

Problemas do transplante renal a longo-prazo

Alfredo Mota

Unidade de Transplantação. Hospitais da Universidade de Coimbra.

Recebido em 07/10/2002
Aceite em 13/12/2002

RESUMO

Os principais responsáveis pelos resultados mais pobres do transplante renal a longo-prazo são a disfunção crónica (DC) e a morte com enxerto funcionante. O autor faz uma revisão do conceito de DC e do seu lugar na caracterização do “estado crónico do enxerto”, que inclui a nefropatia crónica do transplante (NCT) e a rejeição crónica (RC). Quando o diagnóstico destas situações não é confirmado por outros meios complementares (como por exemplo pelo exame do material de biópsia), sugere-se o uso da designação DC pois parece-nos o mais apropriado para incluir toda a patologia crónica do enxerto. DC define-se como a degradação funcional do enxerto, persistente e progressiva, causada por factores imunológicos e não-imunológicos. Dentre estes factores os principais são: a re-

jeição aguda, a toxicidade dos fármacos imunossuppressores, a idade (pediátrica ou mais avançada) do dador, o tempo de isquémia, o síndrome de isquémia-reperfusão e a infecção pelo citomegalovírus (CMV). Conclui-se salientando os principais problemas (científico-técnicos, profissionais e éticos) que se reflectem nos resultados do transplante renal de cadáver a longo-prazo e propondo algumas medidas tendentes a minorar as suas consequências.

Palavras-chave: disfunção crónica; transplante renal; factores de risco.

SUMMARY

LONG-TERM PROBLEMS OF RENAL TRANSPLANTATION

Death with functioning graft and chronic dysfunction (CD) persisted as the principal causes of poorer long-term transplant results. In this paper we have reviewed the concept of graft “chronic lesion” that included other

chronic situations known as chronic allograft nephropathy (CAN) and chronic rejection (CR). When the diagnosis of these situations is not confirmed by other means (e.g. biopsy-proven) CD appears to be the appropriate term to designate the chronic pathology of the graft including CAN and CR. CD is, then, defined as a progressive and persistent decline of renal function, caused by immunologic and non-immunologic factors. The main ones are: acute rejection, immunosuppression toxicity, donor age (pediatric and older donors), ischaemia time and reperfusion-ischemic lesion, and CMV infection. All these factors and its mechanism are reviewed.

We conclude by emphasizing the most relevant problems (scientific, technical, professional and ethical) which influence the long-term outcomes of the cadaveric renal transplant and proposing some specific and general measures to diminish its consequences.

Key-words: chronic dysfunction; renal transplant; risk factors.

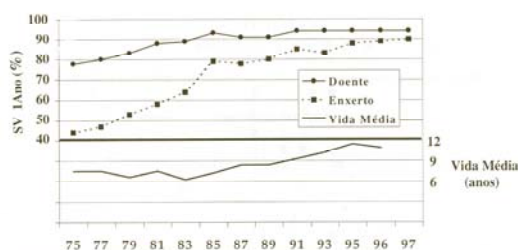
INTRODUÇÃO

A transplantação de órgãos constituiu um dos mais significativos avanços da Medicina nos últimos 50 anos. A transplantação renal em particular, pioneira e precursora das outras transplantações, conheceu um desenvolvimento sem paralelo, atingindo números que já ultrapassam as 500.000, efectuando-se actualmente cerca de 27.500 por ano⁽¹⁾.

Este impressionante crescimento, de que têm beneficiado até agora muitos milhares de doentes, não se acompanhou, contudo, dos benefícios qualitativos desejados, nomeada-

mente no que respeita aos resultados desta terapêutica a longo-prazo.

Na verdade, apesar de todos os progressos da transplantação particularmente no campo da imunossupressão e da imunobiologia, a sobrevivência do enxerto renal que no 1º ano atinge os 85%-90%⁽²⁻⁴⁾ diminui progressivamente. Como consequência a vida média do enxerto situa-se por volta dos dez anos (Fig. 1)⁽⁵⁾. Esta modesta sobrevivência do enxerto renal a longo-prazo é negativamente influenciada por dois tipos de problemas ainda não resolvidos: a disfunção crónica (DC) e a morte (com enxerto funcionante)^(3,4,6-11). Estamos certos que a relevância destas questões justifica uma abordagem que permita compreender melhor as suas causas (comuns numa grande percentagem de casos), e



(Com permissão, adaptado de Cecka JM. "The UNOS Scientific Renal Transplant Registry", Clinical Transplants 1999, 1-21)⁽⁵⁾
 Figura 1: Sobrevivência do doente e do enxerto no 1º ano e vida média do enxerto (Registos da UCLA e da UNOS)

a consequente adopção de medidas eficazes para as combater.

Após o 1º ano, ou seja a longo-prazo, os principais problemas que se colocam ao transplante renal e ao doente transplantado dizem respeito às:

- Morbilidade do transplante:
 - Imunológica (rejeição/disfunção crónica).

