

CellCept - 15 lat doświadczeń w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki

Magdalena DURLIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytutu Transplantologii
im. Prof. T. Orłowskiego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe:

- mykofenolan mofetylu
- leczenie immunosupresyjne
- przeszczepienie nerki
- optymalizacja leczenia immunosupresyjnego
- monitorowanie terapeutycznego stężenia leku

Key words:

- mycophenolate mofetil
- immunosuppressive therapy
- renal transplantation
- immunosuppressive therapy optimization
- therapeutic drug monitoring

Od 15 lat jednym z kluczowych leków immunosupresyjnych stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepu nerki jest mykofenolan mofetylu (CellCept Roche), zastąpił on azatioprynę w schematach leczenia immunosupresyjnego. MMF jest skuteczny w skojarzeniu z każdą grupą leków stosowanych w indukcji lub leczeniu podtrzymującym. Obecne kierunki leczenia immunosupresyjnego obejmują indywidualizację oraz minimalizację poprzez ograniczanie stosowania glikokortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny stąd MMF stał się bardzo ważnym elementem schematów immunosupresji, zapewniającym adekwatną, przewlekłą immunosupresję. W wytycznych KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany. Największą skuteczność MMF wykazano w schematach ze zredukowaną dawką CNI u biorców de novo lub ze stabilną czynnością przeszczepu. W przewlekłej dysfunkcji przeszczepu MMF z skojarzeniem z redukcją lub odstawieniem CNI zapewnia stabilizację czynności alloprzeszczepu nerkowego. Monitorowanie terapeutycznego stężenia leku TDM jest zalecane w optymalizacji leczenia MMF we wczesnym okresie po transplantacji i w wybranych grupach biorców przeszczepu nerki. (NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 99-104)

CellCept - 15 years of clinical experience in renal transplantation

MMF was introduced 15 years ago and replaced azathioprine in immunosuppressive regimens. MMF has become the cornerstone of current immunosuppressive regimens. MMF is effective in combination with various other immunosuppressive agents CsA, tacrolimus, sirolimus, belatacept. KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) experts suggest that mycophenolate should be the first-line antiproliferative agent as initial maintenance immunosuppressive medication. MMF has greatly contributed to the refinement of transplant immunosuppression, allowing secure CNI dose reduction in de novo or stable renal allograft recipients. CNI elimination in patients on MMF with progressive renal dysfunction is associated with better outcome. Immunosuppressive strategies based on CellCept offer long-term protection of the graft and the patient. MPA monitoring is recommended in early period after transplantation and in selected groups of patients at risk. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 99-104)

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 99-104)

Wprowadzenie

Każdy przeszczepiany narząd wykazujący ekspresję odmiennych antygenów zgodności tkankowej rozpoznawany jest przez układ immunologiczny biorcy jako obcy i wytwarzana jest przeciwko niemu reakcja immunologiczno-zapalna nazwana procesem odrzucania. Rozpoczynają ją limfocyty T. Dla pełnej aktywacji oraz proliferacji limfocyty T wymagają 3 sygnałów. Pierwszym sygnałem jest rozpoznanie antygeny poprzez jego związanie się z receptorem komórek T (TCR - *T Cell Receptor*). W drugim kostymulującym sygnale, niezależnym od antygeny, pośredniczą molekuly CD28 na limfocytach T łączące się molekulami B7-1 lub B7-2 na komórkach prezentujących antygen. Po dostarczeniu obydwu sygnałów dochodzi w limfocycie T do aktywacji kalcy-

neuryny zależnej od jonów wapnia oraz do aktywacji kinaz białkowych zależnych od mitogenu (kinaz MAP). Kalcyneuryna defosforyluje w cytoplazmie czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NF-AT) powodując przemieszczenie się tego czynnika do jądra komórkowego, wiązanie ze specyficzną sekwencją DNA aktywując w ten sposób promotory genów dla cytokin (IL-2, INF γ). IL-2 oraz inne czynniki wzrostowe przekazują kolejny sygnał 3, który pobudza cykl komórkowy. Jednym z kluczowych enzymów biorącym udział w przekazywaniu sygnału 3, ulegającym aktywacji po pobudzeniu receptora dla IL-2 (IL-2R), jest enzym TOR (*Target of Rapamycin*). TOR kontroluje translację mRNA dla białek regulatorowych cyklu komórkowego. W cyklu komórkowym w limfocytach zużywane są zasady puryno-

Adres do korespondencji:

Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu
Transplantologii im. Prof. T. Orłowskiego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59, 02 006 Warszawa
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

we powstałe drogą syntezy de novo. Kluczowym enzymem biorącym udział w syntezie GMP jest dehydrogenaza monofosforanu inozyny (IMPDH) [19].

Dla zachowania funkcji przeszczepu biorca otrzymuje przewlekle leki immunosupresyjne, których celem jest zapobieganie i leczenie procesu odrzucania przeszczepu. Leki immunosupresyjne o różnym mechanizmie działania kojarzone są ze sobą w celu zwiększenia ich skuteczności a zmniejszania toksyczności poprzez redukcję dawki. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamującego odpowiedź immunologiczną biorcy wywiera także niespecyficzny, niekorzystny wpływ na układ odpornościowy, sprzyjając powikłaniom infekcyjnym i nowotworom, a dodatkowo każdy lek ma swoje działania niepożądane. Najczęściej obecnie stosowane schematy leczenia immunosupresyjnego obejmują inhibitor kalcyneuryny (takrolimus Tak rzadziej cyklosporyna A CsA), mykofenolan mofetylu MMF, rzadziej mykofenolan sodu MPS i glikokortykosteroidy GS, często z początkowym leczeniem indukcyjnym. Wg danych USRDS w USA w 2009 roku takrolimus otrzymywało 85% biorców nerki, Cyklosporynę -10%, MMF- 75%, MPS-16% chorych po transplantacji nerki. Schemat takrolimus+MMF/MPS+GS stosowany był u 51,4% biorców, takrolimus+MMF/MPS (bez GS) u 27,6% pacjentów, schemat CsA+MMF+GS otrzymywało 5,6% pacjentów a CsA+MMF (bez GS) jedynie 1,9% biorców [49]. Obecne kierunki leczenia immunosupresyjnego obejmują indywidualizację czyli dostosowanie do czynności przeszczepu, współistniejących schorzeń i występujących działań niepożądanych oraz minimalizację głównie poprzez ograniczanie stosowania glikokortykosteroidów lub inhibitorów kalcyneuryny. W wytycznych KDIGO 2009 (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany [23].

