

Böbrek naklinde kullanılan immünsüpresif tedaviler

Immunosuppressive therapies used in renal transplantation

Emin Taşkıran,¹ Oytun Erbaş,² Harun Akar¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Böbrek nakli sonrası, indüksiyon immünsüpresyon tedavisi için konvansiyonel immünsüpresif tedavi yerine yeni keşfedilen antikorlarla kombine edilmiş standart immünsüpresif tedavi önerilmektedir. Bu ajanlar, anti-lenfosit antikorları (rATG, atgam, alemtuzumab), interlökin 2 reseptör antagonistlerini (basiliximab), anti-CD20 antikorları (rituximab) içermektedir. İdame immünsüpresyon tedavisi ise akut rejeksiyonu ve allograft kaybını, önlemek için gereklidir. Bu ajanlar kalsinörin inhibitörlerini (siklosporin, tacrolimus), kortikosteroidleri (prednizon), antimetabolitleri (azatiyopürin ve MMF), mTOR inhibitörlerini (sirolimus) ve belatacepti içermektedir. Tüm rejimlerin etki ve yan etkileri yapılan çalışmaların ışığında tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Böbrek nakli; immünsüpresif ajanlar; immünsüpresif antikor.

ABSTRACT

Newly discovered antibodies combined with standard immunosuppressive agents are preferred for induction of immunosuppression instead of conventional immunosuppressive therapy after renal transplantation. These agents include anti-lymphocyte antibodies (rATG, atgam, alemtuzumab), interleukin 2 receptor antagonists (basiliximab), anti-CD20 antibodies (rituximab). Maintenance immunosuppressive therapy is necessary to prevent acute rejection and loss of allograft. These agents include calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), corticosteroids (prednisone), antimetabolites (azathioprine, MMF), mTOR inhibitors (sirolimus) and belatacept. Effectiveness and side effects of all regimens will be discussed in the light of previous trials.

Keywords: Renal transplantation; immunosuppressive agents; immunosuppressive antibody.

İmmünsüpresyon indüksiyonunda iki farklı stratejide ilaç kullanılabilir: İlk stratejide yüksek doz konvansiyonel immünsüpresifler kullanılırken, ikinci stratejide direkt T hücre antijenlerine karşı geliştirilmiş olan antikorların düşük doz konvansiyonel immünsüpresiflerle kombinasyonları kullanılır.^[1,2] Yapılan çalışmalarda ikinci yöntemin greft reddi ve yetmezliğini önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir.

İmmünsüpresif antikor tedavisi: Bu antikorlar spesifik anti-lenfosit veya interlökin-2 (IL-2) reseptör antikorlarıdır.^[3,4]

Anti-lenfosit antikorlar: Antilenfosit antikorlar poliklonal veya monoklonal antikorları içerir.

Timoglobulin (rATG) tavşanlarda üretilen poliklonal immünsüpresif bir ajandır. Başka bir poliklonal antikor olan atgam ise insan timositleri ile immünize edilmiş atlarda elde edilir. Her iki ajan, majör doku uygunluk kompleksi (MHC) gibi insan T hücre yüzey antijenlerine karşı çok çeşitli antikor içerir.

Monoklonal anti-lenfosit antikorlar alemtuzumab ve muromonab (OKT3)'tür. Alemtuzumab (Campath-1H) humanize anti-CD-52 (hem B hem T hücrelerde bulunur) monoklonal antikordur. OKT3 ise T hücre reseptörüyle yakın ilişkide olan CD3 antijenine karşı üretilmiş fare antikorudur.

IL-2 reseptör antagonistleri: T hücre aktivasyonu IL-2 aracılıklı olmaktadır. Bu yüzden immünsüpre-

sif tedavi için ilgi çekici bir nokta olup bu basamağı bloke etmek için bir IL-2 reseptör antikoruna olan basiliksimab geliştirilmiştir.

Anti-CD20 antikorları: Rituksimab, CD20 + B hücreleri azaltan bir monoklonal anti-CD20 antikorudur. Birçok klinik durumda kullanılması onaylanmış olup, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıkların önlenmesi ve ABO uyumsuz greftlerde insan lökosit antijen (HLA) desensitizasyonu ile antikor ilişkili rejeksiyonu önlemede kullanılır.

