

Individualización de la inmunosupresión en el rechazo agudo

F. Oppenheimer, M. Arias

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 2):4-9.

INTRODUCCIÓN

En el postrasplante temprano se puede producir tanto Función Retardada del Injerto (FRI) como rechazo agudo, lo que influye negativamente en la supervivencia del injerto. De ahí que la terapia de inducción sea un factor importante en la reducción de la aparición de ambos procesos.

Sin embargo, el riesgo de desarrollar estos problemas puede variar considerablemente según las características específicas del binomio donante-receptor. Por ello, se considera importante individualizar la inmunosupresión, lo que significa diseñar protocolos de tratamiento basados en las características clínicas más determinantes de cada trasplante.

Las variables clínicas que pueden influir en la toma de decisiones son muchas. Las más frecuentes aparecen detalladas en la tabla 1. Algunas de estas variables se interrelacionan muy estrechamente. Revisaremos las que tienen más peso en el diseño de la inmunosupresión inicial y que más pueden condicionar la incidencia de rechazo agudo.

INMUNOSUPRESIÓN PRIMARIA EN TRASPLANTES CON DONANTES SUBÓPTIMOS

Debido a que el número de donantes «ideales» u «óptimos» es insuficiente para cubrir el aumento de la demanda de trasplantes, el empleo de donantes «marginales» o «subóptimos» está cada vez más extendido. Bajo este término se engloban los trasplantes procedentes de donantes con factores de riesgo para la presencia de FRI. Los factores de riesgo más frecuentes se detallan en la tabla 2.

Correspondencia: Federico Oppenheimer Salinas
Servicio de Nefrología y Unidad de Trasplante Renal.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.
OPPEN@clinic.ub.es

Tabla 1. Variables clínicas de interés para la individualización de la inmunosupresión primaria

- Variable	- Factor de individualización
- Riesgo inmunológico	- PRA, retrasplante
- Nefropatía original	- Síndrome urémico hemolítico
- Edad del receptor	- Edad avanzada, edad pediátrica
- Edad del donante	- Edad avanzada
- Tipo de donante vivo	- Hermano HLA-idéntico
- Tipo de donante cadáver	- Asistolia
- Serología vírica	- VHC+, VHB+, VIH+
- Neoplasias	- Pacientes con antecedentes de neoplasia
- Diabetes mellitus	- Paciente diabético o riesgo de DM postrasplante

La FRI es un potente factor de riesgo de rechazo agudo precoz, y la asociación de rechazo agudo y FRI es probablemente el peor factor pronóstico para la supervivencia del injerto.¹ En consecuencia, la individualización de la inmunosupresión para receptores de injertos renales de donantes subóptimos debe evitar en la medida de lo posible el uso de agentes nefrotóxicos y, simultáneamente, ofrecer una acción inmunosupresora potente. La incorporación a los regímenes de inmunosupresión de anticuerpos antilinfocitarios, monoclonales o policlonales, es probablemente uno de los factores críticos para evitar el rechazo agudo y reducir la incidencia de FRI en

Tabla 2. Donantes subóptimos

- Edad avanzada del donante (>60 años)
- Edad >50 años con muerte cardiovascular (ACV), hipertensión arterial o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl
- Tiempo de isquemia fría prolongado
- Donantes en asistolia
- Donantes con insuficiencia renal aguda previa

este tipo de trasplantes. Estudios tanto prospectivos como retrospectivos han demostrado que el uso de anticuerpos monoclonales retrasa y reduce la incidencia de FRI y de rechazo agudo en pacientes con FRI comparado con placebo o con regímenes de inmunosupresión sin anticuerpos monoclonales.^{2,3} Al comparar el uso de anticuerpos policlonales con monoclonales, encontramos que los primeros se asocian a una reducción en la aparición de rechazo agudo, aunque sin afectar la incidencia de FRI.⁴

Donantes de edad avanzada

Junto con el aumento en el número de pacientes de edad avanzada necesitados de trasplante, se está produciendo un incremento en la edad de los donantes, lo que hace que esta situación sea cada vez más frecuente en la práctica clínica.

En esta situación, no es fácil diseñar un régimen inmunosupresor, ya que se asocian dos factores contrapuestos: la reducción de la respuesta inmunológica propia de los ancianos (que aconseja administrar una inmunosupresión suave) y la capacidad inmunogénica aumentada de los injertos de donantes añosos⁵ (que aconseja administrar una inmunosupresión potente).

