

RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA PULSE METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİ İLE İMMÜNSÜPRESYON İNDÜKSİYONU

BOLUS METHYLPREDNISOLONE AS INDUCTION THERAPY FOR IMMUNOSUPPRESSION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Oktay Oymak*, Bülent Tokgöz*, Hülya Taşkapan***, Ayhan Doğukan****, Zeki Yılmaz**,
Erdoğan Sözüer**, Cengiz Utaş*

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bölümü, ** Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

*** İnönü Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı, **** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET

Renal transplantasyon yapılan hastalarda organ rejeksiyonunu önlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Hem doku grubu uygunluğunun artırılması hem de immünsüpresyonun etkinliği rejeksiyon ataklarını önlemede en önemli faktörlerdir. Bu çalışmada, renal transplantasyon yapılan hastalarda tek doz ve üç gün ardışık yüksek doz metilprednizolon verilmesinin akut rejeksiyon sıklığına etkisi araştırıldı. Çalışmaya toplam 33 renal transplantasyon hastası dahil edildi. Birinci gruptaki 18 hastaya (10 E, 8 K, ortalama yaş 29.6 ± 6.5) operasyon esnasında 15 mg/kg metilprednizolon i.v. olarak verildi, daha sonraki günlerde ise prednizolon dozu oral olarak 2.5-3 mg/gün başlanarak, günlük azaltmalarla 20 mg/güne kadar inildi. İkinci gruptaki 12 hastaya ise (8E, 4 K, ortalama yaş 31.2 ± 7.9) operasyon esnasında 15 mg/kg metilprednizolon i.v. olarak verildi, sonra iki gün daha aynı doz tekrar edildi ve üçüncü doz metilprednizolondan sonra steroid dozuna ilk gruba benzer şekilde devam edildi. Her iki grupta siklosporin-A (8 mg/kg oral) ve azathioprine (2.5-3 mg/kg oral) aynı şekilde kullanıldı. Heriki grup posttransplant ilk 6 aylık takiplerinde ortaya çıkan, gecikmiş renal fonksiyon, akut rejeksiyon, akut tubuler nekroz ve infeksiyon bakımından karşılaştırıldı. İki grup arasında gecikmiş renal fonksiyon, akut tubuler nekroz ve infeksiyon sıklığı bakımından önemli bir farklılık yok iken akut rejeksiyon sıklığı birinci grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (%44'e %8, $p < 0.05$). Bu çalışmanın sonuçları, 3 günlük yüksek doz metilprednizolonun akut rejeksiyon sıklığını azaltabilen bir indüksiyon tedavisi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, metil prednizolon

SUMMARY

Studies to prevent organ rejection in renal transplant patients are continuing. Improvement in HLA-matching and efficiency of immunosuppressive drugs are the most important factors. In this study, effects of single or three consecutive high dose (pulse) methylprednisolone therapy on acute rejection frequency in renal transplant recipients were investigated. Total of 30 patients were included in the study. There were 18 patients in the first group (10 M, 8 F, mean age 29.6 ± 6.5) and single dose of 15 mg/kg methylprednisolone iv was given during the renal transplantation operation to these patients. The second group included 12 patients (8M, 4 F, mean age 31.2 ± 7.9) and 15 mg/kg methylprednisolone iv was given during the renal transplantation operation and the same daily dose repeated next two days. Following high dose iv methylprednisolone treatment, prednisolone administration switched to oral route and dose reduced from 2.5-3 mg/kg to 20 mg/day in all patients in ten days. Other immunosuppressive drugs were cyclosporin-A (8 mg/kg bid) and 2.5-3 mg/kg azathioprine in all patients. Two groups were compared for delayed graft function, acute rejection episode, acute tubular necrosis and infection frequency which developed during the post transplant 6 months follow up period. There were no statistically important difference for delayed graft function, acute tubular necrosis and infection between two groups. However frequency of acute rejection attack was higher in the first group (44% versus 8%, $p < 0.05$). Our results suggest that, use of three days high dose i.v. methyl prednisolone may be an alternative to decreases acute rejection frequency in renal transplant recipients.

