

## Gydymo monokloniniais antikūnais klininis poveikis persodinus mirusių donorų inkstus (Vilniaus centro patirtis)

Tatjana Rainienė, Rasa Dobrovolskienė, Balys Dainys, Genadijus Kučinskis, Arūnas Želvys  
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

**Raktažodžiai:** inkstų persodinimas, ūminis atmetimas, baziliksimumas, daklizumabas, transplantato išgyvenimas, infekcinės komplikacijos.

**Santrauka.** Šio tyrimo tikslas: a) įvertinti monokloninių antikūnų veiksmingumą (ūminių atmetimų dažnį per pirmuosius 3 mėn. po inksto persodinimo) persodinus mirusių donorų inkstus; b) įvertinti infekcinių komplikacijų dažnį per pirmuosius 6 mėn. po inksto persodinimo ir recipientų bei transplantato išgyvenimą vienerius metus, palyginti su kontroline grupe recipientų, kuriems ši indukcinė terapija netaikyta. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose nuo 2000 m. sausio 1 d. iki 2004 m. gruodžio 31 d. mirusių donorų inkstai persodinti 187 recipientams. Visi ligoniai suskirstyti į dvi grupes. Pirmą tiriamąją grupę (n=66) – recipientai, kuriems buvo taikyta indukcinė imunosupresija monokloniniais antikūnais bei palaikomoji imunosupresija steroidais, ciklosporinu ir mikofenolato mofetiliu arba azatioprinu; antra, kontrolinė grupė (n=121) – ligoniai, gydyti tik standartine triguba imunosupresija. Recipientų ir transplantatų išgyvenimas vienerius metus apskaičiuotas naudojant Kaplan–Meier aktuarinio išgyvenamumo analizės metodiką. Persodintas inkstas buvo laikomas prarastu, jei recipientas mirė su funkcionuojančiu inkstu, arba recipientui vėl skirtos programinės hemodializės. Įvertintas infekcinių komplikacijų dažnis per pirmuosius šešis mėnesius po inkstų persodinimo abiejose grupėse. Ūminės atmetimo reakcijos pradiniu laikotarpiu po persodinimo (pirmieji trys mėnesiai) buvo žymiai retesnės tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje: 15,2 proc. ir 28,1 proc., atitinkamai ( $p < 0,05$ ). Abiejų grupių ligonių išgyvenimas metus laiko buvo panašus (95,5 proc. ir 90,1 proc.,  $p > 0,05$ ), bet transplantatų išgyvenimas buvo žymiai geresnis tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje – 94,0 proc. ir 77,0 proc., atitinkamai,  $p < 0,05$ . Ligoniu, kuriems atsirado infekcinių komplikacijų, buvo žymiai mažiau tiriamojoje grupėje palyginti su kontroline (33,3 proc. ir 49,6 proc., atitinkamai,  $p < 0,05$ ).

### Įvadas

Persodinto organo likimas priklauso nuo daugelio priežasčių: donoro ir recipiento audinių dermės, recipiento reaktyvumo, ligonio presensitizacijos HLA antigenams, ligonio ir donoro amžiaus, donoro bei recipiento būklės, imunosupresinės terapijos ir kitų imunologinių bei neimunologinių veiksnių. Vienas svarbiausių veiksnių, nulemiančių persodinimo baigtį – imunosupresinis gydymas. Donoro ir recipiento audinių dermės skirtumai sukelia recipiento imuninį atsaką ir alotransplantato atmetimo riziką. Ūminės atmetimo reakcijos gali būti transplantato praradimo priežastis ir lemti lėtinį transplantato nepakankamumą. Norint nuslopinti imuninės sistemos reakciją į HLA antigenus, būtinas nuolatinis imunosupresinis gydymas (1). Nepakankama imunosupresinė terapija kelia atmetimo pavojų, tačiau nuslopintas imuninis atsakas – tai didelė infekcijos ir navikų rizika (2–4). Vieni naujausių imunosupresantų – monokloniniai antikūnai prieš IL-2  $\alpha$  receptorių yra baziliksimumas ir daklizumabas, Lie-

tuvoje vartojami nuo 2000 m. Įvadinė imunosupresija monokloniniais antikūnais taikyta papildomai su įprastine triguba terapija ciklosporinu, mikofenolatu mofetiliu ir steroidais (5).