Od 15 lat jednym z kluczowych leków immunosupresyjnych stosowanych w schematach leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepu nerki jest mykofenolan mofetylu (CellCept® Roche).

Mechanizm działania

MMF jest prolekiem dla czynnego farmakologicznie kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest specyficznym, silnym, niekompetycyjnym, odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH). Enzym ten odgrywa kluczową rolę w syntezie nukleotydów purynowych de novo i katalizuje tworzenie nukleotydów guanozynowych z inozyny w limfocytach T i B. Źródłem zasad purynowych w innych typach komórek jest reutilizacja preformowanych zasad; zaś w limfocytach T i B zasady purynowe pochodzą głównie z syntezy de novo. MPA hamuje proliferację limfocytów T i B poprzez zmniejszanie wewnątrzkomórkowej puli GTP (guanozynotrójfosforan), bez wbudowania się w strukturę DNA. MPA pięciokrotnie silniej hamuje izoformę IMPDH typu II (której ekspresję stwierdza się przede wszystkim w aktywowanych limfocytach), niż typu I obecną w innych rodzajach komórek. MMF poprzez niedobór GTP hamuje glikację molekuł adhezyjnych (se-

lektyny E i P) pośredniczących w wiązaniu aktywnych limfocytów T do komórek śródbłonka przeszczepu. MPA wywiera też działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich i mezangium poprzez hamowanie indukowanej syntezy NO, pobudza również apoptozę aktywowanych limfocytów T, hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych, poprzez wpływ na proliferację limfocytów B hamuje produkcję przeciwciał.

MMF wchłania się w żołądku ulegając hydrolizie do MPA. MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (UGT) do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie posiada aktywności farmakologicznej. MPA podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej. Drugi szczyt stężenia leku w osoczu (po 6-12 godzinach) wynika z faktu, że główny metabolit MPA - glukuronian mykofenolanu (MPAG) - jest wydzielany do żółci, a następnie w jelicie ponownie rozprężany do MPA poprzez jelitową glukuronidazę. Wysokie stężenie MPA w jelicie oraz fakt, że w enterocytach głównym szlakiem syntezy puryn jest szlak de novo może tłumaczyć częste występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych u chorych leczonych MMF. MPA wiązany jest z białkami w 97% - 99% u pacjentów z prawidłową funkcją nerek i wątroby, wiązanie z albuminami pozostaje stałe w zakresie stężeń MPA 1-60 mg/L. Farmakokinetyka zmienia się w czasie po transplantacji, AUC we wczesnym okresie po TPN (3 m) jest o 30-50% niższe dla tej samej dawki MPA w porównaniu z późnym okresem po przeszczepieniu. Objawy uboczne, zależne od dawki MMF, to: zaburzenia jelitowe - żołądkowe, biegunki. Mogą one ustąpić po zmniejszeniu dawki leku. MMF może wywołać mielosupresję. Natomiast podczas stosowania MMF nie obserwuje się objawów nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, neurotoksyczności, MMF nie ma działania diabetogennego, ani wpływu na gospodarkę lipidową, nie wpływa na przebudowę tkanki kostnej, nie ma niepożądanych efektów kosmetycznych, jest bezpieczny w zespole hemolityczno-mocznicowym i przy leczeniu allopurinolem. Jest przeciwwskazany w ciąży, lek należy odstawić co najmniej na 6 tygodni przed zajściem w ciążę [17].

Zastosowanie MMF w podstawowych schematach immunosupresji po przeszczepieniu nerki

CellCept firmy Roche jest zarejestrowany do stosowania w profilaktyce odrzucania alloprzeszczepu u dorosłych biorców nerki (1995), serca (1998), wątroby (2000), do stosowania u dzieci biorców nerki (2001). Jego wprowadzenie w połowie lat 90-tych ubiegłego wieku przyczyniło się do redukcji częstości procesu ostrego odrzucania i przyniosło poprawę przeżycia pacjentów i przeszczepu nerkowego. W zapobieganiu ostremu odrzucaniu przeszczepu w randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem cyklosporyny (*the European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study, US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, Tricentennial Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group*) CellCept zmniejszał częstość procesu odrzucania o 50% w porównaniu z azatiopryną a o 70% w porównaniu z placebo [11,47,48,18].

