



Tendencias actuales de la inmunosupresión

J. M. González Posada

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias.

INTRODUCCIÓN

La mejoría observada en la última década en la supervivencia del injerto y paciente, ha centrado el reto de la investigación clínica, en el trasplante renal, en las complicaciones secundarias a una inmunosupresión a largo plazo. Los nuevos agentes inmunosupresores han disminuido la incidencia de rechazo agudo y mejorado la supervivencia al año del trasplante^{1,2}, lo que unido a la mejoría observada en la función del injerto renal^{2,3}, debería incrementar el número de pacientes, en los que es de esperar una evolución excelente. Sin embargo, el impacto de estos avances en la supervivencia del injerto a largo plazo ha sido escaso⁴.

Los efectos secundarios de los nuevos agentes sobre la inmunidad, con aumento del desarrollo de infecciones o neoplasias⁵, y no inmunes, como la nefrotoxicidad⁶ o aumento de los factores de riesgo cardio-vascular: hipertensión, hiperlipemia, diabetes mellitus y anemia⁷, son factores limitantes de una mejoría en los resultados.

En la actualidad, la nefropatía crónica del trasplante (NCT) es la principal causa de pérdida del injerto⁸. Además, aunque el riesgo relativo de muerte del paciente ha disminuido en los últimos años⁵, la muerte del paciente con injerto funcionante, es la segunda causa de pérdida del injerto⁸. Ambos factores contribuyen a la pérdida de más del 80% de los injertos trasplantados^{5,8}. Definir estrategias que reduzcan la NCT y la muerte del paciente con injerto funcionante, se ha convertido en el principal reto en el trasplante renal⁹.

AGENTES Y PROTOCOLOS INMUNOSUPRESORES ACTUALES

Los agentes inmunosupresores utilizados en la actualidad en el trasplante de órganos pueden clasificarse en cinco categorías:

inhibidores de la calcineurina (ICN) (ciclosporina —CsA—, tacrolimus —TAC—), antiproliferativos (azatioprina, micofenolato-mofetil —MMF—, micofenolato sódico), inhibidores de la mTOR (sirolimus —SRL—, everolimus), esteroides y anticuerpos policlonales o monoclonales (globulinas antitimocíticas y antilinfocíticas, muronab CD3, basiliximab y daclizumab)¹⁰. El protocolo inmunosupresor más frecuentemente utilizado en la actualidad es la terapia con tres agentes —un inhibidor de la calcineurina, un antiproliferativo y esteroides— con o sin inducción con anticuerpos poli o monoclonales^{10,11}.

Un análisis de los cambios en la inmunosupresión, producidos durante una década (1993-2002) en EE.UU., ha mostrado los siguientes hallazgos¹¹: 1) La inducción con anticuerpos mono o policlonales se ha incrementado del 11% en 1993 al 65% en 2002, siendo en este último año la globulina antitimocítica de conejo, basiliximab y daclizumab los agentes más utilizados. 2) El uso de CsA, como ICN, ha pasado de más del 90% a un 30%, con un incremento del TAC del 2% a más del 60%. 3) En 1993 el único agente antiproliferativo era la azatioprina, utilizada en el 86% de los receptores. En 2002 sólo el 2% de los pacientes seguían tratamiento con azatioprina, con un aumento progresivo del MMF, desde su aparición en 1995, hasta el 79% en 2002. 4) El 99% de los pacientes tomaban esteroides en 1993, frente a un 91% en 2002, lo que indica la tendencia cada vez más extendida a evitar o suprimir los esteroides en el trasplante renal. 5) En 2002 un 15% de los pacientes seguían tratamiento con SRL.

