
Rapport mycofenolaatmofetil (Cellcept®) bij niertransplantatie

Vraagstelling

Er is vanuit de praktijk kritiek gekomen op het huidige CFH-advies (zie onder) betreffende de toepassing van **mycofenolaatmofetil** (Cellcept®) na niertransplantaties. Bij niertransplantaties wordt thans doorgaans het volgende immunosuppressie-beleid gevoerd: calcineurineblokker (ciclosporine) met mycofenolaatmofetil en prednison; zo nodig in combinatie met een IL-2 receptor blokker; indien mogelijk wordt na ongeveer een jaar de calcineurineblokker geleidelijk gestaakt. Voorwaarde hierbij is dat de behandeling met mycofenolaatmofetil na de *acute fase* (dat wil zeggen de eerste zes maanden na de transplantatie) kan worden voortgezet. Het huidige CFH-advies spreekt alleen over toepassing van mycofenolaatmofetil gedurende de *acute fase* na de niertransplantatie.

De tekst in het Farmacotherapeutisch Kompas betreffende het CFH-advies van mycofenolaatmofetil is daarom achterhaald en zou meer in overeenstemming moeten worden gebracht met de geregistreerde indicaties en de gangbare praktijk.

Geregistreerde indicaties

Mycofenolaatmofetil (Cellcept®) kent de volgende geregistreerde indicaties (Sectie 4.1 van de 1 B tekst):

CellCept wordt gebruikt samen met ciclosporine en corticosteroiden als profylaxe tegen acute orgaanafstoting bij patiënten die een allogene nier-, hart- of levertransplantatie ondergaan.

CFH-advies

Het huidige CFH-advies (Farmacotherapeutisch Kompas 2006, blz. 1092) luidt als volgt: *Mycofenolaatmofetil is na niertransplantatie een aanvulling als preventie van transplantaatafstoting in de acute fase. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de effectiviteit van mycofenolaat als rescue-therapie en de effectiviteit bij andere orgaantransplantaties.*

Nadere voorwaarden

De nadere voorwaarden voor de toepassing van mycofenolaatmofetil luiden als volgt (Farmacotherapeutisch Kompas 2006, blz. 1129):

41. R-DNA-interferon, erythropoëetine en analoga, mycofenolaatmofetil en mycofenolzuur, glatirameer, anagrelide en levodopa/carbidopa, intestinale gel

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- a. voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
- b. voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op 150 000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Voorts heeft de CFH voor het geneesmiddel mycofenolaatmofetil de volgende ongeregistreerde indicaties beoordeeld op de in Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering gestelde voorwaarden. De volgende ongeregistreerde indicaties voldoen aan de gestelde voorwaarden:

- secundaire profylaxe na falen van eerdere immunosuppressieve therapie bij orgaantransplantatie;

- glomerulonefritis, niet (meer) reagerend op eerdere immunosuppressieve therapie of waar deze niet meer kan worden gebruikt;
- refractaire auto-immuunziekten, zoals ANCA geassocieerde vasculitis en gesystematiseerde lupus erythematosus.

Immunosuppressieve geneesmiddelen

Hier volgt een inventarisatie van de geregistreerde indicaties en CFH-adviezen van de immunosuppressieve middelen die bij de preventie en/of behandeling van afstotingsreacties na niertransplantaties worden toegepast (met uitzondering van de glucocorticosteroiden en van mycofenolaatmofetil dat hierboven al kort is besproken).

Calcineurineblokkers

Ciclosporine

Therapeutische indicaties

Transplantaties

- **Orgaantransplantatie**
Voorkoming van afstoting van het getransplanteerde solide orgaan. Ciclosporine kan als monotherapie of in combinatie met lage doses corticosteroiden of andere immunosuppressiva gebruikt ter voorkoming van afstoting van allogene transplantaten van nier, lever, hart, hart-long, long, pancreas, resp. nier-pancreas.
De behandeling van niertransplantaatafstoting bij patiënten die eerder met andere immunosuppressiva werden behandeld.
- **Beenmergtransplantatie**
De profylaxe van afstotingsreacties na beenmergtransplantaties.
De profylaxe of behandeling van graft versus host (GVH) reacties.

(....)

Huidig CFH-advies:

Ciclosporine dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring op immunosuppressief gebied.