Akut rejeksiyon riski yüksek olan hastalarda daha agresif bir immünsüpresyon indüksiyonu gerekli olup bu hastalar 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda şu şekilde tanımlanmıştır:^[2]

- Çoklu HLA uyumsuz hastalar
- Genç donör ve alıcı yaşı
- Afrika kökenliler
- Panel reaktif antikor (PRA) 0'dan büyük olanlar
- Donöre özgü antikor varlığında
- Kan grup uyumsuzluğu olanlarda
- Greft fonksiyonu geç başlayanlar
- 24 saatten uzun soğuk iskemide varlığında
- Bu hastalarda lenfosit azaltıcı immünsüpresif tedavilerin kullanılması, anti-IL-2 antikorlarının kullanılmaması önerilmektedir.
- Düşük riskli olan şu hastalarda ise IL-2 reseptör antikorlarının kullanılması önerilmektedir.^[5]
- Her iki haplotip eş olan beyaz ırk hastalarda canlıdan nakilde antikor tedavisi önerilmektedir.
- Başka bir solid organ nakli uygulanmış ve immünsüpresif tedavi almakta olan böbrek alıcılarında antikor tedavisi önerilmemektedir.

rATG, atgama göre akut rejeksiyon oranını azaltmada ve allogreft sağkalımında daha etkili bulunmuştur.^[6]

rATG basiliksimaba göre yüksek ve düşük akut rejeksiyon riski olan her iki hasta grubunda da rejeksiyonu önlemede daha etkili bulunmuştur. Ancak

basiliksimab alan hastalarda belirgin daha az yan etki görülmüştür.

Bu bilgiler ışığında rATG verilemeyen hasta grubunda basiliksimab önerilmektedir. Bu hastalar: lökosit sayısı <2.000/mm³, trombosit sayısı <75.000/mm³ olan hastalardır.^[7-10]

Alemtuzumab (Campath-1H) kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılan humanize anti-CD52 antikorudur. INTAC adlı randomize kontrolü bir çalışmada, 139 yüksek riskli hasta tek doz 30 mg alemtuzumab ya da 6 mg/kg rATG ile dört gün boyunca ve 355 düşük riskli hasta tek doz 30 mg alemtuzumab ya da 40 mg basiliksimab ile dört gün boyunca tedavi edilmiş, yüksek risk grubunda 6, 12. ve 36. aylarda akut rejeksiyon açısından her iki grup arasında fark saptanmamış, 12. ve 36. aylar arasında görülen geç akut rejeksiyon ise alemtuzumab alan grupta ise daha fazla görülmüştür.^[11] Düşük risk grubunda akut rejeksiyon alemtuzumab alan grupta basiliksimab alan gruba kıyasla daha az görülmüştür.

Ritüksimab ABO uyumsuzluğu olan nakillerde HLA desensitizasyonu içine ve nakil böbrekte rekürren fokal segmental glomerüloskleroz gelişimini önlemede kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastalarda rejeksiyon riskini azaltsa da böbrek naklinde indüksiyon tedavisinde kullanılması başta enfeksiyona yatkınlık olmak üzere yan etkileri nedeniyle zararlı bulunmuştur.

Böbrek nakil alıcısına yapılan otolog kök hücre nakli de gelecek yıllarda üzerinde çalışılması gereken umut veren bir tedavi gibi görünmektedir.^[12]

BÖBREK NAKLİNDE KULLANILAN İDAME İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİLER

Böbrek naklinde, akut rejeksiyonu önlemeye yardım etmek ve renal allogreft kaybını önlemek için idame immünsüpresif tedavi kullanılır. Başlangıçta yeterli doz immünsüpresyon gerekiyken, zamanla enfeksiyon ve malignite gelişim riski nedeniyle idame immünsüpresif tedavi yeterli en düşük doza indirilmelidir. Böbrek naklinde optimal idame immünsüpresif tedavi belirlenmemiştir. Güncel olarak en çok kullanılan idame immünsüpresif tedavi kortikosteroid (genellikle oral prednizolon), azatiyopürin, mifenolat mofetil (MMF), siklosporin (mikroemülsiyon formunda), takrolimus, everolimus, rapamycin (sirolimus) ve belateceptin değişik kombinasyonlarından oluşmaktadır (Tablo 1).^[13]

Akut rejeksiyon ve allogreft kaybı riski nakil sonrası ilk üç ayda en yüksektir. Bu yüzden immünsüpresyon bu dönemde çok fazla olmalıdır.