Šio tyrimo tikslas: a) įvertinti monokloninių antikūnų veiksmingumą (ūminių atmetimų dažnį per pirmuosius 3 mėn. po inkstų persodinimo bei transplantato išgyvenimą vienerius metus) persodinus mirusių donorų inkstus; b) įvertinti infekcinių komplikacijų dažnį per pirmuosius 6 mėn. po persodinimo ir recipientų išgyvenimą vienerius metus bei palyginti su kontroline grupe recipientų, kuriems indukcinė terapija netaikyta.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose nuo 2000 m. sausio 1 d. iki 2004 m. gruodžio 31 d. buvo persodinti mirusių donorų inkstai 187 recipientams. Šie ligoniai suskirstyti į dvi grupes: pirmą, tiriamąją grupę (n=66) – recipientai, kuriems taikyta indukcinė imunosupresija monokloniniais antikūnais bei

palaikomoji imunosupresija steroidais, ciklosporinu ir mikofenolato mofetiliu ar azatioprinu; antra, kontrolinė grupė (n=121) – ligoniai, gydyti tik standartine triguba imunosupresija. Baziliksimabo buvo skirta 31 ligoniui po 20 mg du kartus: prieš persodinimą ir ketvirtąją parą po inksto persodinimo. Kiti 35 ligoniai buvo gydomi daklizumabu: 1,0 mg/kg prieš inksto persodinimą ir vėliau kas dvi savaites keturis kartus, iš viso penkios dozės. Ūminės atmetimo reakcijos buvo slopinamos metilprednizolono pulsine terapija, o steroidams atsparios reakcijos – antitimocitiniu globulinu (ATG). Įvertinti veiksniai, kurie galėjo turėti įtakos persodinimo rezultatams: donoro ir recipiento audinių dermė, ABO kraujo grupių suderinamumas, ligonių presensitizacijos HLA antigenams lygis, šaltos išemijos trukmė, recipientų ir donorų amžius, gydymo dializėmis trukmė, ligos, nulėmusios negrįžtamąjį inkstų nepakankamumą. Recipientų ir donorų apibūdinimas pateikiamas 1 ir 2 lentelėse. Atmetimo reakcijos buvo diagnozuotos remiantis klinikiniais požymiais, biocheminių tyrimų rodmenimis ir patikslintos transplantato biopsijos duomenimis. Įvertinome ūmi-

nių atmetimo reakcijų dažnį, jų intensyvumą per pirmuosius tris mėnesius po inksto persodinimo. Recipientų ir transplantatų išgyvenimas vienerius metus apskaičiuotas naudojant Kaplan–Meier aktuarinio išgyvenimo analizės metodiką. Transplantuotas inkstas buvo laikomas prarastu, jei recipientas mirė su funkcionuojančiu inkstu ar jam vėl taikyta programinė hemodializė. Įvertintas infekcinių komplikacijų dažnis per pirmuosius šešis mėnesius po inksto persodinimo abiejose grupėse. Abi ligonių grupės palygintos ir pateiktų dydžių skirtumas vertintas taikant Studento (t) kriterijų, chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testą. Skirtumas statistškai reikšmingas, kai  $p < 0,05$ .

### Rezultatai

Tiriamoji ir kontrolinė grupės, kurioms taikytos skirtingos imunosupresijos schemos, nesiskyrė vidutiniu recipientų ir donorų amžiumi, donoro ir recipiento audinių derme, sensitizuotų ligonių skaičiumi, vyrų ir moterų santykiu, ligonių po buvusių inksto persodinimų skaičiumi, šaltos išemijos bei gydymo dializėmis trukme (1 ir 2 lentelės). Ūminės atmetimo

**1 lentelė. Inkstų recipientų ir donorų duomenų palyginimas gydytų ir negydytų monokloniniais antikūnais recipientų grupėse**

