

Diferentes esquemas de indução para transplante renal com doador vivo

Different induction therapies for kidney transplantation with living donor

Autores

Hong Si Nga¹
Paula Dalsoglio Garcia¹
Mariana Moraes Contti¹
Henrique Mochida Takase¹
Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho¹
Luis Gustavo Modelli de Andrade¹

¹ Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Data de submissão: 22/10/2014.
Data de aprovação: 19/12/2014.

Correspondência para:
Luis Gustavo Modelli de Andrade.
Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas de Botucatu - UNESP.
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP Departamento de Clínica Médica - Nefrologia Av. Prof. Montengro s/nº. Distrito de Rubião Junior. Botucatu, SP, Brasil.
CEP: 18618-970.
E-mail: landrade@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150033

RESUMO

Introdução: A indicação de terapia de indução não é consensual em doadores vivos. **Objetivo:** Comparar não indução com indução com basiliximab e timoglobulina na incidência de rejeição aguda em transplante renal com doador vivo. **Métodos:** Todos os casos de transplante renal com doador vivo realizados no serviço de transplante do Hospital das Clínicas de Botucatu da UNESP no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013. O grupo foi dividido pelo tipo de medicação usada na indução. **Resultados:** Foram avaliados 90 pacientes. Não houve diferenças nas características basais de idade e doença de base. A taxa de rejeição aguda comprovada por biópsia foi maior no grupo sem indução (42,9%) em comparação aos grupos basiliximab (20%) e timoglobulina (16,7%), $p = 0,04$. A divisão das rejeições por compatibilidade mostra que os idênticos apresentaram menor taxa de rejeição (10%). O grupo haploidentico sem indução apresentou as maiores taxas de rejeição (53,3%). No grupo distinto, todos foram induzidos e as taxas de rejeição foram semelhantes com basiliximab ou timoglobulina, $p = NS$. O uso de terapia de indução associou-se de forma independente a menor risco de rejeição (OR = 0,32 IC: 0,11-0,93, $p = 0,036$). Não houve diferenças na função renal aos 6 meses e sobrevida do paciente e enxerto nos três grupos. **Discussão:** Os pacientes haploidenticos sem indução foram os que apresentaram maiores taxas de rejeição aguda. O grupo de pacientes induzidos com timoglobulina apresentava maior risco imunológico, entretanto, eles mostraram baixas taxas de rejeição. **Conclusão:** O uso de terapia de indução resultou em menores taxas de rejeição em transplante com doador vivo.

Palavras-chave: doadores vivos; imunossupressão; rejeição de enxerto.

ABSTRACT

Introduction: Indications for induction therapy is not consensual in living donors. **Objective:** The objective of this study was compare no induction with thymoglobulin and basiliximab induction in the incidence of acute rejection in kidney transplantation with living donor. **Methods:** We select all cases of renal transplantation with living donor performed in Hospital das Clínicas de Botucatu da UNESP during the period of January 2010 to December 2013. The group was divided by the type of medication used for induction. **Results:** A total of 90 patients were evaluated. There were no differences in baseline characteristics of age and underlying disease. The rate of biopsy-proven acute rejection was higher in the group without induction (42.9%) compared to basiliximab group (20%) and Thymoglobulin (16.7%), $p = 0.04$. The rejection by compatibility shows that the identical had the lower rejection rate (10%). The haploidentical group without induction had the highest rejection rates (53.3%). In all distinct group the rejection rates were similar with basiliximab or Thymoglobulin, $p = NS$. The use of induction therapy was associated independently with a lower risk of rejection (OR = 0.32 CI: 0.11 to 0.93, $p = 0.036$). There were no differences in renal function at 6 months and patient survival and graft in the three groups. **Discussion:** The haploidentical patients without induction were those with higher rates of acute rejection. The group of patients induced with Thymoglobulin had a higher immunological risk, however showed low rates of rejection. **Conclusion:** The use of induction therapy resulted in lower rates of rejection in transplantation with living donor.

Keywords: graft rejection; immunosuppression; living donors.