Kolejne badania kliniczne z zastosowaniem MMF w skojarzeniu z takrolimusem wykazały także istotną redukcję częstości występowania procesu ostrego odrzucania w porównaniu z azatiopryną (27% vs 44%) lub schematem dwulekowym [45, 35]. Wykazano także skuteczność MMF w leczeniu procesu ostrego odrzucania przeszczepu. (*Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group, Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group*) [38,37]. Analizy danych z rejestrów UNOS lub USRDS wykazały, że CellCept w porównaniu z azatiopryną zmniejszał o 27% ryzyko utraty przeszczepu w ciągu 4-letniej obserwacji, zmniejszał progresję pogarszania się czynności nerki w 24-miesięcznej obserwacji, o 21% zmniejszał ryzyko zgonu z czynnym przeszczepem, a u biorców powyżej 65 roku życia poprawiał przeżycie pacjentów i przeszczepów, MMF zmniejszał także o 65% częstość późnych epizodów ostrego odrzucania (po upływie 12 miesięcy po TPN) [39,44,31-33]. CellCept okazał się także skuteczny w grupach wysokiego ryzyka immunologicznego, takich jak Afro-Amerykanie i populacja pediatryczna [20]. Potwierdzenie skuteczności CellCeptu w badaniach klinicznych i rejestrach ugruntowało jego kluczową pozycję w schematach leczenia immunosupresyjnego, MMF stopniowo zastąpił starszy lek antyproliferacyjny, jakim jest azatiopryna, praktycznie obecnie prawie nie stosowana de novo u biorców nerki. Autorzy z Uniwersytetu Wiedeńskiego przeanalizowali 5-letnie przeżycie biorców i przeszczepów u 1219 pacjentów i stwierdzili istotnie mniejsze ryzyko utraty przeszczepu w grupie leczonej MMF w porównaniu z azatiopryną [21]. Metaanaliza 19 badań klinicznych (3143 pacjentów) porównujących skuteczność MMF z azatiopryną wykazała, że MMF stosowany z CNi (cyklosporyna lub takrolimus) istotnie, o 48% redukuje częstość procesu ostrego odrzucania przeszczepu i o 36% ryzyko utraty przeszczepu bez względu na rodzaj stosowanego CNi [24]. W badaniu prospektywnym, randomizowanym, przeprowadzonym u chorych de novo po zabiegu przeszczepienia nerki, *Ciancio* i wsp. porównali 3 schematy leczenia immunosupresyjnego: schemat ze zredukowaną dawką takrolimusu/sirolimusu (A) vs schemat ze zredukowaną dawką takrolimusu/MMF 2.0 g (B) vs protokół immunosupresyjny ze zredukowaną dawkę Neoralu/sirolimusu (C). Wszystkie grupy otrzymywały dodatkowo daklizumab, GS. Częstość występowania ostrego odrzucania, po 12. miesiącach obserwacji, wynosiła 4% w grupie A i B vs 14% w grupie C (p=0,03). Przeżycie chorych i przeszczepów, po 3. latach obserwacji, wynosiło odpowiednio 90% i 82% w grupie A; 92% i 88% w grupie B oraz 96% i 88% w grupie C. Częstość występowania ostrego odrzucania była najniższa w grupie B (10%) vs 26% w grupie A vs 20% w grupie C (p=0,07). W grupie B obserwowano rzadziej występowanie cukrzycy, hiperlipidemii w grupie A i C. Schemat zawierający MMF okazał się najbardziej korzystny w porównaniu z siolimusem skojarzonym z takrolimusem lub cyklosporyną [4].

Ponieważ współczesne kierunki leczenia immunosupresyjnego mające na celu

zachowanie dobrej czynności przeszczepu, wydłużenie przeżycia pacjentów i przeszczepów, minimalizację działań niepożądanych polegają głównie na ograniczaniu CNI lub GS, w takiej sytuacji MMF stał się bardzo ważnym elementem schematów immunosupresji, zapewniającym adekwatną, przewlekłą immunosupresję.

Ograniczanie CNI z zastosowaniem MMF

Redukcja dawki lub niestosowanie CNI może przyczynić się do poprawy przeżycia przeszczepów i pacjentów poprzez redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i hamowanie rozwoju przewlekłej dysfunkcji przeszczepu (CAD).

W przypadku stosowania schematów bez CNI lub ze zredukowaną dawką CNI we wczesnym okresie po transplantacji zalecane jest leczenie indukcyjne przeciwciałami mono- lub poliklonalnymi. Podstawowymi lekami są MMF i GS.

Ograniczanie CNI u biorców de novo lub ze stabilną czynnością przeszczepu

Vincenti i wsp. u 98 chorych niskiego ryzyka immunologicznego stosowali daklizumab z MMF (3,0 g/doba) oraz standardową dawkę GS. Częstość występowania ostrego odrzucania była wysoka -48% po 6 miesiącach a po 12 miesiącach - 53% [53].

Abramowicz i wsp. w badaniu wielo-środkowym, przeprowadzonym na grupie 170 chorych otrzymujących wyjściowo GS/CsA włączali MMF, po 3 miesiącach randomizowali chorych do schematu GS/MMF lub GS/MMF/CsA. W grupie otrzymującej GS/MMF zaobserwowali poprawę czynności nerki przeszczepionej, w porównaniu z grupą otrzymującą GS/MMF/CsA. W 6 miesiącu po odstawieniu CsA częstość występowania ostrego odrzucania, w grupie otrzymującej GS/MMF, była jednak istotnie wyższa, niż w grupie GS/MMF/CsA - 10,6% vs 2,4%. Po 5 latach obserwacji częstość występowania ostrego odrzucania w grupie GS/MMF, była nadal istotnie wyższa, niż w grupie z GS/MMF/CsA. Przeżycie 5-letnie chorych i przeszczepów było porównywalne w obydwu grupach, aczkolwiek z tendencją na korzyść grupy kontynuującej leczenie CsA. W grupie chorych otrzymujących GS/MMF utrzymywała się natomiast lepsza czynność przeszczepu nerkowego [1].

W badaniu CAESAR porównywano 3 schematy leczenia immunosupresyjnego: daklizumab/MMF/GS + zredukowana dawka CsA we wczesnym okresie, a następnie odstawienie CsA; daklizumab/MMF/GS + zredukowana dawka CsA przez cały okres obserwacji oraz MMF/GS + normalna dawka CsA bez daklizumabu. Nie obserwowano różnic w wartościach GFR w 12 miesiącu po zabiegu KTx między badanymi grupami, natomiast odsetek chorych z ostrym odrzucaniem był najwyższy w grupie, u której odstawiano CsA. Po przeanalizowaniu grupy, w której odstawiono CsA wykazano, że chorzy ci byli zagrożeni ryzykiem wystąpienia procesu ostrego odrzucania, gdy AUC dla MPA wynosił poniżej 30-40 mg/h*mL. Przeciwnie, przy AUC dla MPA >60 mg/h*mL, odsetek chorych ze stwierdzonym ostrym odrzucaniem w tej grupie był podobny, jak w

grupie kontynuującej leczenie CsA [9].

