

PREEMPTIVNA TRANSPLANTACIJA BUBREGA U DJECE – ISKUSTVO KBC-a ZAGREB

PREEMPTIVE KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN – EXPERIENCE IN UHC ZAGREB

JOSIP PASINI, VILKA BEKAVAC MIŠAK, TOMISLAV KULIŠ, ISKRA ALEXANDRA NOLA,
ZVONKO PURETIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN*

Deskriptori: Kronična bubrežna bolest – kirurgija; Transplantacija bubrega – statistički podaci; Živi darovatelji; Preživljenje presatka; Ishod liječenja; Retrospektivne studije

Sažetak. Cilj. Prikazati ishod preemtivne transplantacije bubrega u djece s kroničnom bolesti bubrega i potrebom za zamjenskim organom. Metode. Prikazani su bolesnici Kliničkoga bolničkog centra Zagreb kojima je transplantiran bubreg bez prethodne dijalize u dobi do 18 godina. Retrospektivno su obrađeni podaci dostupni uvidom u medicinsku dokumentaciju. Rezultati. U razdoblju od siječnja 1997. godine do srpnja 2009. godine učinjeno je 6 preemtivnih transplantacija bubrega kod bolesnika mlađih od 18 godina. Svi su bolesnici dobili bubreg od živog, srodnog darivatelja. Neposredno prije transplantacije srednji klirens kreatinina djece kojima je preemtivno učinjena transplantacija iznosio je $9 \pm 4,15$ ml/min (raspon=2,7–12,3 ml/min, medijan=8,5 ml/min). Sadašnje vrijednosti kreatinina kod bolesnika s funkcionirajućim presatkom iznose $139,4 \pm 60,9$ μ mol/l (raspon=72–237 μ mol/l, medijan=130 μ mol/l). U promatranoj skupini jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje presatka iznosi 100%. Sveukupno preživljenje presatka iznosi 83,3%, a bolesnika kojima je preemtivno učinjena transplantacija 100%. Kod jednog je bolesnika nakon 10 godina zadovoljavajuće funkcije presatka došlo do porasta serumskih vrijednosti kreatinina te je daljnje liječenje bolesnika bilo potrebno provoditi s pomoću dijalize. Zaključak. S medicinskog i socioekonomskog stajališta preemtivna je transplantacija optimalna metoda u liječenju kronične bolesti bubrega u djece. Članstvo Hrvatske u Eurotransplantu trebalo bi povećati broj preemtivnih transplantacija.

Descriptors: Kidney failure, chronic – surgery; Kidney transplantation – statistics and numerical data; Living donors; Graft survival; Treatment outcome; Retrospective studies

Summary. Aim. To discuss preemptive kidney transplantation outcomes in children with end stage kidney disease. Methods. We present the data of patients younger than 18 years who were transplanted without previous dialysis in our Clinic. We retrospectively analyzed data available in medical health records. Results. Preemptive living donor kidney transplantation was performed in 6 patients younger than 18 years. Creatinine clearance before transplantation was 9 ± 4.15 ml/min (range=2.7–12.3 ml/min, median=8.5 ml/min). Currently, serum creatinine in patients with functioning graft is 139.4 ± 60.9 μ mol/l (range=72–237 μ mol/l, median=130 μ mol/l). One, three and five year graft survival was 100%. Overall graft and patient survival in the follow-up period was 83.3% and 100%, respectively. After 10 years one patient started with dialysis due to chronic graft rejection. Conclusion. From medical and socioeconomic point of view preemptive transplantation is optimal method for treatment of children with end-stage kidney disease. Membership in Eurotransplant should increase the number of preemptive transplantations in Croatia.

Liječ Vjesn 2012;134:9–12

Kod kronične bolesti bubrega dijaliza bi trebala biti privremena metoda liječenja do transplantacije bubrega kao metode izbora. Kada se transplantacija učini prije nego što je započeta dijaliza, govorimo o preemtivnoj transplantaciji. Smatra se da se moguće komplikacije nakon transplantacije bubrega znatno rjeđe pojavljuju ako bolesnik nikada nije iskusio dijalizu kao zamjensku metodu u situaciji kronične bolesti bubrega.