Con el objetivo de reducir al máximo el riesgo de FRI y de rechazo agudo, aumentados en esta población, se han ensayado diversas aproximaciones con las que, en general, se trata de reducir, retrasar o incluso evitar el uso de agentes potencialmente nefrotóxicos como los Inhibidores de la Calcineurina (CNI):

Terapia triple CNI en dosis bajas + Ácido Micofenólico (AMF) + Prednisona (PDN): es la opción más extendida, ya que supone emplear un esquema parecido a los protocolos convencionales, aunque minimizando las dosis iniciales de CNI. La dificultad de ajustar correctamente la dosis de CNI conlleva el riesgo de incrementar la incidencia de rechazo agudo, especialmente en los pacientes con función renal retardada.

Anti-CD25 + AMF + PDN con dosis bajas de CNI: la adición de anticuerpos monoclonales a la terapia de inducción permite bajar la dosis del CNI y reducir el impacto de la FRI en el riesgo de rechazo agudo temprano, con una correcta recuperación de la función renal.^{6,7} Dos recientes ensayos clínicos utilizando dosis bajas de CNI más anticuerpos monoclonales anti-CD25 y Mofetil-Micofenolato (MMF) avalan estos hechos, si bien no fueron diseñados para donantes añosos.^{8,9}

Anti-CD25 + AMF + PDN con introducción tardía de CNI: esta opción permite iniciar el tratamiento sin el CNI, que se incorporaría una vez se ha iniciado la función del injerto. De esta forma, se consigue una buena recuperación de la función renal y una correcta prevención del rechazo agudo.¹⁰⁻¹²

ATG + AMF + PDN con introducción tardía de CNI: similar a la propuesta anterior, sustituyendo el anti-CD25 por anticuerpos policlonales. Los anticuerpos policlonales ofrecen una mayor protección contra el rechazo agudo asociado a la lesión de repercusión.⁴ En contrapartida, aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas, por lo que en pacientes de edad avanzada se recomienda utilizar dosis cortas de ATG (globulina antitímocítica), idealmente hasta un máximo de cuatro días. Esta combinación se ha ensayado con éxito en receptores estándar.¹³

Anti-CD25 + AMF + PDN, libre de CNI: esta opción ofrece buenos resultados en cuanto a recuperación de la función renal y supervivencia del injerto en población de bajo riesgo inmunológico, pero la incidencia de rechazo agudo es muy alta (superior al 40%). Una mejor aproximación a esta pauta podría ser la incorporación de un agente inmunosupresor no nefrotóxico, como la rapamicina.¹⁴

ATG + AMF + PDN, libre de CNI: la sustitución de anti-CD25 por anticuerpos policlonales constituye una alternativa muy interesante, aunque está poco explorada. La tasa de rechazo agudo se sitúa en el 23-24% y la evolución a largo plazo es comparable a la de pacientes jóvenes receptores de injertos de donantes jóvenes.^{15,16}

Anti-CD25 + inhibidor de mTOR (mTORi) + AMF + PDN: esta alternativa ofrece una potencia inmunosupresora muy notable, al tratarse de un esquema con una inmunosupresión potente y no nefrotóxica. La incidencia de rechazo agudo es baja y la recuperación de la función renal es buena,¹⁷ aunque también se ha observado un retraso en la recuperación funcional del injerto¹⁸ que podría estar relacionado con el efecto antiproliferativo de sirolimus.¹⁹ Por otro lado, las complicaciones de la herida quirúrgica y las infecciones son frecuentes en este tipo de pacientes.

ATG + mTORi + AMF + PDN: pauta similar a la anterior, aunque con mayor potencia inmunosupresora. Estaría especialmente indicada cuando, además de la edad avanzada de donante y receptor, el paciente tuviera factores de riesgo inmunológico.²⁰ Aun así, se aconseja utilizar dosis muy cortas de ATG (máximo cuatro días).

Donantes en asistolia

El empleo de donantes en asistolia constituye una alternativa muy válida para paliar la escasez de donantes en muerte encefálica. Desde el punto de vista clínico, los donantes en asistolia se diferencian de los donantes en muerte encefálica por el mayor riesgo de fracaso del trasplante por disfunción primaria del injerto y, también, por la elevada incidencia y duración de la necrosis tubular aguda. La recuperación de la

función renal es muy lenta y, por término medio, los valores de creatinina sérica por debajo de 3 mg/dl no se alcanzan hasta pasadas más de cuatro semanas del trasplante.