Tacrolimus

Therapeutische indicaties

Voorkoming van afstoting van allogene transplantaten van de lever.
Voorkoming van afstoting van allogene transplantaten van de nier bij volwassenen.
Behandeling van afstoting van allogene transplantaten van de lever, nier en hart bij patiënten, die eerder met andere immunosuppressiva werden behandeld.

Huidig CFH-advies:

Voor de profylaxe van een afstotingsreactie na een levertransplantatie geeft de Commissie vanwege de beperkte ervaring met tacrolimus vooralsnog de voorkeur aan ciclosporine. Na falen van conventionele antireactie therapie bij orgaantransplantaties (bv. ciclosporine/azathioprine/corticosteroiden) is tacrolimus nog in staat de afstoting te onderdrukken. Indien de conventionele antireactietherapie onacceptabele bijwerkingen geeft is tacrolimus vaak nog toepasbaar.

IL-2 receptor blokkers

Basiliximab

Therapeutische indicaties

Simulect® (basiliximab) is geïndiceerd voor de preventie van acute orgaanresectie bij de novo allogene niertransplantatie bij volwassenen en pediatrische patiënten. Het moet samen met een immunosuppressieve therapie op basis van een ciclosporine-micro-emulsie en corticosteroiden worden gebruikt bij patiënten met panel reactieve antilichamen lager dan 80%, of bij een drievoudige immunosuppressieve onderhoudsbehandeling die ciclosporine-micro-emulsie, corticosteroiden en hetzij azathioprine of mycofenolaatmofetil bevat.

Huidig CFH-advies:

De Commissie heeft basiliximab nog niet beoordeeld.

Daclizumab

Therapeutische indicaties

Zenapax (daclizumab) is geïndiceerd ter voorkoming van acute orgaanafstoting bij de novo allogene niertransplantatie. Het wordt gebruikt in combinatie met een immunosuppressieve behandeling, ciclosporine en corticosteroiden inbegrepen, bij patiënten die niet sterk zijn geïmmuniseerd.

Huidig CFH-advies:

De Commissie heeft daclizumab nog niet beoordeeld.

Toepassing van mycofenolaatmofetil tijdens onderhoudsbehandeling en als rescue-therapie

Het immunosuppressieve beleid na niertransplantaties zoals in de Vraagstelling verwoord is in overeenstemming met recente inzichten die in de medische literatuur zijn gepubliceerd (bijv. Bestard et al., 2005; Ciancio et al., 2005; Afzali et al., 2005; Offermann, 2004; Halloran, 2004; NICE, 2004; Knoll et al., 2003; Carpenter et al., 2001).

Het is overigens niet duidelijk op grond van welke overwegingen men ervoor kiest om wel of niet een IL-2 receptor blokker toe te passen. Blijkens een recente meta-analyse (Adu et al., 2003) leidt toepassing van IL-2 receptor blokkers bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en immunosuppressie krijgen op basis van ciclosporine tot een significante afname van de kans op acute afstoting (OR 0,51; 95% CI 0,42, 0,63). Zie ook het overzichtsartikel van van Gelder et al., 2004. IL-2 receptor blokkers verminderen ook de acute afstotingsreacties met ongeveer 60% indien zij worden toegepast in combinatie met tacrolimus, mycofenolaatmofetil en prednison (Bumgardner et al., 2001). De werkzaamheid, veiligheid (infecties, maligniteiten) en bijwerkingen van de twee beschikbare IL-2 receptor blokkers zijn niet duidelijk verschillend. Ook een meta-analyse uit de Cochrane Library toont dezelfde gunstige werkingen van IL-2 receptor blokkers (Webster et al., 2004a en 2004b).

Het probleem lijkt te zijn dat het CFH-advies zich uitsluitend uitspreekt over de toepassing van mycofenolaatmofetil na niertransplantatie *in de acute fase* en ook dat het stelt dat er nog onvoldoende onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van mycofenolaatmofetil als *rescue-therapie*.

Werkzaamheid van mycofenolaatmofetil in de acute fase en op lange termijn

Volgens het huidige CFH-advies ("Mycofenolaatmofetil is na niertransplantatie een aanvulling als preventie van transplantaatafstoting in de *acute* fase. ...") dient mycofenolaatmofetil alleen als aanvullende preventie van transplantaatafstoting in de acute fase te worden toegepast. Blijkens de literatuur (en ook de mening van Nederlandse experts) is 'de acute fase' de periode tot 6 maanden na de transplantatie. Thans zijn al geruime tijd aanvullende gegevens beschikbaar over de toepassing van mycofenolaatmofetil gedurende langere tijd na de acute fase.