INTRODUÇÃO

A terapia de indução com agentes biológicos como os bloqueadores do receptor da IL-2 é indicada como parte da terapia imunossupressora inicial no transplante renal. Os agentes depletadores de linfócitos são indicados em pacientes de alto risco imunológico segundo o KDIGO¹ e também podem ser utilizados com segurança nos transplantes com doador vivo.² O propósito da indução é modular a resposta das células-T efetoras para a apresentação de antígenos. Assim, objetiva-se reduzir a incidência de rejeição aguda. Como agentes de indução, temos os bloqueadores do receptor da interleucina-2, como o basiliximab, e os agentes depletadores de linfócito-T, como a timoglobulina.³ Em recente revisão sistemática, o uso de bloqueadores de receptores de IL-2 mostrou uma redução na incidência de rejeição aguda em 38% comparado com placebo sem aumento em efeitos colaterais de infecção.⁴ Em comparação com a timoglobulina, os bloqueadores de receptor da IL-2 levaram a uma taxa de rejeição comprovada por biópsia em 1 ano superior, porém, menos efeitos colaterais de infecção por CMV ou malignidade.⁴

Apesar de a literatura internacional indicar o uso de indução mesmo em receptores de moderado risco como os doadores vivos haploidênticos,¹ esta posição não é consensual no Brasil⁵ e no mundo.⁶ Assim, pretendemos relatar a evolução de esquemas com e sem indução numa população de doadores vivos de baixo a moderado risco imunológico.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar não indução com indução com basiliximab e timoglobulina na incidência de rejeição aguda, função renal aos 6 meses, sobrevida do enxerto e do paciente em transplantados renais com doador vivo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados todos os casos de transplante renal com doador vivo realizados no serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas de Botucatu da UNESP (HC UNESP) no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013. O grupo foi dividido pelo tipo de medicação usada na indução (sem indução, indução com basiliximab ou indução com timoglobulina). Foram levantados dados demográficos e clínicos de idade, sexo, doença de base, anticorpos reativos contra painel de células (painel), compatibilidade HLA, drogas imunossupressoras, creatinina na alta hospitalar, creatinina ao fim de 6 meses, tempo de internação, tempo de seguimento e ocorrência de rejeição aguda, perda do enxerto ou óbito.

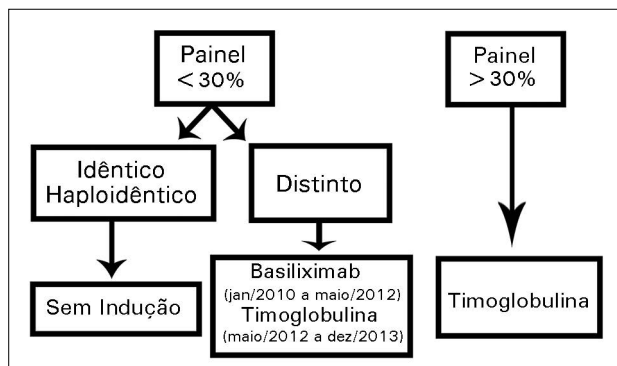
Os dados foram obtidos dos protocolos clínicos sem nenhum caso de perda de seguimento. Considerou-se evolução normal a queda da creatinina em 50% em 24 h e normalização em 4 a 5 dias. Realizou-se biópsia renal em todos os casos de não normalização da creatinina após cinco dias de transplante (creatinina superior a 1,4 mg/dl) ou piora da função renal com ultrassom Doppler normal. Todos os casos de rejeição foram comprovados por biópsia e avaliados até 6 meses após o transplante. Foram coletadas amostras com três fragmentos e pesquisa para C4d por imuno-histoquímica e imunofluorescência. Todos os casos foram analisados por um único patologista com experiência em transplante renal.

O esquema de imunossupressão utilizado foi a combinação de inibidor da calcineurina, micofenolato sódico ou azatioprina e prednisona nos pacientes haploidênticos e distintos. A quase totalidade dos pacientes (mais de 90%) utilizou como inibidor da calcineurina o tacrolimo e como droga acessória o micofenolato sódico. Objetivou-se nível sérico de tacrolimo de 8-12 ng/dl no primeiro mês e após de 4-8 ng/dl. Para a ciclosporina, os níveis de C0 formam de 200-300 ng/dl no primeiro mês e 100-200 ng/dl após. Para os pacientes idênticos e com painel zero, utilizou-se a combinação de micofenolato sódico e prednisona sem inibidor da calcineurina. Para todos os pacientes, a dose de prednisona foi de 30 mg no primeiro mês, com reduções graduais posteriores até 5 mg ao fim do terceiro mês.

