

RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Trasplante Renal - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con trasplante renal de alto riesgo inmunológico o PRA>20%, ¿Se debe preferir antagonistas de receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal (conejo) (Timoglobulina) como tratamiento de inducción?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con trasplante renal de alto riesgo inmunológico o PRA>20%.

Intervención: Antagonistas de receptor IL-2.

Comparación: Anticuerpo policlonal (conejo) Timoglobulina.

Desenlace (outcome): Mortalidad, pérdida del injerto, rechazo agudo, cáncer, infección por CMV, infecciones severas, función renal

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 14 revisiones sistemáticas que incluyen 79 estudios primarios, de los cuales 77 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Antagonistas del receptor de interleucina-2 en trasplantados renales](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	14 [1-14]
Estudios primarios	77 ensayos aleatorizados [15-91], 2 observacionales [92-93]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática que incluye todos los ensayos relevantes, a excepción de 4 ensayos [48, 64, 71, 73] que comparan un inhibidor de IL-2 contra otro, [15], un ensayo que no evalúa la comparación de interés [45] y un ensayo que evalúa trasplante de riñón-páncreas. Por lo tanto, la revisión sistemática seleccionada [14] incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [16-44, 46-47, 49-63, 65-70, 72, 74-91], por lo que se decidió utilizar sus datos para construir la tabla resumen de resultados.

Es importante destacar, que si bien la revisión presenta datos por separado para los estudios utilizando como comparación anticuerpo policlonal de conejo y equino, no se identificaron diferencias por análisis de subgrupo, por lo que, con el fin de obtener un resultado más preciso, se decidió utilizar esta información para la confección de la tabla de resumen de resultados

Metanálisis

No aplica. Si bien la revisión sistemática realizó metanálisis para los desenlaces de interés, estos no fueron presentados como forest plot u otro diagrama, por lo que no se adjunta una figura. Sin embargo, los resultados fueron incorporados en la tabla resumen de resultados.

² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INDUCCIÓN CON ANTAGONISTAS DE RECEPTOR IL-2 COMPARADO CON ANTICUERPO POLICLONAL (TIMOGLOBULINA) PARA TRASPLANTE RENAL.						
Pacientes	Personas con trasplante renal de alto riesgo inmunológico o PRA>20%.					
Intervención	Inducción con antagonistas de receptor IL-2.					
Comparación	Inducción con anticuerpo policlonal (conejo) (Timoglobulina).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		anticuerpo policlonal Timoglobulina	antagonistas de receptor IL-2	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,03 (0,37 a 2,85) -- 2 ensayos en una revisión sistemática [14].	29 por 1000	30 por 1000	Diferencia: 1 más (18 menos a 53 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Inducción con antagonistas del receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal timoglobulina podría tener poco impacto en mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Pérdida del injerto	RR 1,13 (0,51 a 2,50) -- 2 ensayos en una revisión sistemática [14]	91 por 1000	103 por 1000	Diferencia: 12 más (45 menos a 137 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Inducción con antagonistas del receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal timoglobulina podría aumentar el riesgo de pérdida del injerto, pero la certeza de la evidencia es baja.
Rechazo agudo	RR 1,04 (0,60 a 1,80) -- 3 ensayos en una revisión sistemática [14]	196 por 1000	204 por 1000	Diferencia: 8 más (79 menos a 157 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Inducción con antagonistas del receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal timoglobulina podría aumentar el riesgo de rechazo agudo, pero la certeza de la evidencia es baja.
Cáncer	RR 0,21 (0,02 a 1,74) -- 1 ensayos en una revisión sistemática [14]	21 por 1000	4 por 1000	Diferencia: 17 menos (20 menos a 15 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	Inducción con antagonistas del receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal timoglobulina podría disminuir el riesgo de cáncer. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Infección por CMV	RR 2,24 (1,14 a 4,38) -- 2 ensayos en una revisión sistemática [14]	216 por 1000	483 por 1000	Diferencia: 267 más (30 a 729 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,4} Baja	Inducción con antagonistas del receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal timoglobulina podría aumentar el riesgo de infección por CMV, pero la certeza de la evidencia es baja.
Infecciones severas	El desenlace infecciones severas no fue medido o reportado.				--	--
Función renal	-- 1 ensayo en una revisión sistemática [14]	49,3	50,9	DM: 1,6 más (3,38 menos a 6,58 más)	⊕○○○ ^{1,2,5} Muy Baja	Inducción con antagonistas del receptor IL-2 comparado con anticuerpo policlonal timoglobulina podría asociarse a una mejor función renal. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // DM: Diferencia de medias.
 GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
 * El riesgo SIN antagonistas del receptor de IL-2 está basado en el riesgo del grupo control en los estudios en el metanálisis sin estratificar por riesgo. El riesgo CON antagonistas del receptor de IL-2 (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza). En el desenlace continuo, el promedio CON antagonistas del receptor de IL-2 está basado en el promedio del grupo control del ensayo con más peso. El promedio del grupo CON antagonistas del receptor de IL-2 (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza)
 **Definición de rechazo agudo basado en sospecha clínica y biopsia.