EVIDENCIAS SOBRE EL EMPLEO DE LOS DIFERENTES INMUNOSUPRESORES

Los cambios en la tendencia en la inmunosupresión comentados previamente se basan principalmente en la evidencia acumulada con los diferentes inmunosupresores que se resume brevemente a continuación:

Anticuerpos mono o policlonales: El empleo de basiliximab o daclizumab, frente a placebo, tanto en terapia doble (CsA y esteroides), como triple (CsA,

Correspondencia: Dr. José Manuel González-Posada
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Canarias
Ofra s/n. La Laguna
38320 Sta. Cruz de Tenerife
E-mail: jmgposada@hotmail.com

azatioprina y esteroides), en ensayos clínicos multicéntricos, randomizados a doble ciego, han mostrado una disminución significativa en la incidencia de rechazo agudo a los 6 ó 12 meses¹²⁻¹⁶. En contraste, un estudio de estas características con basiliximab, usando triple terapia con CsA, MMF y esteroides, no mostró diferencias significativas¹⁷. Un meta-análisis del empleo de basiliximab o daclizumab ha mostrado una reducción significativa en la incidencia de rechazo agudo sin mejoría en la supervivencia del injerto, al menos hasta los 3 años de seguimiento¹⁸. Sin embargo, un análisis del registro de la UNOS con un amplio número de casos mostró que el uso de basiliximab o daclizumab, frente a los pacientes sin inducción o con otros anticuerpos monoclonales o policlonales, reduce el riesgo de pérdida del injerto y muerte del paciente de forma significativa¹⁹. Aunque el papel de la inducción continua siendo controvertido, se recomienda el empleo de basiliximab o daclizumab en los pacientes con riesgo moderado de rechazo agudo, y el de anticuerpos policlonales (globulina antitimocítica de conejo) en aquellos de alto riesgo²⁰.

Inhibidores de la calcineurina: La elección de CsA o TAC para el tratamiento de mantenimiento en el trasplante renal ha sido tema de debate en los últimos años. En un meta-análisis que lo comparaba a CsA no-microemulsión, TAC mostró una menor tasa de rechazo agudo en el primer año sin influir en la supervivencia del injerto²¹. Estudios randomizados multicéntricos comparando la nueva formulación de CsA (Neoral) con TAC en pacientes con esteroides y azatioprina, ofreció resultados similares^{22,23}. Por otro lado, una incidencia similar de rechazo agudo se ha observado al asociar TAC o CsA (Neoral) a MMF y esteroides, aunque la supervivencia del injerto fue significativamente superior en los pacientes con función renal retrasada que recibieron TAC²⁴. Un reciente meta-análisis muestra que TAC frente a CsA, además de reducir la tasa de rechazo agudo, disminuye significativamente la pérdida del injerto entre los 6 meses y 3 años del trasplante, si bien a expensas de una mayor incidencia de diabetes mellitus²⁵. La inclusión de un importante número de pacientes con CsA no-microemulsión y azatioprina, obliga a ser precavido al valorar estos resultados. En función de la evidencia existente, TAC ofrece una menor tasa de rechazo agudo y mejor función del injerto, con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus, por lo que la elección del agente a usar debe hacerse de forma individualizada²⁶.

Antiproliferativos: Los ensayos clínicos con MMF han mostrado una disminución en la incidencia de rechazo agudo frente a azatioprina, tanto en pacientes con CsA como con TAC, pero no han mos-

trado una mayor supervivencia del injerto^{27,28}. Sin embargo, análisis de registros con un amplio número de casos, han demostrado una mejor supervivencia del injerto y paciente en receptores de trasplante renal tratados con MMF frente a azatioprina²⁹.