As rejeições mediadas por células T foram tratadas com pulso de metilprednisolona 500 mg por 3 dias. Ausência de resposta ao pulso de metilprednisolona, histologia de Banff IIB ou superior ou rejeição mista (C4d+) foram tratadas com timoglobulina na dose total de 6 mg/Kg.

O esquema de indução utilizado foi timoglobulina para os pacientes com painel superior a 30% independente da compatibilidade HLA. Para pacientes com painel de reatividade menor que 30%, não foi utilizada indução nos idênticos e haploidênticos. Nos pacientes distintos deste grupo foi utilizada indução com basiliximab até maio de 2012 e, após esta data, timoglobulina por mudança do protocolo de indução do serviço (Figura 1). A dose de basiliximab foi 20 mg no dia do transplante e 20 mg após 4 dias. Timoglobulina foi utilizada na dose de 1 mg/kg/dia por 5 dias. Para os pacientes que receberam timoglobulina, foi feito esquema e profilaxia com ganciclovir endovenoso na dose de 5 mg/kg três vezes por semana e monitorização por antigenemia pp6.5 semanal.

Figura 1. Esquema de indução para doadores vivos utilizado no HC UNESP baseados em informações do painel e compatibilidade HLA.



Para as análises estatísticas, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. Medidas direcionais de associação foram utilizadas no qui-quadrado para comparação entre subgrupos (Lambda e Goodman/Kruskal tau). Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste de ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal Wallis para as não paramétricas. Para a comparação de subgrupos, foi utilizado o pós-teste de Bonferroni. Para as análises de sobrevivência, foram utilizadas o método de Kaplan-Meier e o log-rank test. Para a análise multivariada, foi realizada regressão logística binária com método de seleção *Forward Stepwise* com probabilidade de entrada de 0,05 e remoção de 0,10. Foi considerado no modelo o risco para rejeição como variável dependente e como covariável o uso de terapia de indução (presente ou ausente) ajustado para idade, sexo e painel. Considerado significância para $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período analisado foi realizado um total de 90 transplantes com doador vivo. A percentagem de pacientes do sexo masculino foi maior nos grupos sem indução (61,9%) e no basiliximab (76,7%) em relação ao grupo timoglobulina (38,9%), $p = 0,033$. A idade média não foi diferente entre os grupos (Tabela 1). A doença de base mais frequente foi glomerulonefrite crônica e causa indeterminada que, somadas, estavam presentes em 66,7% do grupo sem indução, 40% no grupo basiliximab e 72,2% no grupo timoglobulina, $p = \text{NS}$ (Tabela 1). Os anticorpos reativos contra painel de células foram de $2,97 \pm 6,4\%$ no grupo sem indução, $5,74 \pm 18,1\%$ no grupo basiliximab e $23,64 \pm 34,9\%$ no grupo que utilizou timoglobulina, com tendência estatística a ser mais elevado neste

último grupo, $p = 0,06$. O uso de tacrolimo foi 70% no grupo sem indução contra 100% nos grupos basiliximab e timoglobulina, $p = 0,0001$. O uso de micofenolato, prednisona, azatioprina e sirolimus foi semelhante nos grupos (Tabela 1).