- Imunossupressão (cardiovascular/hiperlipidemia, diabetes/obesidade, infecciosa, neoplasias).
- Perda do enxerto.
- Mortalidade.

Disfunção Crónica

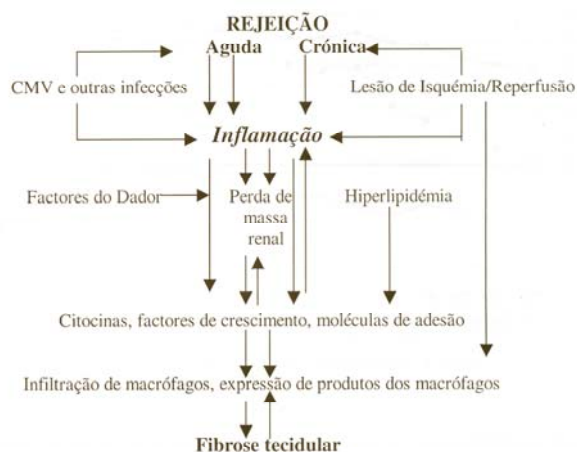
Entre os diversos termos usados para designar o “estado crónico” que leva à destruição do enxerto, os mais comuns são: *rejeição crónica*, *nefropatia crónica* e *disfunção crónica*. Como Halloran⁽¹³⁾ salienta, o termo “crónico” serve para descrever o mecanismo causador da lesão, seja persistente ou recorrente, ou os efeitos irreversíveis da lesão no órgão. Os três termos referidos têm em comum uma base fisiológica e clínica que é a perda da função do enxerto (falência funcional do enxerto). Para Mihatsch et al⁽⁴⁾, a *rejeição crónica* corresponde às alterações morfológicas provocadas pela agressão imunológica do enxerto, e que devem incluir, além da fibrose, a tubulite, a esclerose glomerular e as lesões vasculares. Por sua vez, a *nefropatia crónica* do enxerto é a designação preferida para caracterizar as alterações histológicas causadas por processos imunológicos e não-imunológicos⁽¹⁴⁾, classificadas segundo os critérios de Banff. Uma das causas da *nefropatia crónica* de etiologia imunológica é a *rejeição crónica*. Ambas se incluem no conceito mais abrangente de *disfunção crónica* que, por sua vez, significa a degradação funcional do enxerto evidenciada por um quadro clínico-laboratorial de etiologia multifactorial (imunológica e não imunológica) nem sempre (ou mesmo raramente) esclarecido sob o ponto de vista histológico^(9,11,15-18).

No complexo processo que conduz à DC encontram-se implicados factores imunológi-

cos e não imunológicos^(3,9,16,17). Entre os primeiros incluem-se as rejeições agudas (número e gravidade), a histoincompatibilidade, o grau de sensibilização (anticorpos citotóxicos) e a imunossupressão (insuficiente ou ineficaz). Quanto aos factores não imunológicos, os mais importantes são a idade do dador (muito jovem ou acima dos 45, 50 anos), tempo de isquémia fria prolongado, lesão de isquémia-reperusão, massa renal insuficiente/hiperfiltração (desproporção dador-receptor), infecção por citomegalovirus (CMV), nefrotoxicidade (medicamentos), hipertensão arterial, diabetes e hiperlipidemia.

Estes dois tipos de factores acabam por conduzir à fibrose do enxerto (Fig. 2), sendo o seu mecanismo comum originado pela hiperfiltração da insuficiente “massa renal funcio-

- a hiperfiltração crónica surge, segundo Brenner et al⁽¹⁸⁾, quando a massa nefrónica funcional é inadequada para as necessidades metabólicas da massa corporal do receptor. Inicia-se um ciclo vicioso de lesão progressiva dos restantes nefrónios que conduz a disfunção



(Com permissão, adaptado de Tilney NL. "Chronic Rejection" in Transplantation. Eds Gimns LC, Cosimi AB, Morris PJ. Blackwell Science. P. 43, 1999)⁽¹¹⁾

Figura 2: Cascata de acontecimentos da DC

- para a insuficiência renal terminal^(11,20);
- a rejeição aguda (RA), por sua vez, leva a um processo de destruição progressiva (de nefrônios) do enxerto, podendo ocorrer hiperfiltração da massa renal restante, que leva à sua destruição com posterior desenvolvimento de fibrose, terminando na DC^(11,19).