Kod djece kronična bolest bubrega često je povezana s kardiovaskularnim oštećenjem, oštećenjem u kognitivnom razvoju i zastoje u rastu.^{1,2} Također, kvaliteta života značajno je narušena kod bolesnika uključenih u program kronične dijalize. Stoga je kod djece iznimno važna pravodobna odnosno što ranija transplantacija bubrega s ciljem osiguranja zadovoljavajuće kvalitete života i smanjenja pojave mogućih komplikacija.

Nekoliko novijih studija pokazuje da preemtivna transplantacija ima bolje rezultate ne samo u smislu redukcije

troškova koji nastaju višegodišnjom dijalizom već je i značajno povezana s boljim preživljenjem i alotransplantata (bilo da je riječ o živom ili umrlom donoru) i bolesnika.^{3–6} Preemtivna transplantacija možda je metoda izbora liječenja kronične bolesti bubrega koja će omogućiti znatno bolju kvalitetu života i djeci i njihovim obiteljima u usporedbi s dugotrajnom dijalizom.⁷

* Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; Tomislav Kuliš, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.), Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Vilka Bekavac Mišak, dr. med.), Škola narodnog zdravlja »A. Štampar«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (doc. dr. sc. Iskra Alexandra Nola, dr. med.), Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. Zvonko Puretić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Kuliš, Klinika za urologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, Hrvatska, e-mail: tkulis@gmail.com
Primljeno 16. ožujka 2011., prihvaćeno 30. studenoga 2011.

Cilj ovoga rada bio je prikazati dugoročne rezultate preemptivne transplantacije u djece s kroničnom bolesti bubrega i potrebom za zamjenskim organom. Iznijeta su iskustva KBC-a Zagreb s preemptivnom transplantacijom, pravila alokacije organa u Eurotransplantu te relevantni podaci iz literature.

Ispitanici i metode

Od 1973. godine do kraja 2009. godine izvršeno je više od 1000 transplantacija bubrega u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. U razdoblju od siječnja 1997. godine, od kada seže elektronska baza podataka bolesnika kojima je učinjena transplantacija u našoj Klinici, do srpnja 2009. godine, učinjeno je 6/453 (1,3%) preemptivnih transplantacija bubrega kod bolesnika mlađih od 18 godina. Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija bolesnika kojima je učinjena transplantacija. Analizirani su demografski podaci te klinički i laboratorijski parametri prije i poslije transplantacije.

Podaci o primateljima bubrega uključivali su dob, spol, uzrok konačnog zatajenja bubrežne funkcije, postoperativno praćenje, preživljenje primatelja i presatka, epizode akutnog odbacivanja i postoperativne komplikacije. Klirens kreatinina neposredno prije transplantacije te u vrijeme ove analize izračunan je s pomoću Cockcroft Gaultove formule. U tijeku prvoga postoperativnog tjedna uredna funkcija vaskularnih anastomoza procijenjena je kolornim doplerom,

a funkcija bubrega scintigrafijom bubrega. Vrijednosti standardne devijacije za visinu izračunane su uporabom tablica rasta Centra za kontrolu i prevenciju bolesti.

Za imunosupresiju upotrijebljeni su ciklosporin ili takrolimus, mikofenolat mofetil ili sirolimus, i prednizon. Kod jedne bolesnice upotrijebljen je daklizumab. Vrsta i doza imunosupresivnih lijekova individualno su prilagođene svakom bolesniku.