O tempo de alta foi de $13,5 \pm 18,4$ dias no grupo sem indução contra $11,3 \pm 6,5$ dias no grupo de basiliximab e $11,28 \pm 5$ dias no grupo timoglobulina, $p = \text{NS}$. A creatinina de alta e a creatinina de 6 meses foi, respectivamente, de $1,59 \pm 0,7$ e $1,36 \pm 0,5$ mg/dl no grupo sem indução; $1,28 \pm 0,5$ e $1,34 \pm 0,7$ mg/dl no grupo basiliximab e $1,22 \pm 0,4$ e $1,33 \pm 0,5$ mg/dl no grupo timoglobulina, $p = \text{NS}$. O grupo sem indução teve maior percentagem de doadores vivos idênticos (24,4%) e haploidênticos (73,2%) em comparação ao grupo basiliximab e timoglobulina, $p = 0,0001$. A percentagem de doadores distintos foi maior nos grupos basiliximab (70%) e timoglobulina (61,1%) em comparação ao grupo sem indução, $p = 0,0001$ (Tabela 1). A ocorrência de rejeição aguda comprovada por biópsia foi maior no grupo sem indução (42,9%) em comparação aos grupos basiliximab (20%) e timoglobulina (16,7%), $p = 0,04$. Menor taxa de rejeição foi encontrada no grupo timoglobulina (16,7%) em relação ao grupo basiliximab (20%), $p = 0,044$.

A divisão das rejeições por compatibilidade do sistema HLA mostra que nos idênticos ela foi de 10% no grupo sem indução de 0% no grupo timo, $p = \text{NS}$. Nenhum paciente idêntico foi induzido com basiliximab e apenas dois casos foram induzidos com timoglobulina devido painel de reatividade maior que 30%. No grupo haploidêntico, a percentagem de rejeição foi maior no grupo sem indução (53,3%) contra 11,1% no basiliximab e zero no grupo timoglobulina, $p = 0,013$. A rejeição no grupo distinto foi de 23,8% com basiliximab e 27,3% no grupo timoglobulina, $p = \text{NS}$ (Tabela 2). Quanto à gravidade das rejeições, a maioria dos casos foram rejeições mediadas por células T (Banff IA e IB) nos três grupos, sendo que houve tendência a maior gravidade no grupo timoglobulina (33% de rejeição mediada por anticorpos, $p = 0,059$ (Tabela 1).

A análise multivariada de regressão logística mostrou que o uso de terapia de indução (basiliximab ou timoglobulina) associou-se de forma independente à proteção para rejeição com OR = 0,32 (IC: 0,11-0,93, $p = 0,036$).

A ocorrência de morte e perda do enxerto não foi diferente entre os grupos (Tabela 1).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DE DOADORES VIVOS NOS GRUPOS SEM INDUÇÃO, BASILIXIMAB E TIMOGLOBULINA

		Indução			<i>p</i>
		Nada N = 42 (A)	Basiliximab N = 30 (B)	Timo N = 18 (C)	
Sexo Masculino		61,9%	76,7%	38,9%	0,033*
Idade (anos)		36,50 ± 10,4	35,30 ± 18,9	34,83 ± 11,3	NS
Doença de Base	HAS	4,8%	16,7%	11,1%	NS
	DM	9,5%	10,0%	5,6%	
	GNC	31,0%	20,0%	44,4%	
	Indeterminada	35,7%	20,0%	27,8%	
	Outras	19,0%	33,3%	11,1%	
Tempo seguimento (meses)		23,83 ± 14,3	28,67 ± 12,0	10,56 ± 7 (A/B)	0,0001+
Painel (%)		2,97 ± 6,4	5,74 ± 18,1	23,64 ± 34,9	0,06#
Uso Tacrolimo		71,4%	100,0%	100,0%	0,0001*
Uso Micofenolato		97,6%	93,3%	100,0%	NS
Uso de prednisona		100,0%	100,0%	100,0%	NS
Uso Sirolimus		0%	0%	0%	NS
Uso de azatioprina		2,4%	6,7%	0%	NS
Uso de Ciclosporina		2,4%	0%	0%	NS
PO de Alta (dias)		13,57 ± 18,4	11,33 ± 6,5	11,28 ± 5	NS
Creatinina da Alta (mg/dl)		1,59 ± 0,7	1,28 ± 0,5	1,22 ± 0,4	NS
Creatinina 6 meses (mg/dl)		1,36 ± 0,5	1,34 ± 0,7	1,33 ± 0,5	NS
HLA	Idêntico	24,4%	0%	11,1%	0,0001*
	Haploidêntico	73,2%	30,0%	27,8%	
	Distinto	2,4%	70,0%	61,1%	
Rejeição Aguda		42,9%	20,0%	16,7%	0,044*
	Banff I A+B	38,9%	80%	33,3%	0,059*
	Banff II A	44,4%	20%	0	
Banff III	0	0	33,3%		
Classificação	Mediada por Anticorpo	5,6%	0	33,3%	NS
	Mista	11,1%	0	0	
C4d		29,4%	0	66,7%	NS
Morte		4,8%	0%	0%	NS
Perda do Enxerto		2,4%	3,3%	0%	NS

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes; GNC: Glomerulonefrite crônica; * Qui-quadrado; + ANOVA; # Kruskal-Wallis.