Para mejorar estos aspectos clínicos, se han diseñado pautas de inmunosupresión similares a las empleadas en los trasplantes con donante y receptor aóseo, pues el objetivo es muy similar: inmunosupresión potente evitando la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos. No obstante, hay que señalar que no existen estudios controlados y algunos grupos, con amplísima experiencia en este tipo de trasplante, obtienen buenos resultados en cuanto a reducción de la incidencia de FRI sin repercutir negativamente sobre el rechazo agudo, utilizando dosis bajas de tacrolimus en combinación con MMF, prednisona y daclizumab.²¹

Donantes con insuficiencia renal aguda previa

Se trata de donantes que presentan necrosis tubular aguda con afectación moderada de la función renal desde antes de la extracción de los órganos. Un manejo clínico adecuado de la inmunosupresión en el receptor puede contribuir a una más rápida recuperación. De forma similar a lo que sucede con los donantes en asistolia, las terapias libres de anticalcineurínicos o la minimización de las dosis parecería lo más razonable, aunque no hay datos en la literatura que lo demuestren.

PACIENTES DE ALTO RIESGO INMUNOLÓGICO

Son los pacientes con un mayor riesgo de presentar rechazo agudo y pérdida del injerto, ya sea por la presencia de tasas elevadas de anticuerpos anti-HLA o por otros factores clínicos (tabla 3). En el primer y segundo caso se debe emplear una cuádruple terapia simultánea con anticuerpos antilinfocitarios depletivos (ATG + Tacrolimus [TAC] + AMF + esteroides) y con niveles de TAC en el límite alto.

En el tercer supuesto, la globulina antitimocítica ha demostrado mayor eficacia respecto a los anti-IL2R en la prevención del rechazo agudo. En algunos centros se emplea una terapia secuencial con globulina antitimocítica y se retrasa la introducción del

anticalcineurínico con el fin de evitar la nefrotoxicidad de este fármaco en la fase de mayor susceptibilidad del riñón (timoglobulina + AMF + esteroides + TAC). En otros centros se emplea simultáneamente con dosis reducidas de TAC.

El trasplante renopancreático se considera de alto riesgo inmunológico por la elevada incidencia de rechazo agudo y/o pérdida inmunológica del injerto. El régimen inmunosupresor más empleado consiste en la utilización de globulina antitimocítica, TAC y ácido micofenólico. Datos recientes del Registro Internacional indican un empleo cada vez más extendido de anti-IL2R o alemtuzumab en sustitución del anticuerpo policlonal.²²

INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

Los trasplantes de donante vivo presentan unas características clínicas diferenciales con los receptores de donantes de cadáver que pueden ser de interés a la hora de definir el mejor régimen inmunosupresor. Los factores clínicos más relevantes son:

Trasplante anticipado: este tipo de trasplante (*preemptive transplantation*), que se realiza antes de que el paciente inicie tratamiento con diálisis, es cada vez más frecuente entre los trasplantes de donantes vivos. Las ventajas de este procedimiento incluyen el hecho de evitar la morbilidad asociada a la diálisis y el coste añadido, además de su asociación con una menor mortalidad que con la diálisis.²³

Se ha demostrado una mejor evolución de la función renal y una mayor supervivencia del injerto en pacientes sometidos a trasplante anticipado que en aquellos que habían estado previamente en diálisis, siendo peor el resultado cuanto mayor hubiera sido el tiempo de diálisis.²⁴⁻²⁶

Menor daño isquémico y función renal retardada: el menor daño isquémico también conlleva un menor riesgo de necrosis tubular aguda y una recuperación más rápida de la función renal. Ello va a permitir la utilización de dosis plenas de anticalcineurínicos. No obstante, una pequeña proporción de pacientes presenta una recuperación lenta de la función renal, que aunque no compromete la supervivencia del injerto a largo plazo, incrementa el riesgo de rechazo agudo, por lo que se recomienda intensificar la inmunosupresión en este grupo de pacientes.²⁷

Inicio anticipado del tratamiento inmunosupresor: el trasplante de donante vivo permite iniciar el tratamiento inmunosupresor con toda la antelación que se considere necesaria. De este modo, se garantiza que el paciente acuda al trasplante con la exposición adecuada de fármacos, lo que debería contribuir a reducir tanto el riesgo de rechazo agudo como de