Rezultati

U navedenom razdoblju učinjena je transplantacija u šest bolesnika koji su odgovarali kriterijima za uključenje u studiju. Osnovni demografski podaci prikazani su u tablici 1. U studiju je bilo uključeno četvero muške i dvoje ženske djece srednje dobi $14,3 \pm 2,2$ godine (raspon=12–17 godina, medijan=13,5 godina). Sve transplantacije bile su obiteljske, dakle od živog davatelja, a u svim slučajevima je donor bila majka djeteta kojem je učinjena transplantacija. Sve bolesnike operirao je isti operater. Svi bolesnici bili su praćeni u sklopu Zavoda za dijalizu Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Neposredno prije transplantacije srednji klirens kreatinina djece podvrgnute transplantaciji iznosio je $9 \pm 4,15$ ml/min (raspon=2,7–12,3 ml/min, medijan=8,5). Uzrok konačnoga bubrežnog zatajenja bile su strukturalne bolesti bubrega u 3 slučaja (50%) te cistične bolesti bubrega u drugu 3 slučaja (50%).

Tablica – Table 1. Preoperativni podaci bolesnika kojima je učinjena transplantacija / Preoperative data of transplanted patients

Broj bolesnika /Patient number	Dob /Age	Spol /Sex	Donor	Uzrok kronične bolesti bubrega /Cause of kidney failure	Klirens kreatinina prije transplantacije /Creatinine clearance before transplantation ml/min
1	12	M /Male	Majka /Mother	Oligomeganephronia/ Oligomeganephronia	7,9
2	13	M /Male	Majka /Mother	Hipoplazija desnog bubrega, stenoza lijeve renalne arterije i vezikoureteralni refluks lijevo /Right renal hypoplasia, left renal artery stenosis, left vesicoureteral reflux	11,9
3	14	M /Male	Majka /Mother	Vezikoureteralni refluks, hipoplazija lijevog bubrega /Vesicoureteral reflux, left renal hypoplasia	9
4	13	M /Male	Majka /Mother	Cistična displazija bubrega /Cystic renal dysplasia	8
5	17	Ž /Female	Majka /Mother	Policistična bolest bubrega /Polycystic kidney disease	15
6	17	Ž /Female	Majka /Mother	Cistična displazija bubrega, vezikoureteralni refluks lijevo /Cystic renal dysplasia, left vesicoureteral reflux	2,7

Tablica – Table 2. Postoperativni podaci bolesnika kojima je učinjena transplantacija / Postoperative data of transplanted patients

Broj bolesnika/ Number of patients	Funkcija presatka /Graft function	Akutno odbacivanje/ Acute rejection	Komplikacije /Complications	Tjelesna visina /Body height cm**	Tjelesna težina /Body weight kg**	Ureja /Urea mmol/l**	Kreatinin /Creatinine μmol/l**
1	trenutačna /immediately			163	64	HD*	HD*
2	trenutačna /immediately			173	59	8,2	114
3	trenutačna /immediately	+		176	69	12,4	237
4	trenutačna /immediately	+		163	64	7,2	144
5	trenutačna /immediately	+		168	52	6	130
6	trenutačna /immediately		ruptura grafta /graft rupture	158	46,5	6,8	72

* Hemodijaliza 125 mjeseci nakon transplantacije/hemodialysis 125 months after transplantation

** U vrijeme analize podataka/in time of data analyses.

Srednje vrijeme postoperativnog praćenja iznosilo je $72,9 \pm 52,6$ mjeseci (raspon=11,2–157,3 mjeseca, medijan=53,8 mjeseci). U trenutku analize rezultata vrijednosti kreatinina kod bolesnika s funkcionirajućim presatkom iznosile su $139,4 \pm 60,9$ $\mu\text{mol/l}$ (raspon=72–237 $\mu\text{mol/l}$), ureje $8,1 \pm 2,5$ mmol/l (raspon=6–12,4 mmol/l), a klirens kreatinina iznosio je $66 \pm 17,3$ ml/min (raspon=45–83,8 ml/min, medijan=69,3 ml/min) (tablica 2).

Kod svih bolesnika diureza je bila uspostavljena tijekom prvog postoperativnog dana te nije bilo potrebno provoditi dijalizu. Kod jednog je bolesnika nakon 10 godina zadovoljavajuće funkcije presatka došlo do porasta serumskih vrijednosti kreatinina te je daljnje liječenje bolesnika bilo potrebno provoditi s pomoću dijalize. Uzrok zatajenja presatka bilo je kronično odbacivanje s elementima ciklosporinske toksičnosti.