W kolejnym, dużym badaniu randomizowanym (356 chorych), porównującym standardową vs zredukowaną dawkę CsA w schemacie z MMF (w grupie ze zredukowaną dawką CsA dodatkowo stosowano IL-2RA) obserwowano podobną częstość występowania ostrego odrzucania (25% vs 28%, odpowiednio w grupie ze zredukowaną dawką CsA z indukcją IL-2RA vs klasyczną dawką CsA). GFR po roku wynosiło odpowiednio 72 vs 66 mL/min (NS) [54].

Pascual i wsp. 12 miesięcy po zabiegu TPN, 64 chorych ze stabilną czynnością przeszczepu randomizowali do 1 z 2 grup: ze zredukowaną dawką CsA o 50% (n=32) oraz kontynuującą pełną dawkę CsA (n=32). Podtrzymującą immunosupresję w obydwu grupach chorych stanowiły GS/MMF. Wyniki badania były zachęcające: w grupie chorych ze zredukowaną dawką CsA o 50% obserwowano istotną poprawę klirensu kreatyniny w 6. miesiącu od interwencji (wzrost klirensu kreatyniny o 6,9 mL/min). Nie obserwowano procesu ostrego odrzucania w tym okresie w żadnej z badanych grup chorych. Jedynie w grupie, w której zredukowano dawkę CsA, obserwowano poprawę kontroli ciśnienia tętniczego krwi, profilu lipidowego, stężenia kwasu moczowego [40].

Największą randomizowaną próbą kliniczną przeprowadzoną w ostatnim okresie u biorców przeszczepu nerki było badanie *Symphony*, którego wyniki opublikowano w *NEJM*. Celem badania było ograniczenie nefrotoksyczności CNI lub sirolimusa poprzez zredukowanie ich dawki z jednoczesnym stosowaniem indukcyjnej daclizumabem, a w podstawowej immunosupresji MMF w dawce 2 g/dobę i GS. Pierwotnym punktem końcowym była wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) mierzona wzorem *Cockcroft-Gaulta* a wtórnymi ostre odrzucanie i przeżycie przeszczepu. Badaniem objęto 1645 biorców, których randomizowano do 4 grup. Stosowano pełną dawkę CsA (poziom 100-200 ng/ml), niską dawkę CsA (50-100 ng/ml), niską dawkę Tak (3-7ng/ml) lub niską dawkę RAPA (4-8 ng/ml). Średni eGFR był wyższy w grupie Tak w porównaniu z innymi schematami (65,4 ml/min). Również w tej grupie obserwowano istotnie niższą częstość procesu ostrego odrzucania (12,3%) w porównaniu z standardową dawką CsA (25,8%), niską dawką CsA (24,0%) i niską dawką RAPA (37,2%). Przeżycie przeszczepu nerkowego było istotnie wyższe w grupie z niską dawką Tak (94,2% vs niska CsA 93,1%, CsA 89,3%, Sir 89,3%). Częstość działań niepożądanych była najwyższa w grupie RAPA (53,2%). Po trzech latach obserwacji nadal najlepszą czynność nerki obserwowano u biorców z niską dawką takrolimusu [8,10].

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań z niestosowaniem CNI, u chorych otrzymujących MMF, nawet w połączeniu z indukcją, należy stwierdzić, że częstość występowania procesu ostrego odrzucania wydaje się zbyt wysoka, aby zaakceptować tę strategię leczenia immunosupresyjnego.

W chwili obecnej nie zaleca się schematów de novo bez inhibitorów kalcyneuryny (KDIGO 2009). Nie należy odstawiać CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu

ostrego odrzucania, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Na podstawie przeprowadzonych badań randomizowanych i nierandomizowanych preferuje się schematy ze zredukowaną dawką CNI. Bezpieczniejsza jest redukcja CNI przy zastosowaniu indukcyjnej anty CD-25 (basylikymab). Dobra czynność nerki może być zachowana przy zastosowaniu niskich dawek CNI w skojarzeniu z lekami antyproliferacyjnymi [23].

Aktualnie uważa się, że najbardziej korzystny schemat immunosupresji we wczesnym okresie po transplantacji nerki powinien obejmować indukcyjną anty-CD25, zredukowane dawki takrolimusu, MMF i GS (GS do uznania ośrodka transplantacyjnego). Należy także podkreślić, że nefrotoksyczność CNI tylko w niewielkim odsetku jest odpowiedzialna za pogarszanie się czynności przeszczepu nerkowego, zawsze należy identyfikować inne, konkretne przyczyny CAD. Zredukowane dawki CNI obok korzystnego wpływu na czynność nerki mogą także mieć dobroczynny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i przeżycie biorcy.

MMF w skojarzeniu z inhibitorami mTOR

Schemat immunosupresji MMF/sirolimus oceniano również w grupie 254 chorych ze stabilną czynnością przeszczepu, u których w pomiędzy 30. a 180. dniem od zabiegu TPN odstawiano CNI (CsA lub takrolimus). W badaniu tym - *Spare-The-Nephron Trial - Person* i wsp. wykazali, że po 12 miesiącach obserwacji w grupie chorych otrzymujących MMF/sirolimus/prednizon obserwowano 20% wzrost wartości GFR, podczas gdy w grupie z CNI obserwowano wzrost GFR jedynie o 4,4% [41, 42].

Flechner i wsp. przedstawili odległe wyniki badania prospektywnego, randomizowanego oceniającego skuteczność skojarzonego schematu immunosupresyjnego złożonego z sirolimusu/MMF/GS wraz z indukcyjną bazyliksymabem. Obserwowali oni porównywalne 5. letnie przeżycia chorych, przeszczepów; podobną częstość występowania ostrego odrzucania w grupie chorych z sirolimusem/MMF, w porównaniu z grupą chorych otrzymującą CNI. Istotnie lepszy był GFR po 5. latach obserwacji w grupie z sirolimusem vs CNI (66,7 mL/min vs 50,7 mL/min, p=0,0075) [12].

MMF w przewlekłej dysfunkcji przeszczepu

W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem hist-pat IF/TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja lub odstawienie CNI i dołączenie leku antyproliferacyjnego z grupy MPA lub inhibitorów mTOR lub skojarzenie obu. Wskazane są leki immunosupresyjnych pozabawione nefrotoksyczności i nie zwiększające ryzyka sercowo-naczyniowego, takim właśnie lekiem jest MMF.