Požymis	Recipientai, gydyti monokloniniais antikūnais 1 grupė (n=66)	Recipientai, gydyti be monokloninių antikūnų 2 grupė (n=121)	p
Amžiaus vidurkis, metai (ribos)	37,6±13,6 (7–67)	41,6±12,7 (10–67)	sn
Vyrų ir moterų santykis, n (proc.)	37/29 (56/44)	72/49 (59/41)	sn
Gydymo dializėmis trukmė iki transplantacijos, mėn. (ribos)	23,2±19,6 (1–84)	24,9±19,5 (2–90)	sn
Vidutiniai ir stipriai sensitizuoti recipientai iki transplantacijos (PRA>50 proc.), n (proc.)	4 (6,1)	5 (4,1)	sn
Donoro amžiaus vidurkis, metai (ribos)	35,1±17,2 (7–62)	36,4±15,1 (7–62)	sn
HLA A, B, DR dermė	3,94±0,96 MM*	3,68±0,82 MM*	sn
AB0 identiškas donoras, n (proc.)	64 (97,0)	110 (90,9)	sn
AB0 suderinamas donoras, n (proc.)	2 (3,0)	11 (9,1)	sn
Ligoniai po buvusio persodinimo, n (proc.)	8 (12,1)	11 (9,0)	sn
Vidutinė šaltos išemijos trukmė, val. (ribos)	17,9±6,4 (7–40)	16,7±6,12 (5–93)	sn
Recipientų, kuriems nustatytas ūminis transplantato nepakankamumas (reikėjo HD), skaičius n, (proc.)	12 (18,2)	17 (14,0)	sn

\*MM (*mismatch*) – netapatūs recipiento ir donoro antigenai.

HD – hemodializė, HLA – žmogaus leukocitų antigenai, PRA – su leukocitų plokštele reaguojantys antikūnai.  
sn – statistškai reikšmingo skirtumo nėra.

**2 lentelė. Ligonių pasiskirstymas pagal ligą, nulėmusią inkstų nepakankamumą (n=187)**

Požymis	1 grupė (n=66), n (proc.)	2 grupė (n=121), n (proc.)	p
Lėtinis glomerulonefritas	30 (45,4)	66 (54,5)	sn
Lėtinis pielonefritas	5 (7,6)	4 (3,3)	sn
Cukrinis diabetas	11 (16,7)	15 (12,4)	sn
Inkstų policistozė	2 (3,0)	7 (5,8)	sn
Kitos ligos	18 (27,3)	29 (24,0)	sn

sn – statistiškai reikšmingo skirtumo nėra.

reakcijos pradiniu laikotarpiu po inksto persodinimo (pirmieji trys mėnesiai) buvo žymiai retesnės tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje: 15,2 proc. ir 28,1 proc., atitinkamai. Skirtumas statistiškai reikšmingas,  $p < 0,05$ . Steroidams atsparios atmetimo reakcijos buvo dažnesnės kontrolinės grupės ligoniams 1/66 (1,5 proc.) ir 11/121 (9,1 proc.), atitinkamai. Grupėje ligonių, gydytų monokloniniais antikūnais, buvo mažiau prarastų transplantatų dėl imuninės priežasties (1,5 proc. ir 4,1 proc.) (3 lentelė).

Abiejų grupių ligonių išgyvenimas vienerius metus buvo panašus (95,5 proc. ir 90,1 proc., atitinkamai,  $p > 0,05$ ), bet transplantatų išgyvenimas žymiai geresnis tiriamojoje grupėje nei kontrolinėje – 94,0 proc. ir 77,0 proc., atitinkamai,  $p < 0,05$  (4 lentelė).

Ligonių, kuriems atsirado infekcinių komplikacijų, buvo žymiai mažiau tiriamojoje grupėje palyginti su kontrole (33,3 ir 49,6 proc.,  $p < 0,05$ ). Bakterinių ir virusinių susirgimų santykis abiejose grupėse panašus, bakterinių komplikacijų – dukart daugiau nei infekci-

nių. Grybelinių infekcijų abiejose grupėse buvo vienodai (3,0 ir 3,3 proc.) (5 lentelė).

**Rezultatų aptarimas**

Ūminės atmetimo reakcijos ir infekcinės komplikacijos – dvi grėsmingos būklės, kai galimas transplantato ir netgi ligonio praradimas, ypač pirmaisiais metais po inksto persodinimo.