U dva bolesnika bila je zabilježena epizoda akutnog odbacivanja bubrega. Ove epizode akutnog odbacivanja uspješno su bile riješene bolusima glukokortikoida. U jedne se bolesnice u ranome postoperativnom tijeku razvio perirenalni hematoma kao posljedica rupture presatka zbog njegova edema (histološki dokazano). Kod nje je bila učinjena reoperacija pri kojoj je prešiveno mjesto rupture, uz kasniju urednu funkciju presatka. Nisu bile zabilježene druge postoperative komplikacije kod ostalih bolesnika.

U promatranoj skupini jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 100%. Sveukupno preživljenje presatka, u prosječnom vremenu praćenja od $72,9 \pm 52,6$ mjeseci, iznosilo je 83,3%, a preživljenje bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji bilo je 100%. Bolesnici su imali zadovoljavajući tjelesni razvoj uz srednji BMI $21,2 \pm 2,6$ kg/m² (raspon=18,4–24,1 kg/m², medijan=21 kg/m²).

Rasprava

U radu su prikazana iskustva s preemptivnom transplantacijom u djece Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Preemptivna transplantacija podrazumijeva operativni pristup u liječenju kronične bolesti bubrega u osoba koje nikada nisu bile dijalizirane za što danas smatramo da pridonosi kvaliteti života bolesnika.

Naime, ranije je postojala zabrinutost da preemptivna transplantacija može biti povezana s većom mogućnošću odbacivanja presatka, jer ovi bolesnici nisu bili izloženi »imunosupresivnom učinku uremije«. Nadalje, pretpostavljala se mogućnost slabije suradljivosti bolesnika kojima je preemptivno bila učinjena transplantacija budući da nisu dijalizirani zbog liječenja kroničnoga bubrežnog zatajenja. Međutim objavljene su studije koje izvještavaju o prednostima preemptivne transplantacije te duljem preživljenju presatka i bolesnika kojima je preemptivno bila učinjena transplantacija u odnosu prema bolesnicima kod kojih je prije provedeno liječenje dijalizom.⁹

Različite studije izvjestile su o preživljenju presatka između 83–100%.^{4,6,10} U našoj studiji jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 100%. Ukupno preživljenje presatka u prosječnom vremenu praćenja od $72,9 \pm 52,6$ mjeseci iznosilo je 83,3%, što je sukladno s podacima objavljenima u navedenim drugim studijama.^{4,6,10} Funkcija presatka prikazana serumskim vrijednostima kreatinina u vrijeme pisanja ove studije od $139,4 \pm 60,9$ $\mu\text{mol/l}$ (raspon=72–237 $\mu\text{mol/l}$, medijan=130 $\mu\text{mol/l}$) također je u skladu s ranije objavljenim studijama.

U djece je zastoj u rastu bitna posljedica kronične bolesti bubrega. Zastoj u rastu ponajprije je uzrokovan metaboličkim poremećajima te djelovanjem na os hormona rasta.

Dijaliza ne pospješuje brzinu rasta niti pubertetski razvoj.¹¹ Unatoč nadomjesnom liječenju hormonom rasta većina mladih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i dalje ima postignutu visinu ispod –2 standardne devijacije za visinu.¹² Najveći utjecaj na razinu zastoja u rastu imaju dob i visina bolesnika u trenutku bubrežnog zatajenja,¹³ stoga pravodobna transplantacija može spriječiti pojavu ovog fenomena. Tako i bolesnici u ovoj studiji imaju srednju standardnu devijaciju za visinu $1,04 \pm 1,02$ (raspon=–0,76–2,08, medijan=1,17).