Jednym z pierwszych badań, w którym odstawiano CNI (CsA/takrolimus) i włączano MMF u chorych z progresją zmian przewlekłych w badaniu biopsyjnym lub klinicznym, było badanie *Suwelacka* i wsp. W badaniu tym, średnio 7 lat od zabiegu TPN, 39 chorych z rozpoznaniem CAN, otrzymujących w terapii podtrzymującej GS/CNI

prospektywnie randomizowano, do 1 z 2 grup. W jednej grupie chorych dołączano do leczenia MMF (n=20), w drugiej grupie również włączano MMF, ale CNI odstawiano powoli w okresie 32 tygodni od randomizacji (n=19). U chorych otrzymujących leczenie MMF/GS bez CNI obserwowano znaczną poprawę czynności przeszczepu nerkowego, w porównaniu z grupą kontynuującą terapię z CNI (p=0,002) [46].

Próby odstawienia CsA, przy pogarszającej się czynności przeszczepu, podjął się też *Ducloux* i wsp. Badanie zostało przeprowadzone na 31. osobowej grupie chorych. U chorych tych wykonano konwersję z Aza na MMF, a następnie odstawiano CsA. W okresie 27. miesięcznej obserwacji stężenie kreatyniny ustabilizowało się, a następnie obniżyło (p<0,0005). Końcowe stężenie kreatyniny było istotnie niższe, niż na początku badania. Ostre odrzucanie wystąpiło jedynie u 2 chorych (6,5%) [5].

Dudley i wsp., również u chorych z progresją niewydolności przeszczepu (creeping creatinine), co najmniej 6 miesięcy po zabiegu TPN, dokonali randomizacji do 1 z 2 grup: kontynuującej CsA (n=70) lub do grupy, w której CsA odstawiono po wcześniejszym włączeniu MMF (n=73). U chorych tych wykonywano biopsję w okresie 1. roku od włączenia do badania. Obserwacja trwała 58 miesięcy. W grupie, w której odstawiono CsA stwierdzono stabilizację, bądź poprawę stężenia kreatyniny, natomiast w grupie kontynuującej CsA - pogorszenie jej funkcji. Nie obserwowano zwiększenia częstości występowania epizodów ostrego odrzucania po odstawieniu CsA [6].

Podobne, korzystne wyniki, obserwowano w Reference Study. W badaniu tym CsA redukowano jedynie o 50%, a terapię podtrzymującą kontynuowano z użyciem MMF i GS. Po redukcji dawki CsA obserwowano poprawę klirensu kreatyniny o 11% podczas 2 letniej obserwacji. Nie stwierdzono epizodów ostrego odrzucania po zmniejszeniu dawki CsA [13].

Garcia i wsp. w grupie 169. chorych (153. otrzymujących CsA, 14. leczonych takrolimusem) z przewlekłą nefropatią przeszczepu (u 57% chorych potwierdzona histopatologicznie) dokonywali konwersji z Aza na MMF jednocześnie odstawiając CNI (n=66), lub redukując dawkę CNI (n=103). Po interwencji odnotowano poprawę czynności przeszczepu nerkowego w obydwu grupach chorych. Poprawa ta była większa w grupie chorych, w której odstawiono CNI, w porównaniu z grupą chorych, w której jedynie redukowano dawkę CNI [14].

Największym obserwacyjnym, nieinterwencyjnym 1-ramiennym badaniem u 2217. biorców nerki jest TRANCEPT. Chorym leczonym CNI włączono MMF przynajmniej 6 miesięcy po przeszczepieniu nerki (6 miesięcy- 20 lat), CNI pozostawiano lub redukowano dawkę albo odstawiano całkowicie (n=71). Chorych obserwowano przez 4 lata. Wykazano, że włączenie MMF po upływie ponad 6 miesięcy po transplantacji było związane z poprawą czynności nerki, nawet jeśli włączenie MMF nastąpiło ponad 5 lat po transplantacji. Obserwowano wzrost eGFR o 2,31 ml/min/rok i o 3,65 ml/min/rok przy redukcji CNI. Częstość procesu odrzucania była niska i wynosiła 4,2%, również

poważne działania niepożądane obejmowały tylko 8,8% badanych. Reasumując dołączenie MMF, bez względu na czas po TPN, stabilizuje czynność przeszczepu, bez wzrostu ryzyka procesu odrzucania i jest bezpieczne [34].

MMF i nowe leki immunosupresyjne w trakcie badań klinicznych

MMF znalazł także zastosowanie w skojarzeniu z belataceptem, który ma być alternatywą dla CNI. Belatacept (LEA 29Y) to selektywny bloker kostymulacji. Wiąże się z ligandami kostymulacji (CD80 i CD86) komórek prezentujących antygen. Blokada sygnału 2 przez belatacept hamuje aktywację limfocytów T powodując ich unieczynnienie i apoptozę. Lek ten (w dwóch różnych dawkach) w połączeniu z MMF 2,0/ doba i GS oraz bazyliksymbem był porównywany ze standardową immunosupresją złożoną z GS/MMF/CsA u 666. biorców nerki od standardowego dawcy (badanie III fazy BENEFIT) lub u 543. biorców nerki od dawcy o rozszerzonych kryteriach (badanie III fazy BENEFIT-EXT). Oba badania wykazały po 12. i 24. miesiącach obserwacji lepszą czynność nerki mierzoną wielkością GFR, porównywalne przeżycie pacjenta i przeszczepu, lepszy profil sercowo-naczyniowy i metaboliczny. W badaniu BENEFIT obserwowano wyższą częstość procesu odrzucania, które miało charakter odwracalny i nie wpłynęło negatywnie na czynność przeszczepionej nerki [7,52]. W badaniach leków oddziałujących na receptory komórkowe i szlaki przekazywania sygnałów z pominięciem szlaku kalcyneuryny również stosowano w schematach MMF. Podawano MMF w skojarzeniu z tasocitinibem (CP 690,550), inhibitorem kinazy tyrozynowej JAK 3 hamującej sygnał 3 i sotrastauryną (AEB071) inhibitorem kinazy białkowej C. Wyniki badań klinicznych II fazy są obiecujące [2,3].