Estes 2 mecanismos podem coexistir ou completar-se: a insuficiente “massa renal” pode dever-se à idade do dador, à diferença de massa corporal entre dador e receptor, à redução de nefrônios pela infecção por CMV ou pela isquémia, mas também à destruição de nefrônios pela/s RA. Qualquer destes processos conduz à hiperfiltração e à DC^(19,21). Por outro lado, os factores não imunológicos aumentam a imunogenicidade do enxerto ao estimularem a produção de citocinas e ao activarem as células dendríticas, originando uma amplificação da resposta imunitária com a consequente agressão (RA) ao enxerto⁽¹¹⁾. Sendo a DC uma das principais causas de perda de enxerto e tendo na sua origem o conjunto de factores que enumerámos e as suas inter-relações (Fig. 2), afigura-se-nos primordial, para aumentar a sobrevivência do enxerto, uma abordagem que possibilite a diminuição ou mesmo a eliminação dos factores de risco em jogo.

Rejeição Aguda

Há unanimidade entre os autores^(3,8,10,11,16,21-26) quanto à importância decisiva da rejeição aguda no posterior desenvolvi-

mento da DC (Quadro I). Solez et al⁽²⁵⁾ mostraram, através de uma análise multivariada, que a RA e a nefrotoxicidade foram os factores mais significativos na previsão da DC, a

QUADRO I
Influência da RA na incidência de RC/DC

		Com RA < 2M	Com RA > 2M
Lindholm ⁽²⁶⁾	RC**	36%	65%
		RA (I,II Banff)	RA (III Banff)
Chavers ⁽²³⁾	RC	17%	27%
		Sem RA	Com RA
Basadonna ⁽²²⁾	RC	< 1%	50%

** Rejeição crónica (Disfunção crónica)

qual se desenvolve em cerca de 70% dos doentes tratados com inibidores da calcineurina.

Parece indiscutível que, apesar de vários factores causarem ou contribuírem para a DC, a influência imunológica predomina, já que, como refere Shirwan⁽²⁷⁾, alguns dos factores não imunológicos são mediados pela activação imunitária. A reforçar esta ideia está o facto de a DC ser uma raridade na transplantação entre gémeos e de haver um aumento da sua incidência no caso de receptores imunizados antes da transplantação⁽²⁸⁾. Também em trabalhos experimentais, foi possível demonstrar que animais com imunossupressão insuficiente desenvolveram DC mais facilmente do que aqueles com imunossupressão adequada⁽²⁹⁾.

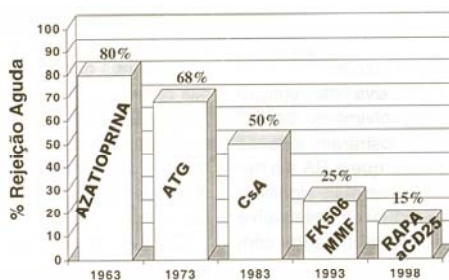
Apesar da influência evidente da RA no desencadear da DC, há circunstâncias em que o processo evolui de maneira diversa e muito mais favorável, o que se pode designar como curso benigno da RA. Vários autores⁽³⁰⁻³²⁾ referem que nos doentes com RA cuja creatininémia começa a baixar ao fim de 5 dias de terapêutica anti-rejeição e regressa ao valor basal, ou se aos 6 meses é inferior a 2 mg/dl ou se no final do 1º ano é normal, a sobrevivência

destes enxertos será semelhante à dos que não tiveram RA.

Contudo os processos que originam a RA e a DC são completamente diferentes como é salientado por Orosz e Sedmak⁽³³⁾ ao observarem que o paradigma da RC/DC sugere que esta é a consequência de uma resposta em que há uma remodelação tecidual patológica, contrastando com a RA que é o produto de uma resposta dominada pela patologia inflamatória.

Nefrotoxicidade

A partir da introdução da ciclosporina na terapêutica da transplantação renal em 1983, verificou-se uma acentuada descida da incidência de RAs que o FK506, surgido posteriormente, veio reforçar (Fig. 3). Em consequência desta drástica descida das taxas de RA, a sobrevivência de enxerto no 1º ano atingiu, como já referimos, percentagens à volta de 90%, sem contudo, ter correspondência na sobrevivência a longo prazo⁽³⁵⁻³⁷⁾.



(Com permissão, adaptado de John Neylan)⁽³⁴⁾

Figura 3: Evolução da incidência de rejeições agudas com os novos imunossupressores