A sobrevida do paciente em 24 meses foi de 92,8% no grupo sem indução, de 100% no grupo basiliximab e 100% no grupo timo ($p = 0,35$). A sobrevida do enxerto em 24 meses foi de 90,2% no grupo sem indução, de 85,7% no grupo basiliximab e 100% no grupo timo, $p = 0,59$.

DISCUSSÃO

Os resultados mostram que o grupo de doadores vivos que não recebeu terapia de indução era constituído majoritariamente de haploidênticos com baixo painel.

A grande maioria destes receptores haploidênticos (> 90%) estava em uso da combinação de tacrolimo, micofenolato e prednisona. Este grupo constituía-se de receptores de moderado risco, em que a terapia de indução não é considerada obrigatória segundo diretrizes nacionais.⁵ Contrariamente a esta recomendação, o KDIGO recomenda o uso de terapia de indução com bloqueadores do receptor da interleucina 2 nesta população.¹ A força para esta recomendação, entretanto, não é forte, pois se baseia em ensaios clínicos pequenos e retrospectivos.⁶ Nossos resultados apontam um elevado grau de

TABELA 2 DIVISÃO DAS REJEIÇÕES AGUDAS POR COMPATIBILIDADE DO SISTEMA HLA (HAPLOIDÊNTICO, DISTINTO E IDÊNTICO) NOS GRUPOS SEM INDUÇÃO, BASILIXIMAB E TIMOGLOBULINA

Rejeição por HLA	Indução			p
	Nada (A)	Basiliximab (B)	Timo (C)	
Idêntico	10%	0%	0%	NS
Haploidêntico	53,3%	11,1%	0%	0,013*
Distinto	0%	23,8%	27,3%	NS

*Qui-quadrado.

rejeição nesta população (53,3% nos receptores haplo-idênticos), porém, sendo a maioria dos casos constituída de rejeições leves (mediadas por células T - Banff IA e IB). Parte desta explicação pode basear-se na postura de biópsia renal mais agressiva entre o quarto e quinto pós-operatório nos casos em que não houve normalização da função renal, aumentando, assim, a sensibilidade da detecção de rejeição. Não houve impacto sobre a função renal aos 6 meses e na sobrevida do enxerto ou paciente ao fim de um ano em comparação aos grupos nos quais foi feita terapia de indução.

Quanto aos doadores vivos idênticos, este grupo fez uso exclusivo da combinação de micofenolato e prednisona sem inibidor da via da calcineurina e a grande maioria não recebeu terapia de indução. Este esquema ainda não é consenso, sendo que alguns trabalhos apontam superioridade da associação com inibidores da via da calcineurina,^{7,8} porém, outros trabalhos sugerem que ele pode ser dispensado.⁹⁻¹¹ No presente estudo, este grupo apresentou baixas taxas de rejeição aguda (10%), apesar da baixa utilização de terapia de indução e da não utilização de inibidores da via da calcineurina por protocolo do serviço.

No grupo de pacientes que utilizaram terapia de indução com basiliximab, a maioria (70%) era de receptores distintos e utilizaram da combinação de tacrolimo, micofenolato e prednisona. A taxa de rejeição aguda foi de 20% condizente com dados da literatura mundial.¹² Todas as rejeições deste grupo foram mediadas por células T (Banff IA e IB) e não houve nenhum caso de rejeição mediada por anticorpos.

No grupo de pacientes que receberam timoglobulina a maioria era de receptores distintos (61%) e com painel acima de 30% (média do painel de 23%). Todos os pacientes deste grupo estavam utilizando a combinação de tacrolimo, micofenolato e prednisona.