Z przeprowadzonych badań wynika, że istotną zaletą MMF jest możliwość kojarzenia go z każdą grupą leków immunosupresyjnych (CNI, GS, mTOR, belatacept, sotrastaurin, tasocitinib) oraz ze wszystkimi metodami leczenia indukcyjnego- z przeciwciałami powodującymi deplecję limfocytów (surowica antytymocytarna, alemtuzumab, rituximab) i nie powodującymi lizy komórek (bazyliksymbem).

Zastosowanie MMF w schematach z ograniczeniem GS

Drugą metodą optymalizacji leczenia immunosupresyjnego jest ograniczanie glikokortykosteroidów. W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby GS odstawiać we wczesnym okresie po zabiegu przeszczepienia nerki, należy je tylko stosować do 7 doby po TPN [23]. W protokołach bez GS rekomenduje się leczenie indukcyjne z zastosowaniem przeciwciał mono- lub poliklonalnych a w terapii podtrzymującej inhibitor kalcyneuryny i MMF. Takie postępowanie jest bezpieczne jedynie u chorych niskiego ryzyka immunologicznego. Metaanalizy przeprowadzonych badań randomizowanych wykazują większą częstość procesu odrzucania, porównywalne przeżycie pacjenta i przeszczepu, mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe; lepszą kontrolę ciśnienia

tętniczego, rzadziej hipercholesterolemię i cukrzycę NODM (*new onset diabetes mellitus*) [25].

Odrzucanie zależne od przeciwciał

Nowym wyzwaniem dla transplantologii jest proces odrzucania zależny od przeciwciał. Wprowadzenie do praktyki transplantacyjnej metod oznaczania C4d w tkance nerkowej i przeciwciał przeciwko dawcy w surowicy biorcy w oparciu o syntetyczne antygeny HLA umożliwiło diagnostykę reakcji humoralnej, która odgrywa istotną rolę w patogenezie uszkodzenia przeszczepu. W przewlekłym humoralnym odrzucaniu (charakterystyczny obraz hist-pat przewlekłej glomerulopatii, C4d+, obecne przeciwciała przeciwko dawcy) należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na takrolimus + MMF [36]. Wykazano, że MMF poprzez swój wpływ na proliferację limfocytów B wywiera korzystny wpływ na hamowanie produkcji przeciwciał przeciwko dawcy. Nie opracowano dotychczas standardów postępowania w przewlekłym odrzucaniu humoralnym, gdyż nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych [29].

MMF a nowotwory u biorców nerki

MMF działa antyproliferacyjnie zarówno *in vivo* jak i *in vitro*. Efekt przeciwnowotworowy MMF może być także związany z hamowaniem molekuł adhezyjnych i przez co ograniczanie rozsiewu guza [22]. Rola MMF w rozwoju nowotworów oceniano w prospektywnym obserwacyjnym badaniu u 6751 biorców nerki otrzymujących MMF i dobranych w tej samej liczbie biorców nie leczonych MMF. Dane oparto na dwóch rejestrach OPTN/UNOS i CTS. Czas obserwacji wynosił 3 lata. Nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju chłoniaków ani innych nowotworów u leczonych MMF. W obu rejestrach MMF wykazywał tendencję w kierunku mniejszej częstości nowotworów innych niż chłoniaki, RR odpowiednio 0,86 (UNOS) i 0,79 (CTS). W rejestrze CTS czas do rozwoju nowotworu niechłoniakowego był dłuższy u osób leczonych MMF [43].

Monitorowanie poziomu MPA

Leki immunosupresyjne należą do środków o wąskim oknie terapeutycznym, cechuje je zmienność między- i wewnątrzosobnicza farmakokinetyki leku (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, eliminacja), często brak korelacji między dawką leku a poziomem we krwi. Monitorowanie terapeutycznego stężenia leku (TDM – *therapeutic drug monitoring*) pozwala ustalić dawkowanie tak, by stężenia leku we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Monitorowanie ma na celu optymalizację i indywidualizację leczenia immunosupresyjnego. TDM pozwala uwzględnić interakcje leków kojarzonych w schematach immunosupresji. Metody oceny ekspozycji na MPA obejmują poziom C0 (minimalne stężenie leku, tzw. trough level, czyli po 12 h od poprzedniej dawki), pole pod krzywą czyli całkowitą ekspozycję na lek : AUC 0-12 :C0, C40, C1, C2, C4, C6, C8, C10, C12, w praktyce częściej wykorzystuje się wzory skrócone

LSS (limited- sample strategy): C0, C30, C2 lub C20, C1, C3 (estymator bajezyjski). Metodą referencyjną oznaczania stężenia MPA jest HPLC (chromatografia cieczowa), jednak w praktyce stosuje się metody immunoenzymatyczne (EMIT), które zawyżają wynik o około 20% [50].

Monitorowanie stężenia MPA nie jest rutynowo stosowane, jednak za jego przydatnością przemawia mniejsza ekspozycja na MMF we wczesnym okresie po TPN, inna ekspozycja na MPA przy Cyklosporynie i takrolimusie. Obecnie przy często stosowanej redukcji CNI lub GS należy zapewnić adekwatną immunosupresję poprzez optymalną ekspozycję na MPA. Zespół ekspertów Światowego Towarzystwa Transplantacyjnego w opublikowanym w 2010 roku Konsensusie zaleca monitorowanie MPA w następujących sytuacjach: zmiany leczenia immunosupresyjnego, u pacjentów nie otrzymujących indukcji, 2-lekowych schematów immunosupresji, przy redukcji CNI, w schematach bez CNI, przy opóźnionej czynności przeszczepu, w przypadkach wystąpienia ostrego odrzucania lub działań niepożądanych, u chorych wysokoimmunizowanych, u dzieci i młodocianych, przy zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, przy interakcjach lekowych. We wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki zaleca się oznaczenie stężenia MPA w 3., 7. dobie oraz między 10. a 14. dniem po TPN [27]. Wyniki trzech badań randomizowanych (badania APOMYGRE, FDCC i Opticept) wykazują, że terapeutyczne monitorowanie MPA poprawia jego skuteczność w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji [16,28,51]