Slopinant recipiento imuninį atsaką į transplantato antigenus, imunosupresantai sutrikdo imunokompetentinių ląstelių proliferaciją, antikūnų gamybą. Sumažintas šių ląstelių aktyvumas, nuslopintas imunitetas didina infekcijos, ypač virusinės, pavojų ir didina navikų riziką (2–4). XX amžiaus pabaigoje triguba imunosupresija ciklosporinu, azatioprinu arba miko-fenolato mofetiliu ir steroidais visame pasaulyje buvo laikoma veiksmingiausiu vaistų deriniu atmetimui po organų persodinimo išvengti. Tačiau K. Lietz ir kt. nurodo, jog 62 proc. ligonių buvo bent vienas atmetimo epizodas pradiniu laikotarpiu po inksto persodi-

**3 lentelė. Ūminių atmetimų dažnis gydytų ir negydytų monokloniniais antikūnais recipientų grupėse (per pirmuosius 3 mėn.)**

Požymis	Gydytų lig. gr. (n=66), n (proc.)	Negydytų lig. gr. (n=121), n (proc.)	p
Recipientai, kuriems pasireiškė ūminio atmetimo epizodų per 3 mėn.	10 (15,2)	34 (28,1)	<0,05
Atsparios steroidams atmetimo reakcijos, papildomai gydytos ATG	1 (1,5)	11 (9,1)	sn
Transplantato praradimas dėl imuninės priežasties	1 (1,5)	5 (4,1)	sn

sn – statistiškai reikšmingo skirtumo nėra. ATG – antitimocitinis globulinas.

**4 lentelė. Ligonių ir transplantatų išgyvenimas vienerius metus**

Požymis	Ligonių, gydytų monokloniniais antikūnais, grupė (n=66)	Ligonių, negydytų monokloniniais antikūnais, grupė (n=121)	p
Ligonių išgyvenimas, proc.	95,5	90,1	sn
Transplantatų išgyvenimas, proc.	94,0	77,0	$p < 0,05$

sn – statistiškai reikšmingo skirtumo nėra.

**5 lentelė. Infekcinių komplikacijų dažnis per pirmuosius 6 mėn. po inksto persodinimo**

Požymis	Ligonių, gydytų monokloniniais antikūnais, grupė (n=66)	Ligonių, negydytų monokloniniais antikūnais, grupė (n=121)	p
Ligoniai, kuriems radosi infekcinių komplikacijų	22 (33,3 proc.)	60 (49,6 proc.)	p<0,05
Bakterinės infekcijos	21 (31,8 proc.)	39 (32,2 proc.)	sn
Virusinės infekcijos	10 (15,2 proc.)	21 (17,4 proc.)	sn
Grybelinės infekcijos	2 (3,0 proc.)	4 (3,3 proc.)	sn

sn – statistiškai reikšmingo skirtumo nėra.

nimo (1). Mūsų ankstesnė analizė parodė, kad, persodinus gyvų donorų-giminių inkstus, beveik pusei ligonių, kuriems taikyta įprastinė triguba imunosupresija, radosi ūminio atmetimo reakcijų (6). Todėl nuolat buvo ieškoma veiksmingesnių imunosupresinių vaistų. Naujieji imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, užblokuoja IL-2 jungimąsi tik prie aktyvintų T limfocitų, stabdo tolesnį limfocitų aktyvinimą ir šeimininko imuninį atsaką į transplantatą.

Per pirmuosius ketverius metus šis gydymas skirtas 35,5 proc. visų ligonių, kuriems buvo persodintas mirusiojo inkstas (66/187). Pirmieji – tai ligoniai, kuriems nustatyta didelė imunologinė rizika (sensitizuoti po buvusio inkstų persodinimo). Vėliau monokloninių antikūnų buvo skiriama ir vidutinės rizikos pacientams, pvz., esant santykinai blogai recipiento-donoro audinių dermei (netapatūs trys ir daugiau HLA antigenai iš šešių nustatomų). Šio tyrimo rezultatai parodė, kad indukcinė imunosupresija monokloniniais antikūnais buvo pakankamai veiksminga: tiriamojoje ligonių grupėje mažiau ligonių patyrė ūminio atmetimo epizodų per pirmuosius 3 mėn. po inksto persodinimo (15,2 proc. ir 28,1 proc., atitinkamai). Panašūs rezultatai pateikiami ir literatūroje, pvz., D. B. Kaufman su bendraautoriais nurodo 11,6 proc. atmetimo epizodų skyrus baziliksimabą, o A. F. Hamdy ir kt. – nuo 13,5 proc. iki 18,5 proc. (7–9).