Inhibidores de la mTOR: La aparición del sirolimus y más recientemente el everolimus, ha incrementado sin duda las opciones terapéuticas en el trasplante renal^{30,31}. Ensayos clínicos en pacientes con CsA y esteroides han mostrado que SRL, frente a azatioprina o placebo, disminuye la incidencia de rechazo agudo^{30,32}. Por otro lado, SRL frente a CsA, en pacientes tratados con esteroides y azatioprina o MMF, mejora el filtrado glomerular con una similar incidencia de rechazo agudo³³⁻³⁵. Además, la asociación de basiliximab junto a MMF y esteroides, mostró en pacientes con SRL frente a CsA, una tendencia a menor tasa de rechazo agudo³⁶. Dos estudios multicéntricos, prospectivos randomizados, han evaluado el empleo de SRL en la retirada precoz de CsA^{37,38}. Al año el filtrado glomerular calculado fue significativamente superior en los pacientes con retirada de CsA sin mayor incidencia de rechazo agudo. Una prolongación de uno de los estudios a 4 años ha mostrado una mejor supervivencia del injerto³⁹.

Los inhibidores de la mTOR se han convertido en los inmunosupresores básicos en regímenes en los que se desee evitar o eliminar los ICN (ver más adelante).

NUEVAS ESTRATEGIAS INMUNOSUPRESORAS

En la actualidad, con el amplio número de agentes inmunosupresores disponibles, existen múltiples combinaciones posibles. Varias aproximaciones terapéuticas están en desarrollo con la finalidad de aumentar la supervivencia del trasplante renal a largo plazo. La reducción de la nefrotoxicidad y de otros efectos adversos que empeoran el riesgo cardiovascular son las estrategias desarrolladas y que pueden resumirse en:

- *Evitación o ausencia de fármacos:* no introducir un agente con un efecto adverso no deseado.
- *Eliminar fármacos:* retirada de un agente en un momento determinado para evitar sus efectos adversos.
- *Minimizar fármacos:* reducir la dosis de un agente con el fin de disminuir los efectos adversos.

AUSENCIA O ELIMINACIÓN DE ESTEROIDES

A pesar de su uso universal durante décadas en el trasplante, sus efectos adversos, diabético y

pro-aterogénico principalmente, han obligado a estrategias con ausencia o eliminación de esteroides^{40,41}.

Un estudio multicéntrico randomizado comparando TAC/MMF/esteroides vs TAC/MMF/daclizumab (2 dosis), mostró a los 6 meses una similar incidencia de rechazo agudo y supervivencia del injerto, con una disminución significativa de la incidencia de diabetes mellitus y valores en sangre de colesterol⁴².

Sin bien, en un meta-análisis de Kasiske y cols.⁴³, la eliminación de esteroides mostró una importante tasa de rechazos agudos y mayor riesgo de pérdida del injerto, en otro más reciente, con los nuevos inmunosupresores y triple terapia, no se apreció peor supervivencia del injerto, aunque sí un mayor riesgo de rechazo agudo, mostrando como efecto beneficioso, una disminución en las cifras de colesterol⁴⁴.

La eliminación de esteroides ha sido analizada en estudios multicéntricos randomizados de forma tardía (3-6 meses)^{45,46}, o precoz (< 1 semana)^{47,48}, en regímenes con CsA^{46,47} o TAC^{45,48} y MMF. En los pacientes con retirada precoz, se utilizó terapia de inducción con basiliximab⁴⁷ o daclizumab⁴⁸. En el seguimiento, entre 6 y 24 meses, la supresión de esteroides no mostró mayor incidencia de rechazo agudo, mejorando algunos factores de riesgo cardiovascular (lípidos, glucemia y tensión arterial), sin diferencias en la supervivencia del injerto⁴⁵⁻⁴⁸. El tratamiento con TAC/MMF/basiliximab o TAC/SRL/basiliximab con dos días de esteroides, permitió la no reintroducción de esteroides en el 100% de los pacientes, una excelente supervivencia del paciente e injerto y baja incidencia de rechazo agudo⁴⁹. En dicho estudio, las biopsias seriadas realizadas a 1, 6, 12 y 24 meses, mostraron en el grupo de SRL, una menor incidencia acumulada a los 2 años de rechazo agudo subclínico y NCT grado moderado/severo.