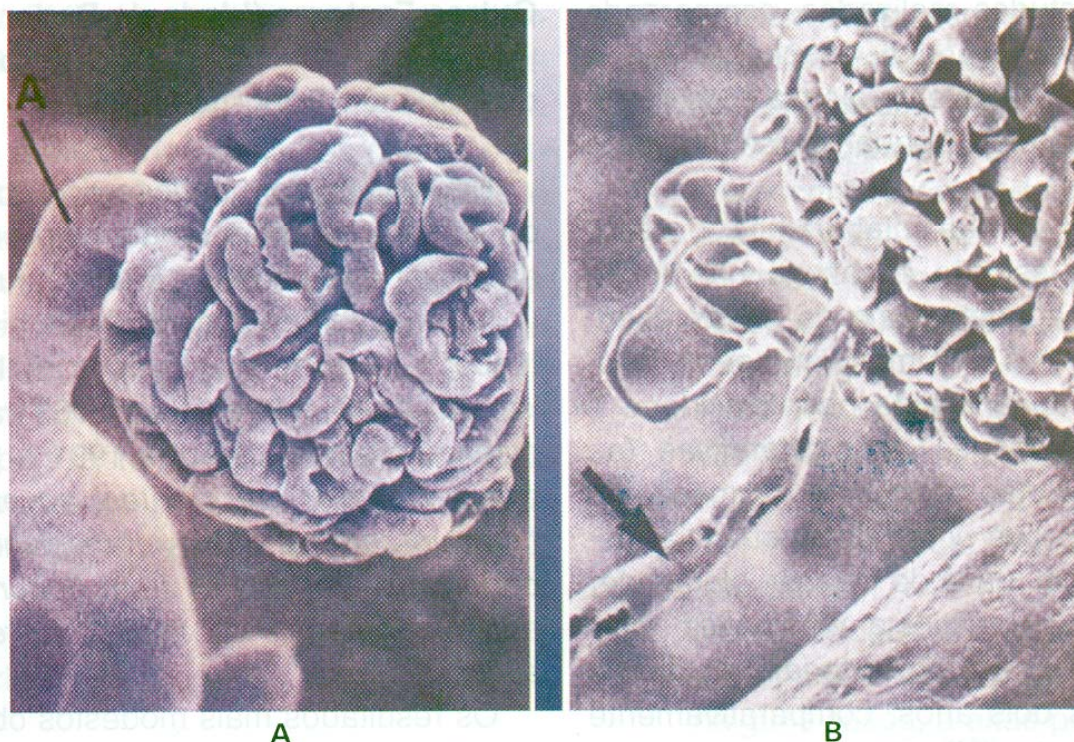
Uma das principais razões apontadas para a modéstia dos resultados a longo prazo com estes imunossupressores, pertencentes ao grupo dos inibidores da calcineurina (IC) (ini-

bem a actividade proteínofosfatase cálcio-dependente da calcineurina assim inibindo a síntese de IL-2), relaciona-se com a sua nefrotoxicidade^(6,25,37-39).

A nefrotoxicidade dos IC pode ser aguda (ou funcional ou vascular) ocasionando vasoconstricção das arteríolas aferentes com hipoperfusão glomerular, diminuição da taxa de filtração glomerular e isquémia tubular. Surge precocemente, isto é após a transplantação e é reversível com a suspensão do fármaco. O outro tipo de toxicidade é designado por crónica (ou estrutural ou tubular) porque surge após anos de permanente agressão, caracterizando-se pela atrofia tubular, esclerose focal e segmentar, fibrose intersticial e arteriolopatia. Esta última é um processo progressivo e irreversível que conduz à disfunção crónica terminal^(38,39).

A toxicidade vascular dos IC ao atingir as arteríolas e artérias do enxerto, num processo de progressiva obliteração do seu lúmen, conduz à sua destruição. Este mecanismo resulta duma acção directa (vasoconstrictora) dos IC sobre os vasos, mas também por via da produção do factor β transformador do crescimento (TGF- β) que estimula a proliferação dos fibroblastos e a síntese do colagénio, precursores da fibrose que levará à disfunção crónica. Este conjunto de alterações vasculares renais, cedo provocam um aumento da resistência renovascular, com a consequente hipertensão arterial *de novo*, ou o agravamento da já existente. Segundo Kahan e Ponticelli⁽⁴⁴⁾, a arteríola aferente do glomérulo parece ser o primeiro alvo da toxicidade dos IC (Fig. 4).

A hipertensão arterial (HTA) decorrente das lesões vasculares descritas e da própria DC é ainda substancialmente agravada pelos corticóides, presença permanente na terapêutica imunossupressora, e responsável por



(Com permissão, adaptado de English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM. "Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function". *Transplantation* 1987; 44: 135-141)⁽⁴¹⁾

Figura 4: Imagem em microscopia electrónica da arteríola aferente do rato normal (A) e após tratamento com ciclosporina (B)

um cortejo de efeitos secundários causadores de significativa morbilidade que vai muito além da HTA: obesidade, diabetes, hiperlipidémia, osteopatia, atraso do crescimento, etc.

Face a este conjunto de complicações, consequência em grande percentagem de casos dos efeitos secundários dos imunossuppressores, a patologia cardiovascular, em muitos doentes já existente à data do transplante, assume uma importância decisiva pela sua responsabilidade na mortalidade, com taxas próximas dos 50%.

Estes dados são confirmados na literatura pelos estudos de Foley et al⁽⁴²⁾ e de Midvedt et al⁽⁴³⁾. O primeiro mostra que a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) é mais fre-

quente nos transplantados renais do que na população em geral, principalmente nos grupos etários mais jovens. Por seu lado, o estudo de Midvedt et al demonstra que a sobrevivência do enxerto é significativamente menor nos transplantados com hipertensão arterial.