Palyginus abiejų grupių rezultatus, nustatyta, kad atmetimo reakcijų intensyvumas tiriamojoje grupėje buvo silpnas. Steroidams atspari atmetimo reakcija, kuriai slopinti skirta ATG, tiriamojoje grupėje pasireiškė tik vienam ligoniui, o kontrolinėje grupėje – net 11. Pastaraisiais metais vis daugiau tyrėjų tampa terapijos be steroidų šalininkais (10). Jų atlikti tyrimai parodė, kad, skiriant monokloninius antikūnus, galima atsakyti steroidų. Tokios nesteroidinės imunosupresijos schemos pavieniais atvejais taikomos ir mūsų klinikoje. Skiriant baziliksimabą ar daklizumabą recipientams, buvo sumažinta ciklosporino pradinė dozė iki 5–6 mg/kg svorio, kartu sumažėjo ir nefrotoksinio

vaisto poveikio tikimybė. Kalcineurino inhibitorių mažinimo strategijai pritaria daugelis tyrėjų (11, 12).

Didelį susirūpinimą kelia ligonių mirtis nuo infekcinių komplikacijų, ypač dažnų pradinio laikotarpio po inksto persodinimo. Taigi monokloninių antikūnų poveikis, slopinant atsaką į transplantatą, buvo akivaizdus. Tačiau koks jų poveikis atsakui į infekciją? Norėdami įvertinti šį poveikį, palyginome infekcinių komplikacijų dažnį abiejose grupėse per pirmuosius 6 mėn. po inksto persodinimo. Šiuo laikotarpiu dažnesnės atmetimo reakcijos, taikoma stipresnė imunosupresija ir yra didesnis infekcijos pavojus. Palyginus infekcinių komplikacijų dažnį abiejose grupėse, aišku, kad tiriamojoje grupėje žymiai mažiau buvo infekcinių komplikacijų, geresnis ligonių išgyvenimas. Monokloniniais antikūnais gydytų recipientų grupėje vienas ligonis (1,5 proc.) mirė nuo citomegalovirusinės pneumonijos, kontrolinėje grupėje nuo sunkių infekcinių komplikacijų mirė 8 (6,6 proc.). Šis skirtumas statistiškai nereikšmingas dėl mažo atvejų skaičiaus. Šio tyrimo duomenys sutampa su kitų autorių duomenimis. Prof. G. Opelzo ir kitų autorių nurodoma, kad selektyviai veikiantys vaistai, tokie kaip anti-CD25 antikūnai mažina infekcijų ir onkologinių ligų riziką (13–16).

**Išvados**

1. Transplantato išgyvenimas vienerius metus buvo žymiai geresnis recipientus papildomai gydant monokloniniais antikūnais, nei gydant vien triguba imunosupresija (94,0 ir 77,0 proc., atitinkamai).

2. Ūminių atmetimo reakcijų per pirmuosius tris mėnesius buvo žymiai mažiau grupėje ligonių, gydytų papildomai monokloniniais antikūnais, palyginti su grupe ligonių, kuriems taikyta vien įprastinė triguba imunosupresija.

3. Infekcinių komplikacijų per pirmuosius šešis mėnesius buvo žymiai mažiau grupėje ligonių, gydytų papildomai monokloniniais antikūnais, palyginti su grupe ligonių, kuriems taikyta vien įprastinė imunosupresija trimis vaistais.

## Clinical effect of induction therapy with monoclonal antibodies after deceased-donor kidney transplantation (An experience from Vilnius Center)

Tatjana Rainienė, Rasa Dobrovolskienė, Balys Dainys, Genadijus Kučinskis, Arūnas Želvys  
Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Lithuania

**Key words:** kidney transplantation; acute rejection; basiliximab; daclizumab; graft survival; infectious complications.