In de oorspronkelijke 'pivotal' klinische onderzoeken werd de werkzaamheid van mycofenolaatmofetil vastgesteld op grond van de gegevens tot 6 maanden na transplantatie (dus aan het einde van de acute fase) (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995; Sollinger HW, 1995; Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996). Sindsdien zijn veel nieuwe gegevens beschikbaar gekomen, met name betreffende de werkzaamheid op langere termijn. De één-jaars-gegevens van de drie eerder genoemde onderzoeken zijn gepubliceerd (Halloran et al., 1997). Het betrof een voorziene, prospectieve 'gepoolde' analyse van de gecombineerde data van de drie eerder genoemde onderzoeken. Het percentage patiënten met een eerste afstotingsreactie in het eerste jaar na transplantatie was statistisch significant lager in de groepen die mycofenolaatmofetil kregen toegediend (19,8% en 16,5% voor resp. 2 g/dag en 3 g/dag) in vergelijking met de groep die azathioprine of placebo kreeg toegediend (40,8%). Het relatieve risico was 0,46 voor mycofenolaatmofetil 2 g/dag en 0,38 voor 3 g/dag. In het eerste jaar na transplantatie

waren de percentages patiënten die hun transplantaat verloren of stierven 9,6%, 10,8% en 12,4% voor respectievelijk mycofenolaatmofetil 2 g/dag, idem 3 g/dag en azathioprine/placebo. Deze verschillen waren niet statistisch significant. Deze bijeengevoegde gegevens tonen aan dat het gunstige effect van mycofenolaatmofetil op de acute afstoting in de eerste 6 maanden na transplantatie ook in het eerste jaar als geheel blijft gehandhaafd. Een verschil in overleving van het transplantaat of de patiënt werd echter niet waargenomen.

De drie-jaars-gegevens van deze zelfde drie oorspronkelijke onderzoeken zijn ook gepubliceerd (U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group, 1999; European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1999; Mathew TH, 1998). Uit de resultaten van het Europese onderzoek blijkt dat de patiënten die mycofenolaatmofetil kregen na drie jaar een kleinere kans hadden op verlies van het transplantaat (exclusief overlijden als oorzaak van verlies van het transplantaat) dan de patiënten die placebo kregen (naast ciclosporine en glucocorticosteroiden): 8,7%, 12,8% en 16% voor respectievelijk mycofenolaatmofetil 2 g/dag, idem 3 g/dag en placebo. De incidentie van verlies van transplantaat/overlijden was 15,2%, 18,8% en 22,0% voor respectievelijk mycofenolaatmofetil 2 g/dag, idem 3 g/dag en placebo. Het Amerikaanse onderzoek liet de volgende gegevens zien: incidentie van verlies van transplantaat/overlijden was 18,9%, 22,6% en 25,3% voor respectievelijk mycofenolaatmofetil 2 g/dag, idem 3 g/dag en azathioprine. Deze percentages waren *niet* statistisch significant verschillend. Het over drie continenten verspreide onderzoek toonde ook een niet-significante verbetering van de kans op overleving van het transplantaat of de patiënt voor mycofenolaatmofetil ten opzichte van azathioprine: 18,1%, 15,2% en 19,8% voor respectievelijk mycofenolaatmofetil 2 g/dag, idem 3 g/dag en azathioprine.

Een analyse op de gezamenlijke drie-jaars-resultaten laat zien dat de toepassing van mycofenolaatmofetil leidt tot een verlenging van de overleving van de getransplanteerde nieren. De aldus berekende odds ratios voor niet-overleven van het transplantaat bedragen 0,73 ($p=0,05$) resp. 0,82 (n.s.) voor resp. mycofenolaatmofetil 2 g/dag en idem 3 g/dag in vergelijking met azathioprine/placebo.

Aanvullende gegevens die aantonen dat mycofenolaatmofetil betere resultaten oplevert voor transplantaat en patiënt dan azathioprine komen uit een analyse van de gegevens van 66.774 patiënten die een niertransplantatie ondergingen uit het U.S. Renal Transplant Scientific Registry (Ojo et al., 2000). Zowel de overleving van de patiënten (91,4% vs. 89,9%; $p=0,002$) als van de transplantaten (85,6% vs. 81,9%; $p<0,001$) waren statistisch significant beter voor de patiënten die mycofenolaatmofetil kregen dan voor de patiënten die azathioprine kregen.