A pesar de que es necesario un seguimiento a más largo plazo, parece recomendable la suspensión de esteroides en pacientes sin riesgo inmunológico en tratamiento con ICN y MMF o SRL. La supresión precoz puede ser la estrategia preferida. El efecto beneficioso de la supresión de esteroides es mayor en la población pediátrica⁵⁰.

AUSENCIA, MINIMIZACIÓN O ELIMINACIÓN DE INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

A pesar de la eficacia de estos agentes en el trasplante renal, su efecto nefrotóxico y su relación con el desarrollo de NCT^{6,8,51}, han obligado a diseñar protocolos que reduzcan estos efectos. Los nuevos

agentes antiproliferativos e inhibidores de la mTOR han favorecido este hecho.

Estudios prospectivos randomizados, con regímenes libres de ICN, basados en SRL asociado a azatioprina o MMF, han mostrado una mejor función del injerto frente al uso de CsA, sin diferencias significativas en la tasa de rechazo agudo o supervivencia del injerto³³⁻³⁵. La asociación de basiliximab permite, en estos casos, una muy baja incidencia de rechazo agudo³⁵.

Un estudio prospectivo de minimización de CsA después del año del trasplante, en pacientes con función renal estable y tratamiento con MMF y esteroides, mostró una mejoría del filtrado glomerular, reducción de la tensión arterial, triglicéridos y ácido úrico, frente a mantenimiento con dosis estándar de CsA⁵². La minimización de ICN desde el postrasplante inmediato, asociado a SRL o MMF (TAC), o SRL (CsA), con daclizumab, mostró una baja incidencia de rechazo agudo en los 3 brazos, pero significativamente inferior en los pacientes con TAC frente a CsA⁵³. Sin embargo, los niveles de TAC durante el primer año mostraron unos valores cercanos a los considerados estándar.

En una revisión sistemática de 13 ensayos clínicos, la eliminación de CsA en pacientes tratados con azatioprina y esteroides, evidenció un incremento en el riesgo de rechazo agudo, sin repercusión en la supervivencia del injerto⁴³. Más recientemente, un estudio prospectivo randomizado, en tres brazos terapéuticos, comparó la eficacia del tratamiento combinado con CsA, MMF y esteroides, frente a la retirada a los 6 meses de esteroides o CsA. La suspensión de CsA mejoró la función renal sin incremento de la tasa de rechazo agudo, pero mostró una mayor incidencia de rechazo crónico comprobado por biopsia⁴⁶. La mayoría de los estudios prospectivos randomizados recientes de eliminación de ICN, se han basado en inmunosupresión con SRL⁵⁴. Una revisión sistemática de ensayos clínicos basados en SRL, ha evidenciado que la suspensión de CsA o TAC, mejora la función renal y las cifras de tensión arterial, aunque aumenta el riesgo de rechazo agudo, sin diferencias en la supervivencia del injerto al año⁵⁴. Es importante destacar los resultados de un amplio estudio multicéntrico, en pacientes tratados con CsA, SRL y esteroides, que a los 3 meses fueron randomizados a eliminación o mantenimiento de CsA, que ha demostrado una mejor supervivencia del injerto a los 4 años en el grupo de supresión de CsA (91,5% vs 84,2%; $p < 0,024$)³⁹. Además, en dicho estudio, el filtrado glomerular calculado y las cifras de tensión arterial mejoraron de forma significativa, sin diferencias en la incidencia de rechazo agudo^{39,55}. En un grupo de 64 pacientes

no seleccionados de este estudio, las biopsias de protocolo realizadas al año del trasplante, mostraron una mejoría en las lesiones crónicas intersticiales y tubulares, sin aumento de rechazo subclínico en los pacientes con supresión de CsA⁵⁶.