İmmünsüpresif tedavinin en ciddi yan etkileri (enfeksiyonlar ve malignite gelişimi) immünsüpresyonun total miktarı ile ilişkilidir. Nakil sonrası 6. aydan 12. aya kadar immünsüpresyon dozunun yavaş yavaş azaltılması bu yüzden çok önemlidir.

Çoğu nakil merkezinde KDIGO 2009 klinik uygulama kılavuzunda da önerildiği gibi şu üçlü idame immünsüpresif tedavi rejimi kullanılır: Bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin ya da takrolimus), bir antimetabolit (azatiyopürin, MMF) ve prednizolon.^[14] Sirolimus ya da everolimus veya belatacept bazı merkezlerde kalsinörin inhibitörü yerine üçlü rejimde kullanılmaktadır. Bu üçlü rejimle bir yıllık yaşam >%90 ve akut rejeksiyon oranı <%20'dir.^[15]

Kalsinörin inhibitörleri: Bu grupta takrolimus siklosporine tercih edilir. Çünkü yapılan çalışmalarda siklosporine kıyasla takrolimus verilen grupta daha az akut rejeksiyon oranları ve allogreft yaşam süresinin artışı saptanmıştır. Ancak takrolimus nakil sonrası diyabetes mellitus (DM) ile daha çok ilişkili olup etkilenen hastalarda allogreft yaşam süresini azaltmaktadır. Ayrıca takrolimus, birlikte kullanılan immünsüpresif ajan olan mikofenalat mofetil kan düzeylerini siklosporin gibi azaltmadığından etkili immünsüpresyona katkıda bulunmaktadır.

Siklosporin kullanımında iki kısıtlayıcı faktör maliyet ve nefrotoksitedir. Ayrıca böbrek nakil hastalarında sıklıkla kullanılan şu ilaçların kan siklosporin düzeyini azaltması da başka bir sorundur: kalsiyum kanal blokörleri, antifungal ajanlar (ketokanazol ve flukanazol) eritromisin, klaritromisin. Şu ilaçlar ise kan siklosporin düzeyini azaltır: antikonvülzanlar (barbituratlar, fenitoin, karbamazepin), anti tüberküloz ilaçlar (izoniazid ve rifampisin).

Takrolimus (FK506) siklosporinle benzer etkisi olan ancak daha potent bir makrolid immünsüpresiftir. Takrolimus FK506 bağlayıcı proteine bağlanır. Bu

proteinin peptidyl-prolil izomeraz aktivitesi vardır ve kalsinörin ilişki T hücre reseptörü blokajı ve sonuçta IL-2 transkripsiyonunun blokajıyla immünsüpresif etkisini gösterir.^[16] Böylece takrolimus, T-T hücre ve T-B hücre aktivasyonunu gen transkripsiyonunu engelleyerek yapmış olur.

Takrolimus siklosporine kıyasla suda daha çok çözüldüğünden emilimi için safra tuzlarına ihtiyacı yoktur.

ELITE (The Efficacy Limiting Toxicity Elimination) çalışmasında, birinci yılda düşük doz takrolimus, MMF ve kortikosteroid tedavisi düşük doz siklosporin bazlı rejimlere kıyasla allogreft sağkalımında ve rejeksiyonunda üstün etkilere sahip olduğu görülmüştür.^[17]

Siklosporine kıyasla takrolimus ile daha belirgin baş ağrısı ve tremor, daha sık nakil sonrası DM, daha sık diyare, dispepsi ve kusma, daha sık alopesi, daha az hirsutizm, gingival hiperplazi, hipertansiyon ve daha sık ciddi nötropeni yan etkilerinin geliştiği bildirilmiştir.^[18]

ANTİMETABOLİK AJANLAR

KDIGO klinik uygulama kılavuzuna göre ilk tercih antiproliferatif ajan MMF'dir.^[19] Yüksek maliyetine rağmen çeşitli çalışmalar ile daha düşük akut rejeksiyon oranları ile ilişkili olduğundan ilk tercih olarak önerilmektedir.