***El efecto relativo en los desenlaces mortalidad, pérdida de injerto, rechazo agudo, cáncer, infección por citomegalovirus está basado en un metanálisis en el grupo específico (bajo riesgo de rechazo). En cambio los desenlaces infecciones graves, función renal (ml/min) están basados en un metanálisis sin especificar por riesgo de rechazo.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en la mayoría de los ensayos no está clara la generación de secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto ya que un año es un seguimiento muy corto para incidencia de cáncer.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que diferentes ensayos llegaron a diferentes conclusiones (I²=59).

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que viene de una estimación de efecto de una población más amplia (no estratificada por riesgo). Además en el desenlace de función renal se disminuyó un nivel de certeza adicional ya que es un desenlace sustituto.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2003;326(7393):789.
2. Almeida CC, Silveira MR, de Araújo VE, de Lemos LL, de Oliveira Costa J, Reis CA, de Assis Acurcio F, das Gracas Braga Ceccato M. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2013;6(10):1170-94.
3. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, Mujica-Mota R, Coelho H, Huxley N, Lowe J, Dudley J, Marks S, Hyde C, Bond M, Anderson R. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2016;20(61):1-324.
4. Hao WJ, Zong HT, Cui YS, Zhang Y. The efficacy and safety of alemtuzumab and daclizumab versus antithymocyte globulin during organ transplantation: a meta-analysis. *Transplantation proceedings*. 2012;44(10):2955-60.
5. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park KM, Kim JK, Kim MJ, Song JH. Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis. *Transplantation proceedings*. 2018;50(4):987-992.
6. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, Mujica-Mota R, Peters J, Varley-Campbell J, Huxley N, Moore J, Allwood M, Lowe J, Hyde C, Hoyle M, Bond M, Anderson R. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2016;20(62):1-594.
7. Keown P, Balshaw R, Khorasheh S, Chong M, Marra C, Kalo Z, Korn A. Meta-analysis of basiliximab for immunoprophylaxis in renal transplantation. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2003;17(4):271-9.
8. Liu Y, Zhou P, Han M, Xue CB, Hu XP, Li C. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplantation proceedings*. 2010;42(5):1667-70.
9. Shao M, Tian T, Zhu X, Ming Y, Iwakiri Y, Ye S, Ye Q. Comparative efficacy and safety of antibody induction therapy for the treatment of kidney: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66426-66437.
10. Sun ZJ, Du X, Su LL, Zhang XD, Wang W. Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Transplantation proceedings*. 2015;47(8):2439-45.

11. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental nephrology*. 2018;22(3):684-693.
12. Wang T., Hao W.-J., Zong H.-T., Zhang Y.. Efficacy and safety of alemtuzumab, daclizumab and antithymocyte globulin in kidney transplantation. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2015;19(2):305-309.
13. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004;77(2):166-76.
14. Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010;(1):CD003897.
15. 3C Study Collaborative Group, Haynes R, Harden P, Judge P, Blackwell L, Emberson J, Landray MJ, Baigent C, Friend PJ. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9955):1684-90.
16. ATLAS. Vítko S, Klinger M, Salmela K, Włodarczyk Z, Tydèn G, Senatorski G, Ostrowski M, Fauchald P, Kokot F, Stefoni S, Perner F, Claesson K, Castagneto M, Heemann U, Carmellini M, Squifflet JP, Weber M, Segoloni G, Bäckman L, Sperschneider H, Krämer BK. Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil-in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas study. *Transplantation*. 2005;80(12):1734-41.
17. Abou-Ayache R, Büchler M, Lepogamp P, Westeel PF, Le Meur Y, Etienne I, Lobbedez T, Toupance O, Caillard S, Goujon JM, Bergougoux L, Touchard G. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):2024-32.
18. Ahsan N, Holman MJ, Jarowenko MV, Razzaque MS, Yang HC. Limited dose monoclonal IL-2R antibody induction protocol after primary kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(6):568-73.
19. Asberg A, Midtvedt K, Line PD, Narverud J, Holdaas H, Jenssen T, Reisaeter AV, Johnsen LF, Fauchald P, Hartmann A. Calcineurin inhibitor avoidance with daclizumab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in DR-matched de novo kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2006;82(1):62-8.
20. Baczowska T, Perkowska-Ptasińska A, Sadowska A, Lewandowski Z, Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, Pazik J, Lewandowska D, Mroz A, Urbanowicz A, Nazarewski S, Danielewicz R. Serum TGF-beta1 correlates with chronic histopathological lesions in protocol biopsies of kidney allograft recipients. *Transplantation proceedings*. 2005;37(2):773-5.
21. Beaudreuil S, Durrbach A, Noury J, Kriaa F, Bazin H, Charpentier B.. Long term follow-up (10 years) of a prospective trial assay comparing lo-tact-1 antibody versus anti-thymocyte globulin induction therapy in kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78 suppl 2:467-8.

22. Bernarde K, Folkmane I, Rozentals R, Bicans J.. Induction immunosuppression with interleukin-2 receptor antibodies (basiliximab) in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2004;78 suppl 2:467.
23. Bingyi S, Yeyong Q, Ming C, Chunbai M, Wenqiang Z. Randomised trial of simulect versus placebo for control of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation proceedings*. 2003;35(1):192-4.
24. Boccardo G. Latin American study of the efficacy and safety of Simulect in kidney transplant recipients. *International Congress of the Transplantation Society*. 2002;
25. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2006;355(19):1967-77.
26. Bumgardner GL, Ramos E, Lin A, Vincenti F. Daclizumab (humanized anti-IL2Ralpha mAb) prophylaxis for prevention of acute rejection in renal transplant recipients with delayed graft function. *Transplantation*. 2001;72(4):642-7.
27. CAESaR. Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, Truman M, Nasmyth-Miller C, Rashford M. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(3):560-70.
28. CARMEN. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuño-Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sanchez-Plumed J, Oppenheimer F, Kessler M. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2005;79(7):807-14.
29. Carpenter CB, Kirkman RL, Shapiro ME, Milford EL, Tiney NL, Waldmann TA, Zimmerman CE, Ramos EL, Strom TB. Prophylactic use of monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in cadaveric renal transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1989;14(5 Suppl 2):54-7.
30. Cerrillos I, Gomez-Navarro B, Cueto A, Ramos F, Monteon F.. Daclizumab two doses 0 and 4 days is efficacious to prevent rejection after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17:850 A.
31. Chen J, Huang H, Peng W, Wu J.. Double filtration plasmapheresis with/without daclizumab induction in the sensitized candidates of cadaveric renal transplantation: a randomized prospective trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18 suppl 4:494.
32. Chilcott JB, Holmes MW, Walters S, Akehurst RL, Nashan B. The economics of basiliximab (Simulect) in preventing acute rejection in renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2002;15(9-10):486-93.
33. Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, Sageshima J, Chen L, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Tueros L, Flores S, Hanson L, Vianna R, Burke GW. Randomized trial of three induction antibodies in kidney transplantation: long-term results. *Transplantation*. 2014;97(11):1128-38.
34. Clatworthy MR, Watson CJ, Plotnek G, Bardsley V, Chaudhry AN, Bradley JA, Smith KG. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. *The New England journal of medicine*. 2009;360(25):2683-5.
35. Fangmann J, Arns W, Marti H, Budde K, Neumayer H, Beckurts T, et al.. Impact of daclizumab and low dose cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil and steroids on renal