Tabla 3. Pacientes de alto riesgo inmunológico

- Pacientes hipersensibilizados (PRA >50%)
- Retrasplantes (especialmente con pérdida del injerto previo en el primer año)
- Politransfundidos y/o con múltiples embarazos
- Trasplante renopancreático
- Pacientes de raza negra

nefrotoxicidad. En la práctica, el posible beneficio no queda claro, ya que no existen demasiados estudios al respecto, y el más reciente, que analiza el impacto de un régimen inmunosupresor basado en ciclosporina, azatioprina y prednisona, no encuentra diferencias en la tasa de rechazo agudo o función renal entre los que inician el tratamiento tres días antes o el mismo día de la cirugía.²⁸

Compatibilidad HLA: el grado de compatibilidad HLA influye en el riesgo de presentar rechazo agudo. La incidencia es significativamente menor en los receptores HLA- idénticos que en el resto, independientemente del tipo de inmunosupresión empleada, demostrando la importancia de la identidad HLA en la respuesta inmunológica. Por el contrario, cuando la identidad HLA no es completa, el riesgo de rechazo agudo no es significativamente diferente entre los receptores de donante vivo emparentado y los de cadáver. Estas diferencias entre los receptores HLA idénticos y el resto deben tenerse en cuenta a la hora de establecer una terapia inmunosupresora.

Donantes no relacionados: en los últimos años se ha incrementado la utilización de donantes no relacionados genéticamente (generalmente, los cónyuges) con excelentes resultados. A ello ha contribuido el hecho de disponer de fármacos inmunosupresores más eficaces. Los resultados de supervivencia son similares a los que se obtienen con donantes vivos relacionados haplo idénticos, con la ventaja añadida de que el donante suele ser más joven, pues en lugar del padre o la madre es el cónyuge. No obstante, la mayor disparidad HLA influye en una tasa de rechazo agudo más elevada y se aconseja administrar inmunosupresión potente, incluyendo anticuerpos antilinfocitarios.²⁹

Anticalcineurínicos

La introducción de la ciclosporina A a principios de los años 80 supuso una mejoría evidente de los resultados de supervivencia del trasplante de cadáver y donante vivo, aunque en este caso en menor medida y centrada especialmente en receptores HLA-haplo idénticos. El rechazo agudo disminuyó de forma significativa y mejoró la morbilidad y mortalidad infecciosa, por el uso moderado de corticosteroides. Respecto a la era preciclosporina, la función renal no mejoró por la conocida nefrotoxicidad de este fármaco.³⁰

Actualmente, se considera imprescindible el uso de fármacos anticalcineurínicos en el trasplante de donante vivo, aunque su indicación es objeto de debate cuando donante y receptor son hermanos HLA- idénticos, por la escasa tasa de rechazo agudo y la elevada probabilidad de supervivencia a largo plazo. En los pocos estudios que han analizado el uso de anticalcineurínicos para trasplantes en pacientes HLA- idénticos, la mayoría recomienda su empleo, pues observan una reduc-

ción todavía mayor de la incidencia de rechazo agudo, en comparación con azatioprina-prednisona, aunque sin impacto en la supervivencia a largo plazo.³¹⁻³³ Otros autores tampoco observan diferencias en el rechazo agudo ni en los resultados a corto o largo plazo,³⁴ aunque en todos los casos las series que se muestran se componen de muy pocos pacientes.

Ácido micofenólico

Los trabajos que analizan el impacto del uso de AMF en receptores de donante vivo son muy escasos, pero confirman la ventaja de este fármaco frente a la azatioprina en términos de reducción de rechazo agudo.^{35,36} La terapia más habitual es la asociación triple CNI-AMF-corticosteroides, al igual que sucede con el trasplante de cadáver.

Podría argumentarse que los receptores de un injerto de hermano HLA- idéntico estarían en disposición de recibir inmunosupresión basada en AMF (en monoterapia o asociada a corticosteroides), dado el bajo riesgo de rechazo agudo, pero no existen estudios al respecto. No obstante, como se expone previamente, habitualmente se aconseja iniciar tratamiento asociado con CNI y valorar una posible retirada a corto o medio plazo.

Inhibidores de mTOR

En trasplante de donante vivo, los mTORi se han utilizado siempre en combinación con un anticalcineurínico (ciclosporina A o TAC). Aun así, existen pocos datos publicados para este tipo de trasplantes. Los protocolos completamente libres de anticalcineurínicos, que en teoría serían los más indicados para prevenir la nefrotoxicidad a largo plazo, se han explorado muy tímidamente. Existe un estudio piloto que ha analizado la combinación sirolimus-MMF-basiliximab, evitando simultáneamente el uso de CNI y corticosteroides. Se observó una elevada tasa de rechazo agudo en el subgrupo de receptores de injertos de donantes no relacionados, aunque fue menor y con mínima gravedad en los trasplantes relacionados.³⁷ El escaso número de pacientes incluidos en el estudio hace difícil extraer conclusiones.