Key Words: Renal transplantation, methylprednisolone

GİRİŞ

Renal transplantasyondan sonra greftin rejeksiyonu en önemli greft kaybı nedenidir. Bir calcineurin inhibitörü olan siklosporin A'nın 1980'li yıllarda immünsüpressif tedavide kullanılmaya başlanması ile greft survivalinde önemli düzelmeler sağlanmıştır. Son yıllarda T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe eden mycophenolate mofetil ve yine bir calcineurin inhibitörü olan tacrolimusun tedavi protokollerine girmesi greft survivalinde ek iyileşmeler sağlamıştır (1,2). Ancak, özellikle başlangıçta yeterli immünsüpresyonun sağlanamaması ve yüksek doz siklosporin A kullanımının erken dönemde greft disfonksiyonuna yol açabilmesi nedeniyle, yeterli başlangıç immünsüpresyonu sağlamak ve siklosporin A'nın tedavi protokolüne eklenmesini geciktirmek amacı ile yeni indüksiyon tedavi protokolleri uygulanmaya başlanmıştır (3-5). Başlangıç immünsüpresyon indüksiyonu amacı ile kullanılan ilaçlar arasında ATG (anti-timosit globin), ALG (anti-lenfosit globin) gibi poliklonal lenfosit antikorları ve OKT3 (anti-CD3 antikorları) ve interleukin-2 reseptör antagonistleri sayılabilir (5-8). Kortikosteroidler immünsüpressif özellikler nedeniyle hemen bütün organ transplantasyonlarında immünsüpressif tedavinin değişmez bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak genellikle organ transplantasyonlarında ilk gün suprafizyolojik dozlarda kullanılmakta (500-1000 mg i.v.) daha sonra hızla doz azaltılmaktadır. Pulse steroid tedavisi, etkin bir immünsüpressif tedavi yaklaşımı olarak renal transplantasyonda akut rejeksiyon tedavisinde ve başta sistemik lupus eritamatozus ve romatoid artrit olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarda başarı ile kullanılmaktadır (9-12). Bu bulgular pulse steroid tedavisinin organ transplantasyonlarında immünsüpresyon indüksiyonunda da yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, bu olasılığı değerlendirmek amacıyla erken post-transplant dönemde immünsüpresyon indüksiyon tedavisi olarak 3 gün pulse steroid tedavisi kullanımı ile bu tedavinin kullanılmadığı siklosporin, azathioprine ve prednizolondan oluşan klasik immünsüpresyon protokolünü karşılaştırdık.

MATERYAL ve METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1994-2000 yılları arasında kadavra ve canlı akraba vericilerden toplam 33 renal transplantasyon yapıldı. Bir vaka renal transplantasyon operasyonu sırasında oluşan vasküler anastomoz sorunu nedeniyle greftini kaybetti. İki vakada 6. ayını doldurmadığından değerlendirmeye alınmadı. Geri kalan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsinde renal transplantasyon ilk kez

yapılmıştı. Çalışmaya alınan 30 vakanın 18'ine indüksiyon tedavisi uygulanmaksızın siklosporin-A (Sandimmün Neoral), azathioprine ve prednizolondan oluşan klasik immünsüpresyon protokolü uygulanırken 12 vakaya aynı protokol modifiye edilerek ve ilk 3 gün pulse steroid tedavisi ile birlikte uygulandı. Çalışmaya renal transplantasyonu en az 6 ayını dolduran hastalar alındı ve her iki gruptaki hastaların ilk 6 aylık sonuçları greft disfonksiyonu, akut rejeksiyon atakları, infeksiyon oranları karşılaştırıldı.