- function after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004;4 suppl 8:353.
36. Flechner SM, Goldfarb DA, Fairchild R, Cook D, Mastroianni B, Fisher R, et al.. A randomized prospective trial of OKT3 vs basiliximab for induction therapy in renal transplantation. *Transplantation*. 2000;69 suppl 8:S157.
 37. Folkmane I, Bicans J, Chapenko S, Murovska M, Rosentals R. Results of renal transplantation with different immunosuppressive regimens. *Transplantation proceedings*. 2002;34(2):558-9.
 38. Garcia R, Hanzawa NM, Machado PGP, Moreira SR, Prismich G, Felipe CR, et al.. A calcineurin inhibitor-free regimen for low risk kidney transplant recipients. *International Congress of the Transplantation Society*. 2002;
 39. Gelens MA, Christiaans MH, van Heurn EL, van den Berg-Loonen EP, Peutz-Kootstra CJ, van Hooff JP. High rejection rate during calcineurin inhibitor-free and early steroid withdrawal immunosuppression in renal transplantation. *Transplantation*. 2006;82(9):1221-3.
 40. Grego K, Arnol M, Bren AF, Kmetec A, Tomazič J, Kandus A. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal graft recipients. *Transplantation proceedings*. 2007;39(10):3093-7.
 41. Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J, Fitzpatrick M, Saleem MA, Trompeter R, Milford DV, Moghal NE, Hughes D, Perner F, Friman S, Van Damme-Lombaerts R, Janssen F. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(7):1666-72.
 42. Hendriks TK, Klepper M, Ijzermans J, Weimar W, Baan CC. Clinical rejection and persistent immune regulation in kidney transplant patients. *Transplant immunology*. 2009;21(3):129-35.
 43. Hernández D, Miquel R, Porrini E, Fernández A, González-Posada JM, Hortal L, Checa MD, Rodríguez A, García JJ, Rufino M, Torres A. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation*. 2007;84(6):706-14.
 44. Hourmant M, Le Mauff B, Cantarovich D, Dantal J, Baatard R, Denis M, Jacques Y, Karam G, Souillou JP. Prevention of acute rejection episodes with an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. II. Results after a second kidney transplantation. *Transplantation*. 1994;57(2):204-7.
 45. Huurman VA, Kalpoe JS, van de Linde P, Vaessen N, Ringers J, Kroes AC, Roep BO, De Fijter JW. Choice of antibody immunotherapy influences cytomegalovirus viremia in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabetes care*. 2006;29(4):842-7.
 46. Ji SM, Li LS, Cheng Z, Cheng DR, Sun QQ, Chen JS, Sha GZ, Liu ZH. A single-dose daclizumab induction protocol in renal allograft recipients: a Chinese single center experience. *Transplantation proceedings*. 2007;39(5):1396-401.
 47. Kahan BD, Rajagopalan PR, 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. *United States Simulect Renal Study Group*. *Transplantation*. 1999;67(2):276-84.
 48. Kandus A, Arnol M, Omahen K, Oblak M, Vidan-Jeras B, Kmetec A, Bren AF. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation: a prospective, randomized study. *Transplantation*. 2010;89(8):1022-7.