Azatiyopürin ise baba olmayı planlayan erkeklerde ve doğurgan yaştaki kadınlarda MMF'nin teratojenik etkileri nedeniyle ilk tercihtir.

Daha önce anlatılan yüksek riskli hastalarda MMF tercih edilmektedir. Gut hastalığı olan nakil alıcılarında MMF azatiyopürine tercih edilmelidir. Çünkü allopurinol gibi ajanların azatiyopürin ile kombine kullanılması kontrendikedir. Gastrointestinal yan etkiler MMF ile daha sık olduğundan enterik kaplı mikofenolik asit (MFA) tercih edilebilir.^[20]

Azatiyopürin, 6-merkaptopürin analogu olan bir antimetabolittir. Lökopeni azatiyopürinin en ciddi

Tablo 1. Böbrek naklinde immünsüpresyon indüksiyonunda kullanılan tedavi stratejileri

Yüksek doz konvansiyonel ajanlar	Antikor indüksiyonu
Kalsinörin inhibitörler: Siklosporin veya takrolimus	Düşük doz kalsinörin inhibitörü: Siklosporin veya takrolimus
Kortikosteroidler	Kortikosteroidler
Antimetabolitler: Mikofenalat mofetil veya azatiyopürin	Antimetabolitler: Mikofenalat mofetil veya azatiyopürin
	Aşağıdakilerden biri:
	Timoglobulin
	Basiliximab
	Alemtuzumab

yan etkisidir. İmmünsüpresif etkisi lökositlerde azalmaya yol açmasıyla ilişkili değildir.

Mikofenolik asit hızlıca MFA'ya metabolize olur ve inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini bloke eder, lenfosit fonksiyonunu bozarak etkisini gösterir.^[21] Nefrotoksik değildir ve azatiyopürine göre daha az kemik iliği toksisitesi yapar. Gastrointestinal yan etkileri ise daha siktir.

MYSS (The Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Acute Rejection in Renal Transplantation trial) çalışmasında, 336 hastaya kadavradan böbrek nakli yapıldıktan sonra hastalar rastgele MMF ve azatiyopürin verilen iki gruba ayrılmış ancak her iki grup da ayrıca siklosporin ve kortikosteroid de almaktaymış. On beş aylık takip sonucunda klinik rejeksiyon MMF ve azatiyopürin verilen gruplarda aynı saptanmıştır. Yan etkiler bakımından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.^[22]

Hayvan modellerine ve bazı klinik kanıtlara dayanılarak MMF'nin kronik allograft rejeksiyonunu azalttığı ileri sürülmüştür.

Kortikosteroidler: Steroidlerin optimal dozu ve idame immünsüpresyon şeması üzerinde fikir birliği yoktur.^[23] Üçlü ajan immünsüpresif tedavi rejiminde, nakil sonrası üç gün boyunca 1 mg/kg, daha sonra bir hafta boyunca 20 mg/gün verilir. Daha sonra her hafta doz 5 mg azaltılarak akut rejeksiyon bulguları gelişmezse birinci ayın sonunda 5 mg/gün dozuna düşürülür. Steroid kullanımından kaçınma artmış rekürren glomerülonefrit riski ile ilişkilidir.^[24]

MAMMALLIAN TARGET OF RAPAMYCIN İNHİBİTÖLERİ (mTOR)

İlk mTOR inhibitörü olan sirolimus *Streptomyces hygroscopicus* adlı mantarlardan üretilen makrolid bir antibiyotiktir. Everolimus ise sirolimusun majör metabolitidir. Bu iki molekülün etkinlikleri benzerdir. Ancak sirolimusun gecikmiş allograft fonksiyonu, kötü yara iyileşmesi gibi erken nakil sonrası komplikasyonları kullanımını kısıtlamaktadır.^[25]