Birinci gruba immünsüpressif protokol olarak transplantasyondan hemen önce başlanmak üzere oral siklosporin A 8 mg/kg iki dozda, azathioprine 2.5-3 mg/kg ve operasyon esnasında 15 mg/kg metilprednizolon i.v. ve daha sonra 1 mg/kg oral prednizolon başlandı. Prednizolon dozu hergün 10 mg azaltılarak 20 mg/güne kadar inildi. Daha sonra siklosporin dozu ilaç düzeyine göre ve azathioprine dozu beyaz küre sayısına göre ayarlandı.

İkinci gruba ise transplantasyondan önce başlanmak üzere oral 4 mg/kg siklosporin A iki dozda, 2,5-3 mg/kg azathioprine başlandı. Operasyon esnasında 15 mg/kg metilprednizolone i.v. verildi ve aynı doz iki gün daha tekrarlandı. Steroid dozu ilk 3 günden sonra birinci gruba benzer şekilde oral olarak ve azaltılarak devam edildi. Hastalarda yeterli idrar çıkışı gözlemlendikten sonra siklosporin A dozu 8 mg/kg'a çıkıldı. İdame siklosporin A ve azathioprine dozları birinci grupta olduğu gibi ayarlandı.

Transplantasyondan sonraki bir haftalık dönemde diyaliz ihtiyacının olması gecikmiş greft fonksiyonu olarak değerlendirildi ve bu vakalarda siklosporin kesilerek, immünsüpressif ilaç olarak 7-14 gün arasında değişen sürelerde ATG infüzyonu yapıldı.

Akut rejeksiyon ataklarının tedavisinde ilk olarak 3 gün pulse steroid tedavisi verildi, cevap vermeyen olgularda ATG veya OKT3 tedavisine geçildi.

Heriki gruba profilaktik olarak oral nistatin gargarası, 20 mg/gün famotidin ve preoperatif 1g ve postoperatif 1 g olmak üzere sefazol i.v., verildi. Hipertansif hastalarda antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokörleri ilk olarak tercih edildi.

SONUÇLAR

Sadece üçlü immünsüpressif tedavi alan birinci gruptaki 18 hastanın 10'u erkek 8'i kadın, pulse steroid alan grupta ise 12 hastanın 8'i erkek 4'ü kadın idi. Heriki gruptaki hastaların demografik özellikleri **Tablo-1'** de özetlenmiştir. Transplantasyon yapılan hastaların primer renal hastalıkları ise **Tablo-2'**de özetlenmiştir.

Canlı akraba vericilerde en az bir haplotip uyumu vardı. Kadavrada transplantasyon yapılan hastalarda da en az 3 antijen uyumu arandı. İki grup arasında doku

grubu uyumu, donör kaynağı, yaş, cins ve diyaliz şekli bakımından anlamlı bir farklılık yoktu.

Her iki gruptan sadece birer vakada, kadavra böbreği başka şehirden geldiği için soğuk iskemi zamanı uzun, ancak her iki vakada 24 saatten daha az idi. Diğer kadavra böbrekler kendi hastanemizden temin edilmişti. Bu nedenle gruplar soğuk iskemi bakımında karşılaştırılmadı. Pulse steroid grubunda 13 (%72), klasik immünsüpresyon grubunda ise 5 (%42) vakad primer renal hastalık etiyojisi bilinmiyordu, diğer etiyojistik nedenler Tablo-2'de özetlenmiştir.

Heriki gruptaki hastaların transplantasyon sonrası altı aylık dönemde görülen akut tubuler nekroz, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon atakları, infeksiyon oranları ve diğer komplikasyonları **Tablo-3'te** özetlenmiştir.

Pulse steroid tedavisi sırasında hastaların hepsinde 250-350 mg/dl arasında değişen hiperglisemi gözlemlendi. Ancak insülin infüzyonu ile kan şekerleri kontrol altına alındı ve tedavi sonrası hiperglisemi gözlenmedi. Hiperglisemi dışında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tablo-1:Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri.