Outro dos problemas que podem surgir e com consequências nefastas é a diabetes mellitus pós transplante (DMPT). A principal responsabilidade deste efeito secundário cabe aos corticóides e aos IC. Destes, o tacrolimus é mais diabetogénico como demonstrou Pirsch et al⁽⁴⁴⁾ num estudo em transplantados renais em que verificaram que 20% dos doentes tratados com tacrolimus desenvolveram DMPT contra, somente, 4% dos doentes que recebe-

ram ciclosporina. A DMPT é um importante factor de risco para a sobrevivência do enxerto e do doente pelas alterações vasculares que provoca, aumentando grandemente a morbidade e mortalidade por DCV⁽⁴⁵⁾.

A hiperlipidémia é mais um dos efeitos secundários dos imunossuppressores que contribui para DCV. Associa-se aos corticóides, à ciclosporina e ao sirolimus. O tacrolimus parece não ter tanta responsabilidade nas alterações dos lipídios. Estudos realizados, comparando sirolimus com ciclosporina, concluíram que a ocorrência de hipercolesterolemia e de hipertrigliceridémia é mais frequente com o uso de sirolimus⁽⁴⁶⁾.

Num estudo em que colaborámos⁽⁴⁷⁾, o sirolimus mostrou ser tão eficaz na prevenção das rejeições agudas como os IC, apresentando, sobre estes, algumas vantagens. Destacáramos a ausência de nefrotoxicidade e as suas propriedades antiproliferativas (ao contrário dos IC não favorece a expressão do TGF- β), o que teve como consequência melhor função renal (taxa de filtração glomerular mais elevada e creatinina plasmática mais baixa) e melhores tensões arteriais (sistólica e diastólica) aos dois anos, comparativamente com a ciclosporina^(48,49). Por outro lado, é de esperar que estes menores efeitos secundários do sirolimus se venham a reflectir mais tarde numa diminuição da incidência da DC e da mortalidade por DCV.

Estes dois factores, RA e toxicidade da imunossupressão (IMS), actuam quase sinergicamente. De facto, quanto mais RAs e/ou mais graves, maiores doses e mais potente IMS. A gravidade e número das RAs contribuem para aumentar a agressão ao enxerto, deixando lesões irremediáveis que aceleram a progressão para a DC. As doses acrescidas de imunossuppressores (“bolus” de corticóides

no tratamento das RAs) também deixam sequelas (diabetes, obesidade, cardiovasculares) que, favorecendo a DCV, aumentam a morbidade e a mortalidade. A solução é compatibilizar IMS que seja eficaz (sem RA) com ausência de (ou baixa) toxicidade.

Outros Factores (Idade do Dador, “Massa Renal”, Isquémia, Síndrome de Isquémia-Reperusão, CMV)

Em relação com a idade do dador, é sabido que transplantes renais com enxertos de dadores pediátricos (< 15 anos) ou de idosos (> 55 anos) se acompanham de piores resultados⁽⁵⁰⁾. Terasaki et al⁽⁵¹⁾, após análise do registo da UNOS, referente a 47.063 transplantes primários realizados entre 1991 e 1998, concluem *“Clearly, the greatest adverse impact factor in cadaver kidney transplants today is donor age: transplants from donors aged 40 and older negatively impact current overall success rates”*.

Os resultados mais modestos obtidos com enxertos de dadores pediátricos e de dadores idosos, terão a sua justificação na menor massa de nefrónios desses rins. Desenvolve-se um processo de hiperfiltração (agravado quando a depuração da creatinina é inferior a 60 ml/min), com sobrecarga funcional e deterioração dos restantes nefrónios^(11,15,24,50).

Os factores relacionados com o “stress” da colheita de órgãos (manutenção do cadáver e cirurgia da colheita), com a morte cerebral^(52,53), os tempos de isquémia mais longos⁽⁵⁴⁾ a que se segue o dano da preservação, a lesão de isquémia-reperusão^(55,56) e a necrose tubular aguda⁽⁵⁷⁾, contribuem para uma maior expressão dos antígenos do com-

plexo principal de histocompatibilidade, o que vai favorecer a ocorrência de RA⁽¹¹⁾.

Entre os principais “agressores” do órgão transplantado, estão o síndrome de isquemia-reperfusão e a infecção por CMV (Fig. 2), que, apesar de serem factores não imunológicos, julga-se serem importantes no início da actividade imunológica do receptor, podendo mesmo manifestar-se como uma RA precoce^(11,55).

Nos doentes transplantados renais, a infecção por CMV é a mais frequente (incidência de 65%), e causa significativas morbilidade (40%) e mortalidade (15%)^(58,59,60,61). A sua incidência é maior nos primeiros meses pós-transplante, quando a imunossupressão é mais agressiva.

