatia	1 (1,4)
Diabete mellito post-trapianto	1 (1,4)
Epilessia	1 (1,4)
CrCl ₁ media (range)	57,5 ± 21,1 mL/min (28,2÷154,6)
Proteinuria media ² (range)	213 ± 88,3 mg/24 hr (0-450)
Immunosoppressione (%)	
CsA-ME	48 (68,6)
TAC	22 (31,4)
Antimetaboliti	18 (25,7)

¹CrCl secondo Cockcroft-Gault; ²spot sample.

Tabella I. Caratteristiche demografiche della popolazione.

Everolimus e trapianto di fegato

P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13

Sei mesi dopo la conversione, la sopravvivenza del paziente è del 98,6%. Un paziente è deceduto a causa della progressione dell'epatocarcinoma a 168 giorni. L'efficacia complessiva – definita come percentuale di pazienti vivi a sei mesi con graft funzionante, in monoterapia con EVL e non in dialisi – è stata del 75,7% (53/70). Il fallimento di efficacia è stato del 24,3% (17/70) (tabella II). In particolare, 4 pazienti (5,7%) hanno necessitato di

Variabile	
Efficacia ¹ (%)	53 (75,7)
Fallimento ² (%)	17 (24,3)
BPAR ³	4 (5,7)
Morte ⁴	1 (1,4)
Progressione di epatopatia recidiva HCV-correlata	5 (7,1)
Afte orali (consenso ritirato)	3 (4,3)
Colangite acuta	1 (1,4)
Prurito intrattabile (consenso ritirato)	1 (1,4)
Dialisi	1 (1,4)
Proteinuria >1 g/24 hr	1 (1,4)
BPAR ³ (%)	6 (8,6)
Reintroduzione di CNI	3 (4,3)
Aumento dosaggio di EVL	2 (2,8)
Steroidi e ritorno a terapia pre-switch	1 (1,4)
Score RAI ⁵ medio (±DS)	7 (0,6)
Giorni dopo l'introduzione di EVL (±DS)	70 (14,1)
Complicanze (%)	
Iperlipidemia ⁶	19 (27,1)
Afte orali	14 (20)
Flare epatitico ⁷	5 (7,1)
Prurito	4 (5,7)
Acne	3 (3,9)
Infezioni delle vie urinarie	2 (2,8)
Eritema	2 (2,8)
Zoster	2 (2,8)
Faringite	1 (2,5)
Orticaria	1 (2,5)
Cefalea persistente	1 (2,5)
Eczema	1 (2,5)
Psoriasi	1 (2,5)
Ascesso del cavo orale	1 (2,5)
Colangite ⁸	1 (2,5)
Proteinuria media ⁹	234 ± 78,8 mg/24 hr
ClCr media a 6 mesi ^{4, 10} (range)	66,1 ± 11,1 mL/min (36,8-191,2)

Tabella II. Risultati a 6 mesi.

¹Definita come percentuale di pazienti vivi, con graft funzionante, senza ricorso a dialisi e in monoterapia con EVL (± steroidi) a 6 mesi; ²definita come incidenza cumulativa a 6 mesi di persistenza di CNI; morte; perdita del graft; dialisi e perdita del paziente al follow-up; ³BPAR: rigetto acuto comprovato istologicamente; ⁴progressione di epatocarcinoma; ⁵RAI: rejection activity index; ⁶colesterolo >220 mg/dL e/o trigliceridi >350 mg/dL; ⁷definito sulla base di criteri clinici e istologici; ⁸in assenza di ostruzione biliare; ⁹spot sample analysis; 53 pazienti del gruppo di efficacia; ¹⁰53 pazienti del gruppo di efficacia.

Everolimus e trapianto di fegato

*P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13*

reintroduzione di CNI per rigetto comprovato istologicamente, 1 paziente è deceduto (1,4%) e 12 (17,1%) hanno discontinuato l'EVL per la comparsa di eventi avversi: 5 (7,1%) per progressione di soggiacente epatopatia cronica HCV-correlata; 1 (1,4%) per colangite acuta; 1 (1,4%) per progressione d'insufficienza renale e ricorso a dialisi; 1 (1,4%) per proteinuria >1 gr/24 hr; mentre 3 pazienti (4,3%) hanno ritirato il loro consenso a causa della comparsa di afte del cavo orale, e 1 (1,4%) per la comparsa di prurito (tabella II). L'incidenza di rigetto acuto comprovato istologicamente è stata dell'8,6% (6/70) e occorsa a una media di 70±14,1 giorni dopo l'inizio della somministrazione di EVL con uno score RAI medio di 7±0,6. Il rigetto è stato trattato con reintroduzione di CNI in 3 casi (4,3%); aumento dei dosaggi di EVL in 2 (2,8%); steroidi e ritorno alla terapia pre-switch (TAC, steroidi, azatioprina) in 1 caso (1,4%) (tabella II). Le complicanze osservate sono illustrate in tabella II e comprendono: iperlipidemia (colesterolo >220 mg/dL e/o trigliceridi >350 mg/dL) in 13 pazienti (27,1%); afte orali in 14 (20%); flare epatitico HCV-correlato in 5 (7,1%); prurito in 4 (5,7%); acne in 3 (3,9%); infezioni delle basse vie urinarie in 2 (2,8%); eritema in 2 (2,8%); Zoster in 2 (2,8%); faringite in 1 (1,4%); orticaria in 1 (1,4%); cefalea persistente in 1 (1,4%); eczema in 1 (4 psoriasi in 1 (1,3%); ascesso del cavo orale in 1 (1,4%); e colangite acuta in 1 (1,4%).