	Pulse steroid (-)	Pulse steroid (+)	p değeri
Hasta sayısı	18	12	
Ortalama yaş	29.6±6.5	31.2±7.9	>0.05
Cins (Erkek/kadın)	10/8	8/4	>0.05
Donör (canlı akraba/kadavra)	14/4	6/6	>0.05
Transplantasyon öncesi diyaliz şekli (hemodiyaliz/periton diyalizi)	13/5	4/8	>0.05
Doku grubu uyumu (ortalama mismatch sayısı)	2,9	2.8	>0.05

Tablo-2: Hastaların primer renal hastalıkları

	Pulse steroid (-)	Pulse steroid (+)	P değeri
Glomerülo nefrit	3 (%17)	3 (%25)	
Kronik interstisiyel nefrit	2(%11)		
Obstrüktif üropati		2(%17)	
Polikistik hastalık			
Amiloidoz		1	
Bilinmeyen	13(%72)	5 (%42)	>0.05

Tablo-3: Hastaların post-transplant ilk 6 ayda görülen gecikmiş greft fonksiyonu, ortalama akut rejeksiyon atağı ve infeksiyon sayısı ve 6 ay sonundaki ortalama hasta ve greft sağkalım oranları ve serum kreatinin düzeyleri.

	Pulse steroid (-)	Pulse steroid (+)	p değeri
Gecikmiş renal fonksiyon	3	0	>0.05
Akut rejeksiyon	8 (%44)	1 (%8)	<0.05
Akut tubuler nekroz	3	0	>0.05
Ciddi infeksiyon (toplam atak sayısı)	8	6	>0.05
Hasta sağkalım oranı	%100	%100	>0.05
Greft sağkalım oranı	%94	%100	>0.05
Altıncı ayda ortalama serum kreatinin (mg/dl)	1.56±0.56	1.78±0.80	>0.05

TARTIŞMA

Renal transplantasyon, transplantasyona engel durumu olmayan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda seçilecek renal replasman tedavi yöntemidir. Ancak renal greft teminindeki yetersizlik nedeniyle bütün hastalara transplantasyon yapma olanağı bulunmamaktadır. Bu nedenle elde edilen greftlerin maksimum verimli değerlendirilebilmesi için doku grubu uyumu, organın operasyona kadar uygun bir şekilde korunması ve transplantasyon sonrası organ reddinin önlenmesi konularında yoğun çalışma ve araştırmalar halen devam etmektedir.

Renal transplantasyondan sonra greft fonksiyonunu ve yaşamını etkileyen faktörlerin en başında akut rejeksiyon ataklarının varlığı gelmektedir. Diğer önemli parametreler arasında ise doku uyumu, gecikmiş greft fonksiyonu, donörün yaşı, soğuk iskemi zamanı, retransplantasyon, panel-reaktif antikorların varlığı ve vasküler anastomoz süresinin uzunluğu gelmektedir (13-16). Çalışmaya alınan grupların doku uyumu ve bakımında aralarında fark yoktu.

Post-transplant dönemde akut rejeksiyon gelişmesi hem uzun dönem greft yaşamını olumsuz yönde etkilemesi, hem de akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçların enfeksiyon ve malignensi riskini artırmaları bakımından önemlidir. Moreso ve ark 159 renal transplant hastasını değerlendirdikleri çalışmada greft kaybında akut rejeksiyonun rölatif riski 2.24, Prommol ve ark. çalışmasında ise 4.86 olarak bulunmuştur (13,14). Bizim vakalarımızdan sadece birinde tekrarlayan şiddetli akut rejeksiyon atakları sonucu greftini kaybetti.