Corticosteroides

La mayoría de centros utiliza de forma rutinaria los corticosteroides en el trasplante de donante vivo, prefiriendo ensayar una retirada a largo plazo, que es perfectamente factible en este tipo de trasplantes. La incidencia de rechazo agudo es baja, pero no inferior a la observada en los trasplantes de cadáver.³⁸ Se han explorado diversas combinaciones de inmunosupresores (CsA, TAC, MMF) con buenos resultados de supervivencia y baja incidencia de rechazo agudo.³⁹

RECOMENDACIONES

Recomendación	Nivel de recomendación
La presencia de rechazo agudo se asocia a una peor supervivencia del injerto renal, así como a su número, intensidad clínica e histológica	B
En pacientes de riesgo inmunológico, incluyendo los receptores de injertos renopancreáticos, el tratamiento inmunosupresor con timoglobulina, TAC y MMF proporciona los mejores resultados en cuanto a disfunción inmunológica a corto-medio plazo	A
La individualización de la inmunosupresión en donantes con criterios expandidos o con riesgo de función renal retrasada, utilizando pautas de minimización/reducción de ICN, más inducción con timoglobulina o un anti-CD25 y MMF, reduce la tasa de función renal retrasada sin riesgo adicional de rechazo agudo	B
El trasplante renal con donante vivo, utilizando TAC más MMF, presenta mejores resultados a largo plazo que el trasplante renal con donante cadáver	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000;58:859-66.
2. Bumgardner GL, Ramos E, Lin A, Vincenti F; Daclizumab Triple Therapy and Double Therapy Groups. Daclizumab (humanized anti-IL2Ralpha mAb) prophylaxis for prevention of acute rejection in renal transplant recipients with delayed graft function. *Transplantation* 2001;72:642-7.
3. Fernández Rivera C, Alonso Hernández A, Villaverde Verdejo P, Oliver García J, Valdes Canedo F. Basiliximab (Simulect) in renal transplantation with high risk for delayed graft function. *Transplant Proc* 2005;37:1435-7.
4. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355(19):1967-77.
5. De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1538-46.
6. Gonwa TA, Mai ML, Smith LB, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Immunosuppression for delayed or slow graft function in primary cadaveric renal transplantation: use of low dose tacrolimus therapy with post-operative administration of anti-CD25 monoclonal antibody. *Clin Transplant* 2002;16:144-9.
7. Ekberg H, Persson NH, Kallen R, Gul-Baykurt N. Two doses of daclizumab in conjunction with low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids resulted in a low incidence of acute rejection after renal transplantation. *Scand J Immunol* 2003;58:670-7.
8. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
9. Hernández D, Miquel R, Porrini E, Fernández A, González-Posada JM, Torres A. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 2007;84:706-14.
10. Bösmüller C, Öllinger R, Bonatti H, Mark W, Kafka R, Brandacher G, et al. Initiale Immunosuppression ohne Calcineurin-Antagonisten nach Nierentransplantation im Rahmen des old-for-old-Programmes. *Transplantationsmedizin* 2004;16:91-5.
11. Emparan C, Wolters H, Laukötter M, Senninger N. Long-term results of calcineurin-free protocols with basiliximab induction in "old-to-old" programs. *Transplant Proc* 2004;36:2646-8.
12. González E, Gutiérrez E, Hernández Y, Roselló G, Gutiérrez MJ, Martínez EG, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody sequential immunosuppressive induction therapy in renal transplants with high risk of delayed graft function. *Transplant Proc.* 2005;37:3736-7.
13. Cravedi P, Codreanu I, Satta A, Turturro M, Sghirlanzoni M, Remuzzi G, et al. Cyclosporine prolongs delayed graft function in kidney transplantation: are rabbit anti-human thymocyte globulins the answer? *Nephron Clin Pract* 2005;101:c65-71.
14. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:1282-7.
15. Arbogast H, Huckelheim H, Schneeberger H, Illner WD, Tarabichi A, Fertmann J, et al. A calcineurin antagonist-free induction / maintenance strategy for immunosuppression in elderly recipients of renal allografts from elderly cadaver donors: long-term results from a prospective single centre trial. *Clin Transplant* 2005;19:309-15.
16. Grinyó JM, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Caldes A, Riera L, Seron D, et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on

- antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transpl Int* 2003;16:820-7.
17. Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisik AT, Helderman JH. A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 2003;17(9):31-4.
 18. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, et al. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:416-23.
 19. Pallet N, Thervet E, Le Corre D, Knebelmann B, Nusbaum P, Tomkiewicz C, et al. Rapamycin inhibits human renal epithelial cell proliferation: effect on cyclin D3 mRNA expression and stability. *Kidney Int* 2005;67:2422-33.
 20. Knight RJ, Kerman RH, Schoenberg L, Podder H, Van Buren CT, Katz S, et al. The selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. *Transplantation* 2004;78:904-10.
 21. Sánchez-Fructuoso AI, Marqués M, Conesa J, Ridao N, Rodríguez A, Blanco J, et al. Use of different immunosuppressive strategies in recipients of kidneys from nonheart-beating donors. *Transpl Int* 2005;18:596-603.
 22. 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(5 Pt 2):1111-31.
 23. Bertram L, Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive Kidney Transplantation: The Advantage and the Advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1358-64.
 24. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74:1377-81.
 25. Nishikawa K, Terasaki PI. Outcome of preemptive renal transplantation versus waiting time on dialysis. *Clin Transpl* 2002;367-77.
 26. Chalem Y, Ryckelynck JP, Tuppin P, Verger C, Chauve S, Glotz D; French Collaborative Group. Access to, and outcome of, renal transplantation according to treatment modality of end-stage renal disease in France. *Kidney Int* 2005;67:2448-53.
 27. Brennan TV, Freise CE, Fuller TF, Bostrom A, Tomlanovich SJ, Feng S. Early graft function after living donor kidney transplantation predicts rejection but not outcomes. *Am J Transplant* 2004;4:971-9.
 28. Cámara NO, Dias MF, Pacheco-Silva A. An open randomized study comparing immunosuppression therapy initiated before or after kidney transplantation in haploidentical living recipients. *Clin Transplant* 2004;18:450-5.
 29. Fuller TF, Feng S, Brennan TV, Tomlanovich S, Bostrom A, Freise CE. Increased rejection in living unrelated versus living related kidney transplants does not affect short-term function and survival. *Transplantation* 2004;78:1030-5.
 30. Albrechtsen D, Leivestad T, Brekke I, Fauchald P, Pfeffer P, Thorsby E; Oslo Kidney Transplant Group. Experience with cyclosporine in 1519 kidney transplantations from living donors in a national transplant programme, 1983-2002. *Transplant Proc* 2004;36(2S):89S-93S.
 31. Gill IS, Hodge EE, Novick AC, Strem SB, Braun WE, Parandhi L. Azathioprine vs cyclosporine in recipients of HLA-identical renal allograft. *Cleve Clin J Med* 1994;61:206-10.
 32. Peddi VR, Weiskittel P, Alexander JW, Woodle ES, First MR. HLA-identical renal transplant recipients: immunosuppression, long-term complications, and survival. *Transplant Proc* 2001;33:3411-3.
 33. Keitel E, Santos AF, Alves MA, Neto JP, Schaefer PG, Bittar AE, et al. Immunosuppression Protocols for HLA Identical Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2003;35:1074-5.
 34. Moon JI, Kim YS, Chung SY, Kim MS, Kim SI, Park K. Long-term results of kidney transplantation between HLA-identical siblings. *Surg Today* 2001;31:123-8.
 35. Schweitzer EJ, Yoon S, Fink J, Wiland A, Anderson L, Kuo PC, et al. Mycophenolate mofetil reduces the risk of acute rejection less in African-American than in Caucasian kidney recipients. *Transplantation* 1998;65:242-8.
 36. Kim YS, Moon JI, Kim SI, Park K. Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantations. *Transplantation* 1999;68:578-81.
 37. Oh HK, Ding P, Satmary NA. A pilot study of calcineurin inhibitors (CNIs) and steroid avoidance immunosuppressive protocol among living donor kidney transplant recipients. *Yonsei Med J* 2004;45:1143-8.
 38. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000;70:1352-9.
 39. Kandaswamy R, Melancon JK, Dunn T, Tan M, Casingal V, Humar A, et al. A prospective randomized trial of steroid-free maintenance regimens in kidney transplant recipients--an interim analysis. *Am J Transplant* 2005;5:1529-36.