La tabella III illustra la CICr media di base e a 6 mesi nel gruppo di pazienti convertiti a monoterapia con EVL (53/70) stratificata secondo la CICr di base. All'analisi univariata le variabili cliniche correlate con il miglioramento della funzione renale erano la CICr di base (p=0,0005) e l'età del paziente (p=0,0028), mentre l'intervallo dal trapianto (p=0,0915), il tipo d'immunosoppressione di base (CsA-ME vs. TAC; p = 0,8123), l'uso di antimetaboliti (p=0,3379), il sesso (p=0,9638), e la patologia di base (HCV vs. non-HCV; p=0,413) non sembrano influenzare la probabilità di miglioramen-

Tabella III. CICr basale e a 6 mesi nei pazienti del gruppo di efficacia.

CICr	# pazienti (%)	Basale (media)	6 mesi (media)	Δ (media)
≥20 mL/min	53 (100)	59,4±21,9 mL/min	66,1±11,1 mL/min	6,3±11,1 mL/min
20÷40 mL/min	7 (13,2)	34,9±4,5 mL/min	39,8±4,3 mL/min	4,9±6,8 mL/min
41-60 mL/min	28 (52,8)	55,5±5,5 mL/min	57,5±9,9 mL/min	7,5±12,1 mL/min*
61-80 mL/min	12 (22,6)	68,4±6,7 mL/min	69,6±7,3 mL/min	1,5±4,5 mL/min**
≥81 mL/min	6 (11,3)	105,34±31,8 mL/min	114,5±45,5 mL/min	11,6±16,8 mL/min**
≤60 mL/min	35 (66)	49,1±7,7 mL/min	57,2±11,5 mL/min	7±11,2 mL/min
≥61 mL/min	18 (34)	81,6±26 mL/min	85,6±34,2 mL/min	4,9±10,9 mL/min

**p = 0,049 test di Mann-Whitney; **p = 0,031 test di Mann-Whitney.*

Everolimus e trapianto di fegato

P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13

to della ClCr al mese 6. All'analisi multivariata, l'età ($p=0,008$) e la ClCr ($p=0,006$) erano ancora correlate con la probabilità di miglioramento della funzione renale a 6 mesi (tabella IV).

● Conclusione

La minimizzazione degli effetti collaterali dei CNI rappresenta una delle problematiche più rilevanti della moderna pratica medica trapiantologica. L'impiego dei CNI è associato a ridotta funzionalità renale, incidenza di eventi avversi cardiovascolari, diabete mellito, complicanze metaboliche e neoplasie maligne *de novo* e i PSI sembrano offrire vantaggi nel ridurre la tossicità da CNI mantenendo una pari efficacia.

Sulla base della nostra esperienza la conversione da CNI \pm antimetaboliti a EVL appare efficace nel 75% circa dei pazienti ed è associata ad un miglioramento della funzione renale, in special modo per i pazienti più giovani e con funzione renale meno compromessa. L'entità del miglioramento appare essere correlata in modo continuo piuttosto che discreto con la ClCr basale, stante l'assenza di significatività statistica tra le varie categorie di pazienti stratificati sulla base della ClCr (tabella III). Tali dati costituiscono un'ulteriore evidenza a conferma del fatto che una politica di più precoce minimizzazione dei CNI debba essere attuata per conseguire un miglioramento più significativo della funzionalità renale nel LT.

	Univariata	Multivariata
ClCr di base	0,0005	0,006
Età	0,0028	0,008
Intervallo dal trapianto	ns	ns
Tipo di CNI di base (CsA vs. TAC)	ns	ns
Uso di antimetaboliti	ns	ns
Sesso	ns	ns
HCV vs. non-HCV	ns	ns

Tabella IV. Correlazione tra ClCr e i parametri clinico-demografici.