No existe evidencia a largo plazo del beneficio de regímenes con ausencia o minimización de inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, a corto plazo la asociación de SRL y MMF, no incrementa el riesgo de rechazo agudo en pacientes sin riesgo inmunológico, siendo recomendable la inducción con basiliximab o daclizumab. La eliminación a los 3 meses de CsA, en regímenes con SRL, no aumenta la tasa de rechazo agudo, mejorando la histología renal al año, el filtrado glomerular y la supervivencia del injerto a medio plazo. Los problemas del SRL asociados a un retraso en la recuperación de la necrosis tubular aguda, cicatrización de la herida quirúrgica y desarrollo de linfocitos⁵⁷, requieren aproximaciones específicas para disminuir estos efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States 1988-1996. *N Eng J Med* 342: 605-612, 2000.
- Keith DS, De Mattos A, Golconda M, Prather J, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov, Norman DJ: Factors associated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 16: 1512-1521, 2005.
- Hariharan S, McBride S, Cheriakh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62: 311-318, 2000.
- Meier-Kriesche HU, Scold JD, Srinivas TR, Kaplan B: Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 4: 378-383, 2004.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Agodoa LY, Leavey SF, Leitchman A, Young EW, Port FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57: 307-313, 2000.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDJ: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 78: 557-565, 2004.
- Boots JM, Christiaans MH, Van Hooff JP: Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 64: 2047-73, 2004.
- Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 16: 3015-3026, 2005.
- Pascual M, Theruvath T, Kaway T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi B: Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Eng J Med* 346: 580-590, 2002.
- Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Eng J Med* 351: 2715-2729, 2004.
- Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cheriakh WS, Bustami RM, Dyke DB: Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 4 (Supl. 9): 38-53, 2004.
- Nashan B, Moore B, Amlot P, Schmidt AG, Abeiwickrama K, Soulillou JP: Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 350: 1193-1198, 1997.
- Vicenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J: Interleukin-2-receptor blockage with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Eng J Med* 338: 161-165, 1998.
- Kahan B, Rajagopalan PR, Hall M: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric ant-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 67: 276-284, 1999.
- Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR: Reduction of acute acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 67: 110-115, 1999.
- Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, Kahn K, Salmela K, Fricke L, Heemann U, García-Martínez J, Lechler R, Prestele H, Girault D: A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation* 72: 1261-1267, 2001.
- Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, González Molina M, Rostaing L, Wilkinson AH, Mulloy LL, Bourbigot BJ, Prestele H, Korn A, Girault D: Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 75: 37-43, 2003.
- Wenster AC, Plysford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC: Interleukin 2 receptor antagonist for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomised trials. *Transplantation* 77: 166-176, 2004.
- Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW: Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 76: 1289-1293, 2003.
- Nashan B: Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs* 19: 39-46, 2005.
- Knoll GA, Bell RC: Tacrolimus versus ciclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 318: 1104-1107, 1999.
- Margreiter R: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 359: 741-746, 2002.
- Vicenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus and cyclosporin in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival a five years. *Transplantation* 73: 775-782, 2002.
- Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey E, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield C, Rocher L, Scanling J, Sorensen J, Mulloy L, Light J, Corwin C, Danovitch G, Wachs M, Van Veldhuisen P, Leonhardt M, Fitzsimmons WE: Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporin + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 75: 2048-2053, 2003.
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC: Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression for kidney transplant recipient: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.38569.471007.AE (published 12 September 2005).
- Hernández D, González-Posada JM: Evidencias en la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante renal. *Nefrología* 25: 369-380, 2005.

27. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomised, double-blind, clinical studies in prevention of rejection: the international mycophenolate mofetil renal transplant study groups. *Transplantation* 63: 39-47, 1997.
28. Miller J, Méndez R, Pirsch JD, Jensik SC: 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* 69: 875-880, 2000.
29. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU: The impact of mycophenolate mofetil on long term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation* 80 (Supl. 2): 211-220, 2005.
30. Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection. A randomised multicentre study: the rapamune US study group. *Lancet* 356: 194-202, 2000.
31. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Méndez R, Rajagopalan PR, Kahan B, Sollinger H, Li Y, Cretin N, Tedesco H: Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in the novo renal transplant recipients: a 3-year randomised, multicenter, phase III study. *Transplantation* 80: 244-252, 2005.
32. MacDonald AS: A worldwide, phase III, randomised, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71: 271-280, 2001.
33. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C, Charpentier B: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporin: sirolimus European renal transplant study group. *Transplantation* 67: 1036-1042, 2002.
34. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 69: 1252-1260, 2000.
35. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andrés A, Arenas J, Negre E, Burke JT, Groth CG: Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2: 436-442, 2002.
36. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastronianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomised trial of sirolimus versus cyclosporin. *Transplantation* 74: 1070-1076, 2002.
37. Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP: Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporin elimination. *Transplantation* 74: 1560-1567, 2002.
38. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporin withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 72: 777-786, 2001.
39. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, Russ G, Grinyo JM, Stallone G, Hartmann A, Pinto JR, Chapman J, Burke JT, Brault Y, Neylan JF: Early cyclosporin withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant Int* 18: 22-28, 2005.
40. Vicenti F: Immunosuppression minimization: current a future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 14: 1940-1948, 2003.
41. Land W, Vicenti F: Toxicity-sparing protocols using mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 80 (Supl. 2): 221-234, 2005.
42. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuño-Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sánchez-plumed J, Oppenheimer F, Kessler M: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 79: 807-814, 2005.
43. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910-1917, 2000.
44. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D: Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78: 1548-1556, 2004.
45. Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, Pascual J, Ekberg H, Sánchez Sicilia L, Bolettis JN, Grinyo JM, Arias M: Minimization of immunosuppression therapy after renal transplantation: results of a randomised controlled trial. *Am J Transplant* 5: 87-95, 2005.
46. Smak Gregoor PJH, De Sevaux RGL, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W, Hilbrands LB, Van Gelder T: Withdrawal of cyclosporin or prednisone six months after kidney transplantation in patients in triple drug therapy: a randomized prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1365-1373, 2002.
47. Vicenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A: Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporin microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 3: 306-311, 2003.
48. Ter Meulen CG, Van Riemsdijk I, Hene RJ, Chistiaans MH, Borm GF, Van Gelder T, Hilbrands LB, Weimar W, Hoitsma AJ: Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 4: 803-810, 2004.
49. Kumar MSA, Heifets M, Fyfe B, Saeed MI, Moritz MJ, Parikh MH, Kumar A: Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/mycophenolate mofetil and tacrolimus/sirolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. *Transplantation* 80: 807-814, 2005.
50. Hocker B, John U, Plank C, Wuhl E, Weber LT, Misseltwitz J, Rascher W, Mehls O, Tonshoff B: Successful withdrawal of steroids in pediatric renal transplant recipients receiving cyclosporine A and mycophenolate mofetil treatment: results after four years. *Transplantation* 78: 228-234, 2004.
51. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med* 349: 2326-2333, 2003.
52. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW, Kalil R, Cosimi B, Tolkoff-Rubin N: A prospective, randomized clinical trial of cyclosporin reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 75: 1501-1505, 2003.
53. Ciancio G, Burke GW, Jeffrey J, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Maud N, Ruiz P, Rosen A, Miller J: A randomised long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporin (Neoral) and sirolimus in renal transplantation; I. Drug interaction and rejection at one year. *Transplantation* 77: 244-251, 2004.

54. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA: Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 5: 1748-1756, 2005.
55. Keis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Scheina FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA, Neylan JF: Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 809-817, 2004.
56. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, Henriques AC, Pinto JR, García J, Morales JM, Gómez JM, Arias M: Early cyclosporine A withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 78: 1312-1318, 2004.
57. Kuypers DR: Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf* 28: 153-181, 2005.