Conclusie

De werkzaamheid van mycofenolaatmofetil als onderdeel van het immunosuppressieve beleid op lange termijn na niertransplantatie is hiermee ruimschoots aangetoond. Dit gevoegd bij de significante vermindering van de kans op afstoting in de eerste zes maanden na transplantatie en het bekende verband tussen vroege afstoting en niet-overleven van het transplantaat op de lange termijn rechtvaardigt het gebruik van mycofenolaatmofetil voor de onderhoudsbehandeling van patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Werkzaamheid van mycofenolaatmofetil als 'rescue-therapie'.

Een eerste onderzoek naar de waarde van mycofenolaatmofetil als behandeling van acute afstotingsreacties bij 150 patiënten met een acute afstotingsreactie die niet verbeterde bij antilymfocytenbehandeling toonde de waarde van mycofenolaatmofetil in deze situatie aan. Deze patiënten werden behandeld met hoge doseringen glucocorticosteroiden (i.v.) gedurende 5 dagen en een geleidelijke vermindering daarvan in de volgende 5 dagen of met mycofenolaatmofetil 1,5 g tweemaal daags gedurende 6 maanden. In beide groepen kregen de patiënten ook ciclosporine en onderhoudsbehandeling met glucocorticosteroiden. Na 6 maanden was het aantal patiënten die hun transplantaat hadden verloren of die waren overleden in de met mycofenolaatmofetil behandelde groep 45% lager dan in de andere groep.

Dit onderzoek werd gevolgd door een onderzoek bij 221 patiënten die een acute afstotingsreactie van hun getransplanteerde nier hadden. Het betrof een onderzoek met twee fasen dat beoogde de waarde vast te stellen van mycofenolaatmofetil als

aanvullende therapie bij deze afstotingsreacties. In de eerste fase werden degenen met een acute afstotingsreactie tussen 7 dagen en 6 maanden na de transplantatie gerandomiseerd naar behandeling met intraveneuze toediening van glucocorticosteroiden in combinatie met mycofenolaatmofetil (1,5 g 2 dd) of azathioprine. Na één jaar werd een interim analyse gedaan waarna de patiënten die de eerste fase geheel hadden doorlopen open werden doorbehandeld tot het einde van het drie jaar durende onderzoek. Het bleek dat de patiënten die werden behandeld met azathioprine in de eerste zes maanden een statistisch significant grotere kans hadden om antilymfocyten therapie nodig te hebben of onvoldoende behandelingsresultaat te ervaren dan de patiënten die mycofenolaatmofetil kregen (51,9% resp. 29,2%; $p=0,0006$; Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group, 1998). Na drie jaar bleek er geen statistisch significant verschil te zijn tussen de groepen betreffende overleving van het transplantaat of de patiënt zelf. Het bleek echter dat het oorspronkelijke onderzoek onvoldoende power bezat om een dergelijk verschil te vinden en dat een groot deel van de patiënten het onderzoek hadden verlaten voordat de periode van 3 jaar om was (Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group, 2001).

Conclusie

Op grond van deze onderzoeksresultaten is de conclusie dat mycofenolaatmofetil werkzaam is als rescue-therapie bij acute afstotingsreacties na niertransplantaties.