49. Kaplan B, Cibrik DM, Schold JD, Mulgaonkar S, Magee J, Howell T, et al. Pilot randomized prospective study of dual vs triple immunosuppression in older renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2003;3 suppl 5:212.
50. Khan AJ, Sarkissian N, Brennen TS, Gonzalez JM, Nassar GM, Achkar K, et al.. Comparison of two IL-2 receptor blockers in decreasing the incidence of acute rejection in early post-transplant time in renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11:694A.
51. Kim MJ, Tsinalis D, Franz S, Binet I, Gürke L, Mihatsch MJ, Steiger J, Thiel G, Dickenmann M. ATG-Fresenius or daclizumab induction therapy in immunologically high risk kidney recipients: a prospective randomized pilot trial. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2008;13(4):21-7.
52. Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CB, McKay DB, Milford EL, Ramos EL, Tilney NL, Waldmann TA, Zimmerman CE, Strom TB. A randomized prospective trial of anti-Tac monoclonal antibody in human renal transplantation. *Transplantation*. 1991;51(1):107-13.
53. Kovarik JM, Pescovitz MD, Sollinger HW, Kaplan B, Legendre C, Salmela K, Book BK, Gerbeau C, Girault D, Somberg K. Differential influence of azathioprine and mycophenolate mofetil on the disposition of basiliximab in renal transplant patients. *Clinical transplantation*. 2001;15(2):123-30.
54. Kumar MS, Xiao SG, Fyfe B, Sierka D, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, Kumar A. Steroid avoidance in renal transplantation using basiliximab induction, cyclosporine-based immunosuppression and protocol biopsies. *Clinical transplantation*. 2005;19(1):61-9.
55. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, Wilkinson AH, Mulloy LL, Bourbigot BJ, Prestele H, Korn A, Girault D. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(1):37-43.
56. Lilliu H, Brun C, Le Pen C, Büchler M, Al Najjar A, Reigneau O, Lebranchu Y. Cost-minimization study comparing Simulect versus Thymoglobulin in renal transplant induction. *Transplantation proceedings*. 2001;33(7-8):3197-8.
57. Lin M, Ming A, Zhao M. Two-dose basiliximab compared with two-dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study. *Clinical transplantation*. 2006;20(3):325-9.
58. Locke J, Simpkins C, Leffell MS, Zacary A, Collins V, Warren D, et al.. Results of a randomized prospective study of induction therapy with daclizumab versus thymoglobulin among crossmatch positive renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008;86 (suppl 2):182-3.
59. Lácha J, Símová M, Nosková L, Teplan V, Vítko S. Zenapax versus OKT-3 prophylaxis in immunologically high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2001;33(3):2273-4.
60. Martin Garcia D, Martin Gago J, Mendiluce A, Gordillo R, Bustamente J. Tacrolimus-Basiliximab versus Cyclosporine-Basiliximab in renal transplantation "de novo": acute rejection and complications. *Transplantation proceedings*. 2003;35(5):1694-6.
61. Matinlauri IH, Kyllönen LE, Eklund BH, Koskimies SA, Salmela KT. Weak humoral posttransplant alloresponse after a well-HLA-matched cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(2):198-204.
62. Matl I, Matl I, Bachleda P, Lao M, Michalský R, Navrátil P, Treska V, Prestele H, Matthisson M, Korn A. Safety and efficacy of an alternative basiliximab (Simulect) regimen after renal

transplantation: administration of a single 40-mg dose on the first postoperative day in patients receiving triple therapy with azathioprine. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2003;16(1):45-52.

63. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2004;78(4):584-90.
64. Naderi GH, Mehraban D, Ganji MR, Jafarpouriani M, Latif AH. The outcome of induction therapy with monoclonal antibodies in kidney transplantation among Iranian patients: a prospective study. *Transplantation proceedings*. 2009;41(7):2768-71.
65. Nair MP, Nampoory MR, Johny KV, Costandi JN, Abdulhalim M, El-Reshaid W, Al-Muzairai I, Ninan VT, Samhan M, Al-Mousawi M. Induction immunosuppression with interleukin-2 receptor antibodies (basiliximab and daclizumab) in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2001;33(5):2767-9.
66. Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, Charpentier B, Touchard G, Berthoux F, Merville P, Ouali N, Squifflet JP, Bayle F, Wissing KM, Hazzan M. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(6):1385-92.
67. Offner G, Toenshoff B, Höcker B, Krauss M, Bulla M, Cochat P, Fehrenbach H, Fischer W, Foulard M, Hoppe B, Hoyer PF, Jungraithmayr TC, Klaus G, Latta K, Leichter H, Mihatsch MJ, Misselwitz J, Montoya C, Müller-Wiefel DE, Neuhaus TJ, Pape L, Querfeld U, Plank C, Schwarke D, Wygoda S, Zimmerhackl LB. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplantation*. 2008;86(9):1241-8.
68. Parrott NR, Hammad AQ, Watson CJ, Lodge JP, Andrews CD. Multicenter, randomized study of the effectiveness of basiliximab in avoiding addition of steroids to cyclosporine a monotherapy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79(3):344-8.
69. Perrea DN, Moulakakis KG, Poulakou MV, Vlachos IS, Papachristodoulou A, Kostakis AI. Correlation between oxidative stress and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with an uneventful postoperative course and stable renal function. *International urology and nephrology*. 2006;38(2):343-8.
70. Pescovitz MD, Bumgardner G, Gaston RS, Kirkman RL, Light S, Patel IH, Nieforth K, Vincenti F. Pharmacokinetics of daclizumab and mycophenolate mofetil with cyclosporine and steroids in renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2003;17(6):511-7.
71. Pham K, Kraft K, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Testa G, Benedetti E. Limited-dose Daclizumab versus Basiliximab: a comparison of cost and efficacy in preventing acute rejection. *Transplantation proceedings*. 2005;37(2):899-902.
72. Philosophe B, Wiland AM, Mann DL, Farney AC, Schweitzer EJ, Colonna JO, et al.. Prospective randomized study comparing OKT3 and a truncated daclizumab regimen as induction for marginal kidneys at high risk for delayed graft function. *American Journal of Transplantation*. 2002;2 (suppl 3):239.
73. Pilch NA, Taber DJ, Moussa O, Thomas B, Denmark S, Meadows HB, McGillicuddy JW, Srinivas TR, Baliga PK, Chavin KD. Prospective randomized controlled trial of rabbit antithymocyte globulin compared with IL-2 receptor antagonist induction therapy in kidney transplantation. *Annals of surgery*. 2014;259(5):888-93.