Lepszą ekspozycję na MPA w skojarzeniu z CsA uzyskuje się przy początkowej dawce MMF co najmniej 2,5 g/dobę (stosowano dawki do 4,0 g/dobę). Docelowa zalecana ekspozycja MPA AUC₀₋₁₂ wynosi 30-60 mg*h/l przy stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny. Jeżeli ośrodek oznacza tylko C0, to powinno ono wynosić C0 >1,3 mg/L. Ekspozycja na MMF wzrasta w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji nawet o 90%, dlatego wczesna redukcja dawki nie jest wskazana. Ze względu na wpływ cyklosporyny na krążenie wątrobowo-jelitowe MPA ekspozycja na CellCept jest niższa niż przy leczeniu takrolimusem. Zalecaną do stosowania w skojarzeniu z takrolimusem dawką MMF jest 2,0 g/dobę (2x1,0). Ekspozycja na MPA przy takrolimusie może być wyższa o około 20% niż przy leczeniu CsA, przy stosowaniu tej samej dawki MMF. Zalecana AUC dla MPA jest takie samo - 30-60 mg*h/l, a C0 >1,9 ng/L. Zbyt niskie dawki CellCeptu niezależnie od stosowanego inhibitora kalcyneuryny zwiększają ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania. Spółwne wyniki 3 badań farmakokinetycznych z MMF (Symphony, FDCC i OptiCept) wykazały, że wyższe dawki CellCeptu przy niższych stężeniach takrolimusu korelują z lepszą czynnością nerek po 12 miesiącach po TPN i to niezależnie od stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej. W badaniu CLEAR u biorców nerki otrzymujących Tak i GS w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji stosowano dawkę nasycającą 3 g MMF lub 2 g MMF. MPA AUC w dniu 3 i 5 były istotnie wyższe w grupie otrzymującej 3,0 g MMF, po 6 miesiącach zaznaczał się

trend do mniejszej częstości procesu odrzucania i lepszej czynności nerki. Istotnie wyższą częstość procesu odrzucania obserwowano w grupie chorych, którzy w ciągu pierwszych 5 dni nie osiągnęli AUC > 30 mg*h/l [16]. W przypadku stosowania schematów bez CNI, docelowe AUC MPA powinno być wyższe - 60-90 mg*h/l.

Monitorowanie MPA jest skuteczne w uzyskaniu poprawy wczesnych wyników, zapewnia mniejszą częstość procesu odrzucania, natomiast nie wykazano korelacji poziomów MPA z występowaniem działań niepożądanych [25]. Dotychczasowe wyniki badań nie upoważniają do zalecenia stosowania TDM MPA u wszystkich biorców dla monitorowania przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. TDM jest przede wszystkim przydatne w optymalizacji leczenia MMF we wczesnym okresie po transplantacji i w wybranych grupach biorców przeszczepu nerki.

Działania niepożądane MPA

Najczęściej obserwuje się leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Czasowa redukcja dawki leku zazwyczaj szybko przywraca skład morfologiczny krwi do wartości wyjściowych. Drugim częstym powikłaniem obejmującym 13-31% biorców są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, najczęściej biegunki [18]. Występowanie biegunek wiąże się z wysokim Cmax MPA oraz stężeniem wolnego MPA (*albuminy, *bilirubina, *mocznik). Szeroko znany schemat postępowania w przypadku wystąpienia biegunek po MPA to dzielenie dawek (zmniejszenie Cmax) na 3-4 w ciągu doby. Przeprowadzone w ośrodkach w Belgii prospektywne badanie DI-DACT (Diarrhea Diagnosis Aid and Clinical Treatment) wykazało, że 33% biegunek po TPN jest wywołane zakażeniami, 6% przez inne niż immunosupresyjne leki: antyarytmiczne, antybiotyki, p-nadciśnieniowe, diuretyki, p-cukrzycowe, przeciwszczepowe, inhibitory pompy protonowej i proteazy. Należy zawsze przeprowadzić wnikliwą diagnostykę przyczyn biegunki, niepotrzebna redukcja dawki MPA naraża pacjenta na suboptymalną immunosupresję [30].

Podsumowanie

- MMF jest kluczowym lekiem we współczesnych schematach immunosupresji po transplantacji nerki.
- MMF jest skuteczny w skojarzeniu z każdą grupą leków stosowanych w indukcji lub leczeniu podtrzymującym.
- Strategie leczenia immunosupresyjnego oparte na MMF pozwalają na długotrwałe zachowanie czynności przeszczepu i przeżycie pacjenta.
- MMF jest lekiem o małej toksyczności i liczbie działań niepożądanych. Nie powoduje zaburzeń metabolicznych i nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

1. Abramowicz D., Rial M., Vitko S. et al.: Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2234.
2. Besuque S., Leventhal J., Brennan D.C. et al.: Calcineurin inhibitor free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550; a pilot study de novo kidney allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2009,

9, 1936.