Hofman et al⁽²⁴⁾ sugerem que a infecção por CMV pode favorecer a ocorrência de rejeição aguda e Fellstrom et al⁽⁶²⁾ e Almond et al⁽⁶³⁾ consideram este tipo de infecção como um dos principais factores de risco não imunológico, responsável pela DC, provavelmente devido à produção de citocinas inflamatórias.

Comentários

Os principais problemas que se colocam ao transplante renal de cadáver a longo-prazo relacionam-se com:

- **factores do dador:** *idade do dador e qualidade do órgão* (dadores pediátricos, idosos, diabéticos, com HTA), *tempo total de isquemia* (quente > 45 min e fria > 24 horas) e *síndrome de isquemia-reperfusão*,
- **factores do receptor:** *patologia associada do receptor* (cardiovascular, diabetes, hiperimunização, malformações

urológicas, obesidade) e *imunossupressão* (insuficiente ou excessiva).

- **morbilidade/complicações pós-transplante do receptor:** *cirúrgicas e médicas* (infecções, HTA, hiperlipidémia, diabetes, obesidade), *toxicidade da imunossupressão* (renal, HTA, doença cardiovascular), *consequências da imunodepressão* (infecções, neoplasias), *rejeições agudas, disfunção crónica*.

Este conjunto de problemas são responsáveis pela diminuição das sobrevidas do enxerto e do doente.

Para além dos aspectos científicos já enunciados há realidades que não favorecem o sucesso da transplantação a longo-prazo e que por isso não devemos ignorar:

- a crescente procura de transplantes renais (legítima) impõe o aproveitamento do maior número de dadores, nalguns casos de qualidade duvidosa (dadores “marginais”),
- a enorme vontade dos doentes (e dos familiares) em ser transplantados dificulta a recusa do transplante, quando por aumento dos riscos, se considera tal hipótese,
- a necessidade de vagas hospitalares para poder transplantar mais, “obriga”, nalguns casos, a altas precoces de doentes ainda frágeis ou não completamente recuperados, o que pode ter como consequência um aumento das complicações. A falta de vagas reflecte-se igualmente na dificuldade em internar doentes que para uma adequada resolução das suas complicações cirúrgicas (linfocelos, deiscência de suturas, etc.) ou médicas (diagnóstico histológico e tratamento das RAs) carecem de assistência em meio hospitalar,

- o cada vez maior número de doentes transplantados em consultas de seguimento (no nosso hospital a consulta de transplantação renal ultrapassa os 50 doentes/dia) sem o correspondente aumento dos recursos humanos e materiais, corresponde a perda de qualidade no atendimento,
- o apoio crescente de consultas de outras especialidades (o que não está ao alcance de todos os hospitais) como: endocrinologia (diabetes), cardiologia, hepatologia, gastroenterologia, ginecologia, pneumologia, hematologia e dermatologia, a realização de exames complementares desde os mais simples como biópsias, ecografias e radioisótopos até às angioressonâncias, e a execução de técnicas terapêuticas especiais como nefrostomias do enxerto, ureterorenoscopias e imagiologia de intervenção (colocação de “stents”), exige um conjunto de meios técnicos e materiais, e de profissionais especializados, que a maioria dos hospitais não dispõe.

Todos estes factores e problemas aqui enunciados, em última análise, são responsáveis pelo aumento da morbilidade e da mortalidade.

No estado actual da arte em transplantação, muitos destes problemas não têm solução. Em relação a outros, as medidas destinadas à sua resolução têm-se revelado ineficazes.

Entretanto, para minorar alguns dos inconvenientes assinalados, podem e devem-se tomar algumas medidas das quais salientamos:

- compatibilização de idades e pesos do par dador/receptor,
- diminuição dos tempos de isquémia,

- controle efectivo da hipertensão arterial, hiperlipidémia e obesidade,
- critérios de selecção mais exigentes a nível do estudo e da preparação do receptor,
- maior eficácia na prevenção e tratamento das rejeições agudas e da disfunção crónica,
- melhor imunossupressão que, sem perda de eficácia, seja menos tóxica (novas associações, alternativas aos inibidores da calcineurina principalmente perante enxertos mais “frágeis”, e retirada precoce dos corticóides especialmente nos jovens),
- meios hospitalares, materiais e humanos adequados às exigências colocadas pelo progressivo aumento do número de doentes transplantados, de forma a proporcionar-lhes durante cada vez mais tempo, melhor qualidade de vida.

Correspondência:

Dr. Alfredo Mota

Rua Miguel Bombarda, nº 120

3030-349 Coimbra, Portugal

Referências

1. CECKA JM, TERASAKI PI. Worldwide Transplant Center Directory Kidney Transplants. Clinical Transplants 2000, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 555-595.