Greft yaşamını olumsuz etkileyen önemli bir faktörde gecikmiş greft fonksiyonudur (13,14,17). Gecikmiş greft fonksiyonundaki en önemli risk faktörleri uzun (24 saatin üzerinde) soğuk iskemi zamanı ve donörün marjinal olmasıdır (55 yaş üzeri, non-heart beating donörler). Ayrıca immünsüpresyon amacı ile başlangıçta yüksek doz siklosporin A kullanımının da, bu ilacın nefrotoksik etkilerinden dolayı greft fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (3,4,18,19). Çalışmamızda gecikmiş renal fonksiyonu olan 3 hastanın hepsi klasik üçlü tedavi alan gruptaydı.

Hem akut rejeksiyonun greft yaşamına olan bu olumsuz etkilerinden hem de siklosporinin erken kullanımının greft fonksiyonlarına olumsuz etkilerinden kaçınmak amacıyla son yıllarda immünsüpresyon indüksiyonu için çeşitli poliklonal ve monoklonal antikorlar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Renal transplant hastalarında ATG, OKT3, anti-CD25 antikorları, daclizumab ve basiliximab gibi antikorların kullanımı ile başlangıç greft fonksiyonlarının daha iyi

olduğunu ve akut rejeksiyon oranlarının anlamlı şekilde azaldığı gösteren çok sayıda çalışma vardır (20-25). Literatürde pulse steroid tedavisinin renal transplantasyonda immünsüpresyon indüksiyonu amacı ile kullanıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda pulse steroid tedavisini ile immünsüpresyon indüksiyonu yapılan grupta hem gecikmiş renal fonksiyon sıklığı hem de 6 aylık dönemde akut rejeksiyon sıklığı, pulse steroid tedavisi verilmeyen gruba göre daha azdı. Ancak aradaki farklılık sadece akut rejeksiyon sıklığında anlamlıydı (%44'e %8, $p<0.05$). Altıncı aydaki ortalama serum kreatinin değeri Pulse steroid alan grupta (1.56 ± 0.58 mg/dl) almayan gruba göre (1.78 ± 0.80) daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiki olarak önemli değildi.

ATG ve OKT3'ün immünsüpresyon indüksiyonu ve akut renal transplant rejeksiyonu tedavisinde kullanımını sonrasında başta sitomegalovirüs ve herpes virüs enfeksiyonları olmak üzere ciddi enfeksiyon ve malignensi gelişimi riskinin arttığı bildirilmektedir (26,27). Pulse steroid tedavisi sırasında bazı kardiyak ve konvülsiyon gelişmesi gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Ancak yüksek vaka sayılarını içeren pulse steroid tedavi serilerinde genellikle ciddi komplikasyon sıklığının düşük ve iyi tolere edilebilen bir tedavi yaklaşımı olduğu bildirilmektedir (12). Çalışmamızda, renal transplantasyon yapılan hastalarımızın genellikle genç hastalar olması ve vaka sayısının az olması ile birlikte, pulse steroid tedavisi alan vakalarda geçici hiperglisemi dışında önemli bir komplikasyon görülmedi. Heriki grup arasında ciddi enfeksiyon sıklığı bakımından da önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, pulse steroid tedavisinin renal transplant hastalarında immünsüpresyon indüksiyonu amacı ile kullanılmasının, bu hastalarda greft fonksiyonunu olumlu yönde etkilediğini ve ilk 6 aylık dönemde rejeksiyon sıklığını azalttığını göstermektedir. Ancak, vaka sayısının az olması nedeniyle, elde edilen sonuçların daha geniş vaka serileri ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Wuthrich RP, Weinreich T, Ambuhl PM, Schwarzkopf AK, Candinas D, Binswanger U. Reduced kidney transplant rejection rate and pharmacoeconomic advantage of mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(2):394-9.
- 2- McKee M, Segev D, Wise B, Case B, Neu A, Fivush B, Colombani P. Initial experience with FK506 (tacrolimus) in pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr Surg* 1997;32(5):688-90.
- 3- Hall BM, Tiller DJ, Duggin GG, Horvath JS,