**Summary.** We aimed at evaluating the impact of monoclonal antibodies on immune response against deceased-donor kidney transplant: the frequency and severity of acute rejection episodes during first 3 months after transplantation and graft loss rate at one year. The frequency of infectious complications during the first 6 months after transplantation and patient survival rate during one year were also analyzed.

Our study included 187 deceased-donor renal transplants performed in Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital from January 2000 to December 2004. Study group (Group 1) consisted of 66 patients who received additional induction therapy with monoclonal antibodies (31 patients treated with basiliximab and 35 patients treated with daclizumab); 121 patients in control group (Group 2) were treated only with conventional immunosuppression. Both groups received maintenance immunosuppressive therapy including cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. Patient and graft survival rates were calculated by Kaplan–Meier method. There were no significant differences in the age of patients, HLA mismatches, percentages of highly sensitized patients (panel-reactive antibody level more than 50%), and repeated transplantation between both groups. The incidence of biopsy-proven acute rejection during the first 3 months after transplantation was significantly lower in Group 1 than in Group 2 (15.2% vs. 28.1%,  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in patient survival rates (95.5% vs. 90.1%) between two groups at one year, but graft survival rate was significantly higher in Group 1 than in Group 2 (94.0% vs. 77.0%,  $P < 0.05$ ). The proportion of patients with infectious complications during the first 6 months after transplantation was significantly lower in study group than in control group (33.3% vs. 49.6%,  $P < 0.05$ ).

Therefore, induction therapy with monoclonal antibodies reduced the incidence and severity of acute rejection in early period after transplantation and led to higher graft survival rate. The lower frequency of infectious complications was observed in patients receiving induction therapy with monoclonal antibodies.

Correspondence to T. Rainienė, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Santariškių 2, Vilnius, Lithuania  
E-mail: taniged@zebra.lt

### Literatūra

- Lietz K, Lewandowski Z, Lao M, Paczek L, Gaciong Z. Pretransplant and early posttransplant predictors of chronic allograft nephropathy in cadaveric kidney allograft – a single-center analysis of 1112 cases. *Transpl Int* 2004;17:78-88.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741.
- Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:147.
- Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, et al. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1.
- Izvolkskaja N, Rainienė T, Dainys B. Daclizumab (Zenapax) pirmą kartą pradėtas vartoti Lietuvoje didelės rizikos inksto recipientams gydyti. (The first experience of daclizumab (Zenapax) application in Lithuania for treatment of high risk kidney recipient.) *Medicina (Kaunas)* 2001;37(5):567-70.
- Rainienė T. Monokloninių antikūnų basiliximabo ir daklizumabo vartojimas persodinant gyvų donorų inkstus. (Use of basiliximab and daclizumab in living kidney transplant recipients.) *Laboratorinė medicina* 2002;4(16):17-20.
- Kaufman DB, Leventhal JR, Axelrod D, Gallon LG, Parker MA, Stuart FP. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction – long-term results. *Am J Transplant* 2005;5:2539-48.
- Hamdy AF, El-Agroudy AE, Bakr MA, Mostafa A, El-Baz M, El-Shahawy el-M, et al. Comparison of sirolimus with low-dose tacrolimus versus sirolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen in live donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2531-8.
- Kahan B, Rajogopalan P, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999;67:276-84.
- Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y. The use of anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables to use a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17:234-4.
- Kirk AD, Mannon RB, Swanson SJ, Hale DA. Strategies for minimizing immunosuppression in kidney transplantation. *Transpl Int* 2005;18:2-14.
- Vincenti F. The role of newer monoclonal antibodies in renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1000-1.
- Opelz G, Dochler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a Collaborative Transplant Study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-30.
- Halloran Ph F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
- Ingelfinger JR, Schwartz RS. Immunosuppression – the promise of specificity. *N Engl J Med* 2005;353(8):836-9.

*Straipsnis gautas 2007 02 23, priimtas 2007 05 08  
Received 23 February 2007, accepted 8 May 2007*