2. IMAGAWA DK. Novel therapeutic approaches in chronic rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1999; 4: 35-40.
3. MATAS AJ. Risk factors for chronic rejection - a clinical perspective. *Transplant Immunology* 1998; 6: 1-11.
4. MIHATSCH MJ, NICKELEIT V, GUDAT F. Morphologic criteria of chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 1295-1297.
5. CECKA JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clinical Transplants* 1999, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2000; 1-21.
6. KREIS HA, PONTICELLI C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation* 2001; 71: SS5-SS9.
7. DANOVITCH GM. Reduction of cardiovascular morbidity in kidney transplant recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2001; 6: 145-150.
8. CECKA M. Clinical outcome of renal transplantation. Factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin N A* 1998; 78: 133-148.
9. FELLSTROM B, AKÜYREK LM, BACKMAN U et al. The relative influence of antigen-dependent and independent factors for development and progression of chronic rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 2717-2718.
10. KHAULI RB, FAN P-Y, LOVERWELL TD et al. Chronic rejection of cadaveric renal allografts: role of acute rejection episodes. *Transplant Proc* 1999; 31: 1306-1307.
11. TILNEY NL. Chronic Rejection. In: *Transplantation*. Edited by Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ. Blackwell Science. 1999; 43-59.
12. LINDHOLM A, ALBRECHTEN D, FRODIN L et al. Ischemic heart disease - major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451.
13. HALLORAN PF. Call for revolution: A new approach to describing allograft deterioration. *Am J Transpl* 2002; 2: 195-200.
14. KREIS H. Alloreaction and development of chronic transplant dysfunction. The Eight Alexis Carrel Conference on Transplant Dysfunction and Transplant Arteriosclerosis. Riksgården, Sweden, 14-16 June 2001; Spotlight, 4-6.
15. MATAS AJ, GILLINGHAM KJ, HUMAR A et al. Immunologic and nonimmunologic factors. Different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 54-58.
16. MORAY G, KARAKAYALI H, DEMIRAG A et al. Predisposing factors in the development of chronic allograft dysfunction. *Transplant Proc* 1999; 31: 1300-1301.
17. TULLIUS SG, REUTZEL-SELKE A, NIEMINEN-KELHÄ M et al. Contribution of donor age and ischemic injury in chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 1999; 31: 1298-1299.
18. BRENNER BM, MILFORD EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (S2): 66.
19. DEMETRIS AJ, DUQUESNOY RJ, FUNG JJ et al. Pathophysiology of chronic allograft rejection. *Transplantation Clinical Management* 2000; Vol 2.
20. PAUL LC. Experimental models of chronic renal allograft rejection (review). *Transplant Proc* 1995; 27: 2126-2128.
21. FELLSTROM B, BACKMAN U, LARSSON E et al. Immunologic and nonimmunologic risk factors of chronic rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 1304-1305.
22. BASADONNA GP, MATAS AJ, GILLINGHAM KJ et al. Early versus later acute renal allograft rejection: impact of chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993-995.
23. CHAVERS BM, MAUER M, GILLINGHAM KF et al. Histology of acute rejection (AR) impacts renal allograft survival (GS) in patients (pts) with a single rejection episode (SRE). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1076.
24. HOFMANN GO, SCHNEEBERGER H, LAND W. Risk factors for chronic transplant failure after transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2031-2032.
25. SOLEZ K, VINCENT F, FILO RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 kidney transplant study group. *Transplantation* 1998; 66: 1736-1740.
26. LINDHOLM A, OHLMAN S, ALBRECHTSEN D et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993; 56: 307-315.
27. SHIRWAN H. Chronic allograft rejection Do the TH2 cells preferentially induced by indirect alloantigen recognition play a dominant role? *Transplantation* 1999; 68: 715-726.
28. RAWN JD, TILNEY NL. The early course of a patient with a kidney transplant. *Kidney Transplantation. Principles and Practice*. 4th Edition. Morris PJ. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1994; 167-178.
29. YILMAZ S, TAKNINEN E, PAAVONEN T et al. Chronic rejection of rat renal allograft. I Histological differentia-