- Farnsworth A, May J, Johnson JR, Sheil AG. Post-transplant acute renal failure in cadaver renal recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int*, 1985; 28:2, 178-86.
- 4- Novick AC, Hwei HH, Steinmuller D, Stroom SB, Cunningham RJ, Steinhilber D, Goormastic M, Buszta C. Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. Results of a randomized prospective study. *Transplantation*, 1986, 42:2, 154-8.
 - 5- Sommer BG, Henry M, Ferguson RM. Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. *Transplantation*, 1987, 43:1, 85-90
 - 6- Tran HT, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H JR, Kirkman RL, Milford EL. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11(10)**:1903-9.
 - 7- Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML. A prospective economic evaluation of basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant* 2000;14(5):479-85.
 - 8- Flechner SM, Goldfarb DA, Fairchild R, Modlin CS, Fisher R, Mastroianni B, Boparai N, O'Malley KJ, Cook DJ, Novick AC. A randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. *Transplantation* 2000; 15:69 (11):2374-81.
 - 9- Mussche MM, Ringoir SM, Lameire NN. High intravenous doses of methylprednisolone for acute cadaveric renal allograft rejection. *Nephron*, 1976;16:287-91.
 - 10- Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, McDougall JS, Inman RD, Christian CL. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1981;70:4, 817-24
 - 11- Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacother*, 1992;26:3, 316-20
 - 12- Smith MD, Bertouch JV, Smith AM, Weatherall M, Ahem MJ, Brooks PM, Roberts Thomson PJ. The clinical and immunological effects of pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis. I. Clinical effects. *J Rheumatol*, 1988; 15:2, 229-32
 - 13- Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(3):565-73
 - 14- Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyo JM. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:930-935.
 - 15- Frei U, Brunkhorst R, Schindler R, Bode U, Repp H, Pichlmayr R, Koch KM. Present status of kidney transplantation. *Clin Nephrol* 1992;38(suppl 1):s46-s52).
 - 16- Opelz G. HLA Matching should be utilized for improving kidney transplant success rates. *Transplantation Proceedings* 1991;23:46-50.
 - 17- Vathsala A, Woo KT. Renal transplantation in cyclosporine-treated recipients at the Singapore General Hospital. *Clin Transpl* 1999;: 189-97
 - 18- Hall BM, Tiller DJ, Duggin GG, Horvath JS, Farnsworth A, May J, Johnson JR, Sheil AG. Post-transplant acute renal failure in cadaver renal recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int*, 1985; 28:2, 178-86.
 - 19- Lennard TW; Parrott NR; Wilson RG; Proud G; Farndon JR; Simpson JM; Taylor RM. Renal transplantation: the non-starters. *Br J Surg*, 1988; 75: 570-2
 - 20- Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. *Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group* [see comments]. *Ann Intern Med*, 1998, 128:10,817-26
 - 21- Grinyo JM, Gil Vernet S, Seron D, Hueso M, Fulladosa X, Cruzado JM, Moreso F, Fernandez A, Torras J, Riera L, Castela AM, Alsina J. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13:10,2601-4.
 - 22- Yussim A, Shapira Z. Single-bolus high-dose ATG for prophylaxis of rejection in renal transplantation-a prospective, randomized study. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1:S293-4.
 - 23- Hong JC, Kahan BD. Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation*, 1999, 68:5, 701-4.
 - 24- Tran HT, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H JR, Kirkman RL, Milford EL. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(10):1903-9.
 - 25- Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML. A prospective economic evaluation of basiliximab (Simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant* 2000;14(5):479-85.
 - 26- Cockfield SM, Preiksaitis J, Harvey E. Is sequential use of ALG and OKT3 in renal transplants associated with an increased incidence of fulminant posttransplant lymphoproliferative disorder? *Transplant Proc* **1991;23:1106**
 - 27- Oh CS, Stratte RJ, Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1988;45:68-73.