Yirmi bir randomize kontrollü çalışmanın incelendiği güncel bir meta analizde sirolimus verilen gruplarda azalmış malignite insidansına karşılık artmış mortalite saptanmıştır.^[26] Birkaç retrospektif çalışmada da sirolimus verilen gruplarda allograft sağkalımının düşük olduğu görülmüştür.^[27]

İdame immünsüpresif olarak kullanılan kalsinörin inhibitörlerini nefrotoksisite riskini azaltmak için mTOR inhibitörleri ile değiştirmek mümkündür. Bu durum ZEUS adlı çok merkezli bir çalışmada incelenmiştir.^[28]

ZEUS çalışmasında 300 böbrek alıcısında everolimus siklosporinle karşılaştırılmıştır. Basiliksimab ile indüksiyon ve 4.5 ay boyunca siklosporin, MMF ve kortikosteroidle idame immünsüpresif tedavi sonrası hastalar MMF + kortikosteroid rejimine ek olarak everolimus veya siklosporin alan iki gruba ayrılmış. On ikinci ayda everolimus rejimi alan grupta siklosporin alan gruba kıyasla GFR oranları daha yüksek bulunmuştur. Toplam rejeksiyon sayıları her iki grupta da aynı olmasına rağmen, 4.5 ayda everolimusa geçen grupta rejeksiyon insidansı belirgin olarak artmıştır.

Siklosporinle karşılaştırıldığında everolimus daha yüksek lipid düzeyleri, artmış proteinüri ve daha düşük hemoglobin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Belatacept: Bugüne kadar T hücre aktivasyonu ile ilgili çalışılan birçok kostimülatör yol arasında T hücre yüzeyinde bulunan CD28'in antijen sunan hücre yüzeyindeki B7-1 ve B7-2 (CD80-CD86) en çok çalışılan yol olmuştur. CD28 sinyali ile T hücre anejisi ve apoptozu önlenmektedir. Belatacept ise bu yolu inhibe ederek T hücre anejisi ve apoptozu yaratarak immünsüpresif etkilerini göstermektedir.

Siklosporinle kıyaslamalı olarak yapılan çalışmalarda belatacept idame immünsüpresyonda kullanıldığında siklosporine benzer rejeksiyon oranlarına sahip olsa da 12 aylık izlem sonunda GFR düzeyleri belatacept verilen grupta yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni olarak kronik allograft nefropatiye siklosporine göre daha az yol açması olduğu düşünülmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353:1083-91.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.

3. Wong W, Venetz JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;80:289-96.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1-155.
5. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
6. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000;69:834-41.
7. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;72:245-50.
8. Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003;75:2048-53.
9. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:968-73.
10. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK. Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2003;76:10-5.
11. Goldfarb-Rumyantzev AS, Smith L, Shihab FS, Baird BC, Habib AN, Lin SJ, et al. Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:563-74.
12. Atkison P, Joubert G, Barron A, Grant D, Paradis K, Seidman E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. *Lancet* 1995;345:894-6.
13. Jarzembowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. *Pediatr Transplant* 2005;9:117-21.
14. Binet I, Nিকেleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67:918-22.
15. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001;38:25-35.
16. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, Becquemont L, Schlageter MH, Cassinat B, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1889-96.
17. Thervet E, Anglicheau D, King B, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, et al. Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:1233-5.
18. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1182-7.
19. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-31.
20. Available from: www.ustransplant.org [Accessed on January 10, 2010].
21. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225-32.
22. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Vivas C, Marsh JW, McCauley J, et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:411-5.
23. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-9.
24. Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, Magee JC, Cibrik DM, Leichtman AB, et al. Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. *Transplant Proc* 2001;33:1005-6.
25. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation* 2005;80:211-20.
26. Schold JD, Kaplan B. AZA/tacrolimus is associated with similar outcomes as MMF/tacrolimus among renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2067-74.
27. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation* 2011;91:470-8.
28. Allison AC, Eugui EM, Sollinger HW. Mycophenolate mofetil (RS-61443): Mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:129.