74. Pisani F, Buonomo O, Iaria G, Tisone G, Mazzarella V, Pollicita S, Camplone C, Piazza A, Valeri M, Famulari A, Casciani CU. Preliminary results of a prospective randomized study of basiliximab in kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2001;33(1-2):2032-3.
75. Pourfarziani V, Lesanpezeshki M, Eyn EB.. Zenapax versus anti-lymphocyte globulin prophylaxis in immunologically high-risk group of renal allograft recipients. *Kowsar Medical Journal*. 2007;12(1):69-73.
76. Ruggenti P, Codreanu I, Cravedi P, Perna A, Gotti E, Remuzzi G. Basiliximab combined with low-dose rabbit anti-human thymocyte globulin: a possible further step toward effective and minimally toxic T cell-targeted therapy in kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(3):546-54.
77. SYMPHONY Study. Shah SA, Grant DR, McGilvray ID, Greig PD, Selzner M, Lilly LB, Girgrah N, Levy GA, Cattral MS. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(1):161-7.
78. Sandrini S, Rizzo G, Valente U, Greca G, Calconi G, Donati D, et al.. Basiliximab facilitates steroid withdrawal after renal transplantation: results of an Italian, multicentre, placebo-controlled study (Swiss study). *American Journal of Transplantation*. 2002;2 (suppl 3):172.
79. Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM, Mahmoud KM, Sobh MA, Ghoneim MA. Basiliximab induction therapy for live donor kidney transplantation: a long-term follow-up of prospective randomized controlled study. *Clinical and experimental nephrology*. 2008;12(5):376-81.
80. Shidban H, Sabawi M, Aswad S, Chambers G, Castillon I, Naraghi R, et al.. Controlled trial of IL2R antibody basiliximab (Simulect) vs low dose OKT3 in cadaver kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69 (suppl 8):S156.
81. Shidban H, Sabawi M, Puhawan M, et al. A prospective, randomized, phase IV comparative trial of Thymoglobulin versus Simulect for the prevention of delayed graft function and acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:352.
82. Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauff B, Giral M, Robillard N, Hourmant M, Hirn M, Jacques Y. Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *The New England journal of medicine*. 1990;322(17):1175-82.
83. Tan J, Yang S, Wu W. Basiliximab (Simulect) reduces acute rejection among sensitized kidney allograft recipients. *Transplantation proceedings*. 2005;37(2):903-5.
84. Tullius SG, Pratschke J, Strobelt V, Kahl A, Reinke P, May G, Frei U, Neuhaus P. ATG versus basiliximab induction therapy in renal allograft recipients receiving a dual immunosuppressive regimen: one-year results. *Transplantation proceedings*. 2003;35(6):2100-1.
85. Vincenti F, Nashan B, Light S. Daclizumab: outcome of phase III trials and mechanism of action. *Double Therapy and the Triple Therapy Study Groups*. *Transplantation proceedings*. 1998;30(5):2155-8.
86. Vincenti F, Pace D, Birnbaum J, Lantz M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of one or two doses of daclizumab in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3(1):50-2.

87. Walters SJ, Whitfield M, Akehurst RL, Chilcott JB. Economic implications of the use of basiliximab in addition to triple immunosuppressive therapy in renal allograft recipients: a UK perspective. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(2):129-38.
88. Wilson C, Brook NR, Gok MA, Gupta A, Asher JF, Nicholson ML, Talbot D. Evaluation of daclizumab to reduce delayed graft function in non-heart-beating renal transplantation: a prospective, randomized trial. *Transplantation proceedings*. 2005;37(4):1774-5.
89. Woodle S, Hanaway M, Mulgaonkar S, Peddi R, Harrison G, Vandeputte K, et al.. 12 month results of a multicenter, randomized trial comparing three induction agents (alemtuzumab, thymoglobulin and basiliximab) with tacrolimus, mycophenolate mofetil and a rapid steroid withdrawal in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;86 suppl 2:306.
90. Yussim A, Bielsky V, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Burstein I, Lustig S, et al.. Two-dose daclizumab in conjunction with tacrolimus-based protocol in kidney transplantation - prospective, randomized study. *Transplantation*. 2004;(2 Suppl):466.
91. van Gelder T, Zietse R, Yzermans JN, Rischen-Vos J, Vaessen LM, Weimar W. Long-term follow-up after induction treatment with monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody (BT563) in kidney allograft recipients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Transplantation proceedings*. 1997;28(6):3221-2.
92. Cremaschi L, von Versen R, Benzing T, Wiesener M, Zink N, Milkovich G, Paivanas T, Gallagher M, Thaiss F. Induction therapy with rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab after kidney transplantation: a health economic analysis from a German perspective. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2017;30(10):1011-1019.
93. Patel HV, Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Engineer DP, Trivedi HL. Low-dose rabbit anti-thymoglobulin versus basiliximab for induction therapy in kidney transplantation. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2014;25(4):819-22.