3. Budde K., Sommerer C., Becker T. et al.: Sotrastaurin, a novel small molecule inhibiting protein kinase C: first clinical results in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 571.
4. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. et al.: A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/ mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: Three year analysis. *Transplantation* 2006, 81, 845.
5. Ducloux D., Motte G., Billerey C. et al.: Cyclosporin withdrawal with concomitant conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy: a 2-year follow-up. *Transplant Int.* 2002, 15, 387.
6. Dudley Ch., Pohanka E., Riad H. et al.: Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: The "Creeping Creatinine Study". *Transplantation* 2005, 79, 466.
7. Durrbah A., Pestana J., Pearson T. et al.: A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT Study). *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 547.
8. Ekberg H., Brenasconi C., Tedesco-Silva H. et al.: Calcineurin inhibitor minimization in Symphony Study: Observational results 3 years after transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, 1876.
9. Ekberg H., Grinyo J., Nashan B. et al.: Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 560.
10. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2562.
11. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995, 345, 1321.
12. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K. et al.: Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007, 83, 883.
13. Frimat I., Cassuto-Viguer E., Charpentier B. et al.: Impact of cyclosporine reduction with MMF: A randomized trial in chronic allograft dysfunction. *The Reference study.* *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 2725.
14. Garcia R., Pinheiro-Machado P.G., Felipe C.R. et al.: Conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil followed by calcineurin inhibitor minimization or elimination in patients with chronic allograft dysfunction. *Transplant. Proc.* 2006, 38, 2872.
15. Gaston R., Kaplan B., Shah T. et al.: Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: The Opticept Trial. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, 1607.
16. Gourishankar S., Houde I., Keown P. et al.: The CLEAR study: a 5-day, 3-g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2-g dosing in renal transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1282.
17. Hale M., Nicholls A., Bullingham R. et al.: The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998, 64, 672.
18. Halloran P., Mathew T., Tomlanovich S. et al.: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.* *Transplantation* 1997, 63, 39.
19. Helderman H. and Goral S.: *Transplant Immunobiology w: Handbook of Kidney Transplantation*, third edition, redakcja G.M.Danovitch, Lippincott Williams &Wilkins 2001, Philadelphia.
20. Jungraithmayr T., Staskewitz A., Kriste G. et al.: German Pediatric Renal Transplantation Study Group. Pediatric renal transplantation with mycophenolate mofetil-based immunosuppression without induction: results after three years. *Transplan-*

- tation 2003, 75, 454.
21. **Kainz A., Heinze G., Korbely R. et al.:** Mycophenolate mofetil use is associated with prolonged graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2009, 88, 1095.
 22. **Kapoor A.:** Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs* 2008; 68 (Suppl. 1):11.
 23. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients.** *Am. J. Transplant.* 2009, 9, supplement 3.
 24. **Knight S., Russell N., Barcena L. et al.:** Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systemic review. *Transplantation* 2009, 6, 785.
 25. **Knight S.R., Morris P.J.:** Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010, 1, 1.
 26. **Kuypers D.R.J., de Jonge H., Naesens M. et al.:** Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin. Therap.* 2008, 30, 673.
 27. **Kuypers D., Meur Y., Cantarovich M. et al.:** Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 341.
 28. **Le Meur Y., Buchler M., Thierry A. et al.:** Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 2496.
 29. **Lederer SR., Friedrich N., Banas B.:** Effects of mycophenolate mofetil on donor-specific antibody formation in renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2005, 19, 168.
 30. **Maes B., Hadaya K., de Moor B. et al.:** Severe diarrhea in renal transplant patients: Results of the DIDACT Study. *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 1466.
 31. **Meier-Kriesche H-U., Morris J.A., Chu AH. et al.:** Mycophenolate mofetil versus azathioprine in large population of elderly renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2864.
 32. **Meier-Kriesche H-U., Steffen B., Hochberg B. et al.:** Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am. J. Transplant.* 2003, 3, 68.
 33. **Meier-Kriesche H-U., Steffen B., Hochberg B. et al.:** Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 2003 27, 1341.
 34. **Meier-Kriesche H-U.:** TRANCEPT Study, TTS Congress, Vancouver 2010, MO17.03, O47.01 .
 35. **Miller J., Mendez R., Pirsch J. et al.:** Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. *FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 2000, 69, 875.
 36. **Montgomery RA., Hardy M.A., Jordan S.C. et al.:** Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 2004, 78, 181.
 37. **Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group.** Mycophenolate mofetil for treatment of a first acute, allograft rejection. *Transplantation* 1998, 65, 235.
 38. **Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group.** Mycophenolate mofetil for treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996, 61, 722.
 39. **Ojo A.O., Meier-Kriesche H-U., Hanson J.A. et al.:** Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000, 68, 2405.
 40. **Pascual M, Curtis J, Delmonico FL. Et al.:** A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003, 75, 1501.
 41. **Pearson T, Wali R, Shidban H. Et al.:** Spare-the-Nephron (STN) Trial: one year interim efficacy and safety of mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in renal transplants. *Am. J. Transplant* 2006, 6, 433.
 42. **Pearson TC, Mulgaonkar S., Patel A. et al.:** Efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF)/sirolimus maintenance therapy after calcineurin inhibitor (CNI) withdrawal in renal transplant recipients: final results of the Spare-The-Nephron (STN) Trial. *Am. J. Transplant* 2008, 8 (Suppl. 2), abs#129.
 43. **Robson R, Ceck J, Opelz G, Budde M, Sacks S.** Prospective registry-based observation cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant* 2005, 5, 2954.
 44. **Schnitzler M., Craig K., Hardinger K. et al.:** Mycophenolate mofetil is associated with less death with function than azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1197.
 45. **Shapiro R., Jordam ML., Scantlebury V. et al.:** A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999, 67, 411.
 46. **Suwelak B., Gerhardt U., Hohage H. et al.:** Withdrawal of cyclosporin or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 655.
 47. **Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group.** A blinded randomized clinical trial of mycophenolate mofetil the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996, 61, 1029.
 48. **U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group.** Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1995, 34, 296.
 49. **United States Renal Data System, 2009 annual data report.** www.usrds.org.
 50. **Van Gelder T., Meur Y.L., Shaw L.M.:** Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther. Drug Monit.* 2006, 28, 145.
 51. **Van Gelder T., Silva H.T., Fijter J.W. et al.:** Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: The Fixed-Dose Concentration-Controlled Trial. *Transplantation* 2008, 86, 1043.
 52. **Vincenti F., Charpentier B., Vanrenterghem Y. et al.:** A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 536.
 53. **Vincenti F., Ramos E., Brattstrom C et al.:** Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001, 71, 1282.
 54. **Vincenti F., Vanrenterghem Y, Nashan B. Et al.:** The use of mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids with cyclosporine (low dose, low dose/withdrawal and standard dose) to optimize renal function in renal allograft recipients - 18 months results. *Am. J. Transplant.* 2005, 5 (Suppl. 11), 539.