Calcineurine remmers, mycofenolaatmofetil en functie van niertransplantaten

Calcineurine remmers spelen een belangrijke rol bij het behoud van getransplanteerde nieren maar hebben een belangrijk nadeel. Zij zijn nefrotoxisch. Om deze reden streeft men er thans naar om – zo gauw dat mogelijk is – de dosering van deze immunosuppressiva te verlagen en indien mogelijk, hun toepassing te staken of te vervangen door minder nefrotoxische stoffen (Bestard et al., 2005; Offermann, 2004)). Het gaat hier met name om ciclosporine en in veel mindere mate om tacrolimus. Pascual et al. (2003) verrichtten een prospectief, gerandomiseerd onderzoek bij 64 patiënten en vonden dat verlaging van de dosering van ciclosporine met 50% na tenminste een jaar na de transplantatie niet gepaard ging met een verhoogde kans op afstoting gedurende de volgende zes maanden. Analyse van gegevens betreffende niertransplantaties uit het gegevensbestand van de Collaborative Transplant Study (Opelz en Dohler, 2001) toonde aan dat de dosering van ciclosporine gedurende het eerste jaar na transplantatie een significant verband had met overleving van het transplantaat op lange termijn. Patiënten die een dosering kregen van 3-6 mg/kg/dag gedurende dit eerste jaar hadden de beste resultaten voor wat betreft overleving van hun getransplanteerde nier in de periode van 10 jaar na transplantatie, terwijl patiënten die een dosering van < 3 mg/kg/dag kregen de kans liepen om onvoldoende immunosuppressie te hebben. Door de beschikbaarheid van mycofenolaatmofetil is onderzoek verricht om na te gaan of de toepassing van het nefrotoxische ciclosporine na bepaalde tijd na de transplantatie niet in het geheel kan worden gestaakt (zie bijv. Bestard et al., 2005). In een groot prospectief gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en in stabiele toestand verkeerden bij behandeling met mycofenolaatmofetil, ciclosporine en glucocorticosteroiden, leidde staking van ciclosporine tot een aanvankelijke, lichte verbetering van de nierfunctie en van het lipidenprofiel. Echter, de incidentie van een acute afstotingsreactie na onttrekking van ciclosporine was 11% terwijl deze incidentie slechts 2,4% was bij patiënten die ciclosporine doorgebruikten. Verlies van het transplantaat trad echter in geen van beide groepen op (Abramowicz et al., 2002). Onlangs publiceerde dezelfde groep onderzoekers de langetermijn resultaten van dit onderzoek (Abramowicz et al., 2005). Zevenenzeventig patiënten kregen een behandeling met ciclosporine, mycofenolaatmofetil en glucocorticosteroiden (groep A) en 74 patiënten kregen dezelfde behandeling maar zonder ciclosporine (groep B). Serum creatinine en creatinineklaring werden elke 6 maanden gemeten. Na 5 jaar bleek dat overleving van patiënt en transplantaat in groep B 93% resp. 88% bedroegen tegen 95% resp. 92% in groep A. Zeven patiënten in groep B hadden een acute afstotingsreactie tegen 1 in groep A ($p=0,0283$). Negen nieren gingen verloren in groep B tegen 3 in groep A. Groep B toonde een lichte maar niet statistisch significante verbetering van de creatinineklaring (67,4 vs. 61,7 mL/min; $p=0.05$). De onderzoekers concluderen dat onttrekking van ciclosporine wellicht leidt tot een kleine verbetering van de nierfunctie

maar gepaard gaat met een licht verhoogde kans op afstotingsreacties en verlies van transplantaat in de periode van 5 jaar na de transplantatie. Dudley et al. (2005) verrichtten een open, gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van vervanging van ciclosporine door mycofenolaatmofetil op de nierfunctie bij patiënten die een verslechterende nierfunctie hadden als gevolg van een chronische nefropathie. Patiënten in groep A kregen mycofenolaatmofetil (geleidelijk toenemende dosering gedurende 4 weken tot 2 g/dag) in plaats van ciclosporine (geleidelijke staking in gedurende 6 weken); patiënten in groep B zetten de behandeling met ciclosporine voort. De primaire uitkomstparameter was het percentage patiënten met een goede reactie gedurende de 6 maanden na onttrekking van ciclosporine in groep A en in dezelfde periode in groep B. De definitie van een goede reactie was stabilisering of afname van de concentratie creatinine in het serum (SCr) blijvend uit afvlakking of een positieve helling van de lijn in de grafiek waarin $1/SCr$ is uitgezet tegen de tijd en geen verlies van transplantaat. Secundaire uitkomstparameters waren o.a. de incidentie van acute afstoting, overleving van transplantaat en patiënt en veranderingen in bepaalde laboratoriumparameters. Het percentage patiënten (intention-to-treat groep) met een goede reactie was 58% in groep A en 32% in groep B ($p=0,006$). Er waren geen acute afstotingsreacties in groep A. De patiënten in deze groep vertoonden ook een significante verlaging van de totale cholesterolconcentraties. De onderzoekers concluderen dat bij patiënten met een toenemend verslechterende nierfunctie als gevolg van een chronische nefropathie na niertransplantatie vervanging van ciclosporine door mycofenolaatmofetil leidt tot een belangrijke toename van de nierfunctie zonder verhoogde kans op acute afstotingsreacties.