- tion between chronic rejection and cyclosporine nephrotoxicity. *Transpl Int* 1992; 5: 85.
30. OPELZ G, FOR THE COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY. Critical evaluation of the association of acute with chronic graft rejection in kidney and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 73.
 31. COSIO FG, PELLETIER RP, FALKENHAIN ME et al. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 1611-1615.
 32. HUMAR A, KERR S, HASSOUN A et al. The association between acute and chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1302-1303.
 33. OROSZ CG, SEDMAK DD. Concerns regarding the current paradigm for chronic allograft rejection. *Transplant Immunology* 1997; 5: 169-172.
 34. NEYLAN J. Clinical trials design: Are the endpoints adequate? First Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation. Chicago. May 2000.
 35. BEVERIDGE T, CALNE RY for the European Multicentre Trial Group. *Transplantation* 1995; 59: 1568.
 36. MONACO A. Review of transplantation – 1998. *Clinical Transplants 1998*, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 349-397.
 37. JOHNSON RWG. The clinical impact of nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: SS14-SS17, (Supplement).
 38. CAMPISTOL JM, GRINYÓ JM. Exploring treatment options in renal transplantation: the problems of chronic allograft dysfunction and drug-related nephrotoxicity. *Transplantation* 2001; 71: SS42-SS51.
 39. DANOVITCH GM. Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1999; 31 (Suppl 8A): 2S-6S.
 40. KAHAN BD, PONTICELLI C. Established immunosuppressive drugs: clinical and toxic effects. In: *Principles and Practice of Renal Transplantation*. Edited by Barry D Kahan and Claudio Ponticelli. Martin Dunitz Ltd 2000; 349-414.
 41. ENGLISH J, EVAN A, HOUGHTON DC, BENNETT WM. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation* 1987; 44: 135-141.
 42. FOLEY RN, PARFREY PS, SARNAK MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 suppl 3): S112.
 43. MIDTVEDT K, NEUMAYER H-H. Management strategies for postransplant hypertension. *Transplantation* 2000; 70: SS64-SS69.
 44. PIRSCH JD, MILLER J, DEIERHOI MH, VINCENTI F, FILO RS, for the FK506 Kidney Transplant Study Group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63 (7): 977.
 45. JINDAL RM, HJELMEATH J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000; 70: SS58-SS63.
 46. GROTH CG, BÄCKMAN L, MORALES J-M et al. Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1036-1042.
 47. JOHNSON RWG, KREIS H, OBERBAUER R, BRATTSTRÖM C, CLAESSEON K, ERIS J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777-786.
 48. KREIS H, JOHNSON RW, OBERBAUER R, MOTA A, CLAESSEON K, ARIAS M, WILCZEK H, JAMIESON N, HENRIQUES AC, PACZEK L, CHAPMAN J, BURKE JT, RAPAMUNE MAINTENANCE REGIMEN STUDY GROUP. Sirolimus (Rapamune) allows cyclosporine withdrawal at 3 months following transplantation resulting in a durable improvement in renal function: 2-year results of the Rapamune maintenance regimen trial. American Transplant Congress (Abstract # 1315). Washington, DC. April 26 - May 1, 2002.
 49. MOTA A, SEGOLINI G, LEGENDRE C, PRATS D, HUTCHINSON B, MORALES JM, DALOZE P, BOURBIGOT B, GIOUD-PAQUET M, the RAPAMUNE MAINTENANCE REGIMEN STUDY GROUP. Patients benefit from cyclosporine withdrawal followed by Sirolimus (Rapamune) maintenance therapy irrespective of baseline function. American Transplant Congress (Abstract # 395). Washington, DC. April 26 - May 1, 2002.
 50. CHO YW. Expanded criteria donors. *Clinical Transplants 1998*, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 421-434.
 51. TERASAKI PI, CECKA JM, GJERTSON DW. Impact analysis: A method for evaluating the impact of factors in clinical renal transplantation. *Clinical Transplants 1998*, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 437-441.
 52. TAKADA M, NADEAU KC, HANCOCK WW et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 1998; 65: 1533-1542.
 53. PRATSCHKE J, WILHELM MJ, KUSAKA M et al. Brain death and its influence on donor organ quality and

- outcome after transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 343-348.
54. FISCHER J, KIRSTE G, KELLER H et al. Does ATN influence renal transplant function negatively? *Transplant Proc* 1988; 20: 908-909.
 55. WILHELM MJ, PRATSCHKE J, PAZ D et al. Early inflammatory events associated with chronic allograft rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1999; 4: 11-15.
 56. LAND W. Reactive oxygen species in chronic allograft dysfunction. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1999; 4: 16-21.
 57. PFAFF WW, HOWARD RJ, PATTON PR et al. Delayed graft function after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 219-223.
 58. POUTEIL-NOBLE C, ECOCHARD R, LANDRIVON G et al. Cytomegalovirus infection - An etiological factor for rejection? *Transplantation* 1993; 55: 851-857.
 59. DUCLOUX D, BRESSON-VAUTRIN C, CHALOPIN JM. Is cytomegalovirus a cause of ureteral stricture in renal transplant recipients? *Transpl Int* 1997; 10: 238-240.
 60. MOUDGIL A, GERMAIN BM, NAST CC et al. Ureteritis and cholecystitis: two unusual manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1071-1086.
 61. JEEJEEBHOY FM, ZALTZMAN JS. Thrombotic microangiopathy in association with cytomegalovirus infection in a renal transplant patient: a new treatment strategy. *Transplantation* 1998; 65: 1645.
 62. FELLSTROM BC, LARSSON E. Pathogenesis and treatment perspectives of chronic graft rejection (CVR). *Immunological Reviews* 134: 83: 1993.
 63. ALMOND PS, MATAS A, GILLINGHAM K et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756.