Everolimus e trapianto di fegato

P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13

BIBLIOGRAFIA

1. Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I.
Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation.
Hemodial Int 2007; 11 (Suppl 3): S7-12.
2. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, et al.
Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation.
Ren Fail 2003; 25: 553-60.
3. Junge G, Schewior LV, Kohler S, et al.
Acute renal failure after liver transplantation: incidence, etiology, therapy, and outcome.
Transplant Proc 2006; 38: 723-4.
4. Lafayette RA, Paré G, Schmid GH, King AJ, Roher RJ, Nasraway SA.
Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation.
Clin Nephrol 1997; 48: 159-64.
5. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al.
Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ.
N Engl J Med 2003; 349: 931-40.
6. Chapman JR, Valantine H, Albanell J, et al.
Proliferation signal inhibitors in transplantation: questions at the cutting edge of everolimus therapy.
Transplant Proc 2007; 39: 2937-50.
7. Maramatton BV, Wijdicks EF.
Sirolimus may not cause neurotoxicity in kidney and liver transplant recipients.
Neurology 2004; 63: 1958-9.
8. Treeck O, Wacwitz B, Haus U, Ortmann O.
Effects of a combined treatment with mTOR inhibitor RAD001 and tamoxifen in vitro on growth and apoptosis of human cancer cells.
Gynecol Oncol 2006; 102: 292-9.
9. Mabuchi S, Altomare DA, Cheung M, et al.
RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model.
Clin Cancer Res 2007; 13: 4261-70.
10. Grozinsky-Clasberg S, Franchi G, Teng M, et al.
Octeotide and the mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) bloc proliferation and interact with the Akt-mTOR-p70S6K pathway in a neuro-endocrine tumour cell line.
Neuroendocrinology 2007; [Epub ahead of print].
11. Chang GJ, Mahanty HD, Quan D, et al.
Experience with the use of sirolimus in liver transplantation-use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated.
Liver Transpl 2000; 6: 734-40.
12. Cotterell AH, Fisher RA, King Alet al.
Calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent.
Clin Transplant 2002; 16 (Suppl 7): 49-51.
13. Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, Schaffellner S, Tscheliessnig KH.
Sirolimus and mycophenolate mofetil after liver transplantation.
Transpl Int 2003; 16: 504-9.
14. Nair S, Eason J, Loss G.
Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients.
Liver Transpl 2003; 9: 126-9.
15. Fairbanks KD, Eustace JA, Fine D, Thuluvath PJ.
Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus.
Liver Transpl 2003; 9: 1079-85.
16. Morard I, Dumortier J, Spahr L, et al.
Conversion to sirolimus-based immunosuppression in maintenance liver transplantation patients.
Liver Transpl 2007; 13: 658-64.
17. Yang YJ, Li LX, He Q, et al.
Sirolimus as primary immunosuppressant for calcineurin inhibitor-related insufficiency after liver transplantation.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007; 6: 376-8.
18. Shenoy S, Hardinger KL, Crippin J, et al.
Sirolimus conversion in liver transplant recipient with renal dysfunction: a prospective, randomized, single-center trial.
Transplantation 2007; 83: 1389-92.
19. Watson CJ, Gimson AE, Alexander GJ, et al.
A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function.
Liver Transpl 2007; 13: 1694-702.

Everolimus e trapianto di fegato

P. De Simone et al.
Trapianti 2008; XII: 5-13

20. Cejas N, Casciato P, Descalzi V, et al.
Conversion from calcineurin inhibitors (CNIs) to sirolimus (SRL) immunosuppression is beneficial in liver transplant (LT) recipients with renal dysfunction (RD) [abstract].
Liver Transpl 2007; 13 [Suppl 1]: 113.
21. Lam O, Yoshida A, Brown K, et al.
The efficacy and limitations of sirolimus conversion in liver transplant patients who develop renal dysfunction on calcineurin inhibitors.
Dig Dis Sci 2004; 49: 1029-35.
22. Campbell MS, Rai J, Kozin E, et al.
Effects of sirolimus vs. calcineurin inhibitors on renal dysfunction after orthotopic liver transplantation.
Clin Transplant 2007; 21: 377-84.
23. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, et al.
A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications.
Transplantation 2004; 78: 264-8.
24. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, et al.
Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications.
Liver Transpl 2003; 9: 463-8.
25. Guilbeau JM.
Delayed wound healing with sirolimus after liver transplant.
Ann Pharmacother 2002; 36: 1391-5.
26. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, et al.
Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus.
Liver Transpl 2001; 7: 701-8.
27. Levy GA, Grant D, Paradis K, Campestrini J, Smith T, Kovarik JM.
Pharmacokinetics and tolerability of 40-0-[2-hydroxyethyl]rapamycin in de novo liver transplant recipients.
Transplantation 2001; 71: 160-3.
28. Levy G, Schmidli H, Punch J, et al.
Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results.
Liver Transpl 2006; 12: 1640-8.