Conclusie

Het volgende immunosuppressiebeleid na niertransplantatie (namelijk calcineurineblokker met mycofenolaatmofetil en prednison; zo nodig in combinatie met een IL-2 receptor blokker; indien mogelijk wordt na ongeveer een jaar ciclosporine [calcineurineblokker] geleidelijk gestaakt) is in overeenstemming met de hedendaagse inzichten. Mycofenolaatmofetil speelt een centrale rol in immunosuppressieve behandeling na niertransplantatie. Voorwaarde hierbij is dat de behandeling met mycofenolaatmofetil na de acute fase (dat wil zeggen de eerste zes maanden na de transplantatie) kan worden voortgezet. Mycofenolaatmofetil is echter niet geregistreerd als onderhoudsbehandeling. Omdat het ook geen zeldzame indicatie is ($< 1:150.000$), voldoet deze onderhoudsbehandeling niet aan de nadere voorwaarden die in het begin van dit document zijn genoemd. Vergoeding in het kader van het GVS is daarom voor deze indicatie niet mogelijk.

Het huidige CFH-advies stelt dat mycofenolaatmofetil uitsluitend in de acute fase na transplantatie als preventie van transplantaatafstoting voor vergoeding in aanmerking komt. Gezien de stand der wetenschap, zou het CFH-advies daarom ook moeten worden aangepast aan de thans geldende inzichten.

Huidig CFH-advies

Het huidige CFH-advies (Farmacotherapeutisch Kompas 2006, blz. 1092) luidt als volgt: Mycofenolaatmofetil is na niertransplantatie een aanvulling als preventie van transplantaatafstoting in de acute fase. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de effectiviteit van mycofenolaatmofetil als rescue-therapie en de effectiviteit bij andere orgaantransplantaties.

Concept nieuw CFH-advies

Mycofenolaatmofetil is in Nederland geregistreerd voor preventie van acute orgaanafstoting na nier-, lever- en harttransplantatie. Op grond van de resultaten van klinisch onderzoek kan mycofenolaatmofetil na niertransplantatie onderdeel uitmaken van het immunosuppressieve beleid ter voorkoming van transplantaatafstoting kort na de transplantatie en ook als onderhoudsbehandeling en voor 'rescue'-behandeling na falen van eerdere immunosuppressieve therapie.

Literatuurverwijzingen

Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitko S, Del Castillo D, Manas D, Lao M et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate-mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2234-2240.

Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplant* 2002;74:1725-1734.

Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised clinical trials. *Br Med J* 2003;326:789-793.

Afzali B, Shah S, Chowdhury P, O'sullivan H, Talor J, Goldsmith D. Low-dose mycophenolate mofetil is an effective and safe treatment to permit phased reduction in calcineurin inhibitors in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005;79:304-309.

Bestard O, Cruzado JM, Grinyo JM. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc* 2005;37:3729-3732.

Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Ed. (Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, eds). New York: McGraw-Hill, 2001. Ch. 272, p. 1567.

Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2005;80 (2 suppl):S191-200.

Gelder T van, Warlé M, ter Meulen RG. Anti-interleukin-2 receptor antibodies in transplantation – What is the basis for choice? *Drugs* 2004;64:1737-1741.

Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporin A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the “creeping creatinine” study. *Transplant* 2005;79:466-475.

European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345:1321-1325.

European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999;68:391-396.

Halloran PhF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.

Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. 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 Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:39-47.

Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381-2386.

Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. *Tricontinental*

Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation 1998;65:1450-1454. Erratum in: Transplantation 1998;66:817.

Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection. Transplantation 1998;65:235-

Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: three-year follow-up. Transplantation 2001;71:1091-

NICE (National Institute for Clinical Excellence). Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology Appraisal 85 – September 2004 (www.nice.org.uk/TA085guidance).

Offerman G. Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. Drugs 2004;64:1325-1338.

Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000;69:2405-2409.

Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW Jr, Kalil R et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. Transplant 2003;75:1501-1505.

Opelz G, Dohler B. Cyclosporine and long-term graft survival. Transplant 2001;72:1267-1273.

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;60:225-232.

Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 1996;61:1029-1037.

U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. Am J Kidney Dis 1999;34:296-303.

Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig J. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2004a;(1):CD003897.

Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. Transplantation 2004b;77:166-176.