Apesar do maior risco imunológico, este grupo apresentou a menor taxa de rejeição (16,7%) dentre os três analisados. Estas taxas de rejeição aguda estão de acordo com o estudo TAILOR de indução com timoglobulina em doadores vivos.² Entretanto, analisando a gravidade das rejeições, este grupo apresentou tendência a maior gravidade dos quadros de rejeição, com 33% de casos de rejeições mediada por anticorpos ($p = 0,06$), denotando maior risco imunológico desta população.

Como limitações deste estudo, destacamos o fato de ser um a coorte retrospectiva, no qual os grupos não são distribuídos de forma homogênea nas características basais, resultando em possíveis desbalanços quanto ao risco imunológico e outros fatores de risco para rejeição não analisados, tais como incidência de citomegalovírus.^{13,14} A análise multivariada pode em parte tentar corrigir estes desbalanços.¹³ No presente estudo, a regressão logística mostrou menor risco de rejeição com o uso de terapia de indução frente a não indução. O número reduzido de casos foi outra limitação, principalmente pelo reduzido número de casos no grupo timoglobulina e pode também explicar a ausência de diferenças na sobrevida do paciente e do enxerto. Apesar destas limitações, pudemos claramente mostrar inferioridade do não uso de terapia de indução numa população de doadores vivos.

CONCLUSÃO

O uso de terapia de indução seja com inibidor do receptor do receptor da interleucina 2 quanto com timoglobulina resultou em menores taxas de rejeição em transplante com doador vivo quando comparados à não utilização de terapia de indução. Os pacientes haplo-idênticos sem indução foram os que apresentaram maiores taxas de rejeição aguda.

A população de doadores vivos idênticos apresentou as menores taxas de rejeição, mesmo sem utilizar o inibidor da via da calcineurina e de terapia de indução.

O grupo de pacientes induzidos com timoglobulina apresentava maior risco imunológico (painel e doador distinto) com menores taxas de rejeição, apesar da maior gravidade dos casos de rejeição.

O uso de terapia de indução (basiliximab ou timoglobulina) associou-se de forma independente a um menor risco de rejeição em doadores vivos.

REFERÊNCIAS

1. 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:S1-155.
2. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, Brennan DC, Stevens RB, Kapur S, et al.; Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. *Transplantation* 2012;94:331-7. PMID: 22850297 DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31825a7d1f>
3. Bakr MA, Nagib AM, Donia AF. Induction immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Exp Clin Transpl* 2014;12:60-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.6002/ect.25Liver.L58>
4. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20:CD003897.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 221, de 01 de abril de 2002. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas Transplantes Renais - Medicamentos Imunossupressores; 2002.
6. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012;72:671-83.
7. 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. PMID: 11750460 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(01\)02470-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(01)02470-8)
8. Vega O, Pérez-Gutiérrez A, Hernández-Ordóñez S, Correa-Rotter R, Alberú J, Morales-Buenrostro LE. Is a calcineurin inhibitor required as part of the immunosuppression scheme in kidney transplant recipients that share 2-haplotypes with their donors? *Rev Invest Clin* 2010;62:200-5. PMID: 20815124
9. Vergheze PS, Dunn TB, Chinnakotla S, Gillingham KJ, Matas AJ, Mauer MS. Calcineurin inhibitors in HLA-identical living related donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:209-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft447>
10. Sumrani N, Delaney V, Ding ZK, Butt K, Hong J. HLA-identical renal transplants: impact of cyclosporine on intermediate-term survival and renal function. *Am J Kidney Dis* 1990;16:417-22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80053-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80053-9)
11. Van Buren D, MacDonell R, Johnson HK, Richie R, Ynares C, Helderma JH, et al. Cyclosporine improves results in HLA-identical sibling renal transplants. *Transpl Proc* 1994;26:2514-5.
12. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357:2562-75.
13. Willoughby LM, Schnitzler MA, Brennan DC, Pinsky BW, Dzebisashvili N, Buchanan PM, et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation* 2009;87:1520-9. PMID: 19461489 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a484d7>
14. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation* 2014;98:1013-8. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000160>