U ovoj studiji nismo analizirali utjecaj transplantacije na kvalitetu života. Ipak, u objavljenoj literaturi jasan je stav da je kronična bolest bubrega povezana sa zastojem u socijalnom razvoju i kognitivnim sposobnostima.¹⁴ Dijaliza je također povezana s produljenom ovisnošću o pomoći roditelja, nezaposlenošću, nižom edukacijom, što naravno sve ovisi i o trajanju dijalize.^{15,16} Razvoj samopouzdanja i samostalnosti bolji je kod adolescenata kojima je preemptivno bila učinjena transplantacija.^{17,18} Sve navedeno govori u prilog boljemu mentalnom i fizičkom razvoju djece kojima je preemptivno bila učinjena transplantacija.

Kako je kod transplantacija uvijek najveći problem broj donora te podudarnost donora i primatelja, uspostavom Eurotransplanta situacija se bitno izmijenila upravo u tom segmentu. Hrvatska je kao punopravna članica uključena u sustav Eurotransplanta od 2007. godine. Time je broj mogućih donora značajno povećan. Unutar Eurotransplanta prednost je pravodobne transplantacije bubrega kod djece prepoznata te time bolesnici koji imaju pedijatrijski status dobivaju dodatnih 100 bodova pri alokaciji organa i dvostruke bodove za tkivnu podudarnost. Kao dijete su definirani bolesnici koji su do svoga 16. rođendana započeli sa dijalizom. U slučaju preemptivne transplantacije pedijatrijski je status omogućen bolesnicima do navršene 17. godine. S obzirom na to da Eurotransplant pruža mogućnost preemptivnog stavljanja bolesnika na listu čekanja za transplantaciju bubrega, time će se u budućnosti omogućiti veći broj preemptivnih transplantacija organom preminulih donora. Razvoj svijesti o mogućnosti preemptivne transplantacije trebao bi povećati udio bolesnika stavljenih preemptivno na listu za transplantaciju na više od 14% koliko ih je bilo na listi Eurotransplanta 2006. godine.¹⁹

Važno je naglasiti da se transplantacija bubrega u djece razlikuje u mnogim aspektima od transplantacije bubrega u odraslih. Veličina organa može biti ograničavajući čimbenik kod transplantacije bubrega u djece. U Eurotransplantu je 20% transplantirane djece primilo bubreg od živog davatelja,¹⁹ odnosno organ odraslog davatelja, a u našoj studiji svi pacijenti primili su bubreg od živog, odraslog davatelja. Tehničke komplikacije koje se mogu očekivati pri transplantaciji odraslog organa jesu: otežano smještanje velikog organa u malu trbušnu šuplinu djeteta, mogućnost kompresije donje šuplje vene djeteta, mali volumen cirkulirajuće krvi djeteta te mogućnost hiperkalijemije ovisno o upotrebi bljenuj perfuzijskoj tekućini pri eksplantaciji organa. Iako se u literaturi navodi mogućnost transplantacije bubrega i kod djece lakše od 5 kg,²⁰ naše iskustvo temelji se na transplantaciji kod djece teže od 12,5 kg.

S ekonomske, pak, strane transplantacija je dugotrajno gledano značajno povoljnija od kronične dijalize, stoga što će manji broj dijaliziranih bolesnika smanjiti i troškove zdravstvenog sustava.²¹ Nadalje, osim što preemptivna transplantacija uklanja troškove same dijalize ona npr. odraslim bolesnicima kojima je preemptivno bila učinjena transplantacija omogućuje zadržavanje stalnoga radnog odnosa, što je otežano bolesnicima u programu kronične dijalize.

Važno je napomenuti kako, u teoriji, postoji strah da će preemptivna transplantacija povećati potrebu za donorima budući da bolesnici neće u cijelosti iskoristiti potencijal svoje bubrežne funkcije. Međutim preživljenje presatka, koje je kod preemptivne transplantacije dulje nego kod uobičajene transplantacije, smanjit će potrebu za donorima u slučaju potrebe ponovne transplantacije, što uz ekonomski aspekt govori u prilog preemptivnoj transplantaciji.

Zaključno, naši su rezultati sukladni s podacima objavljenima u drugim studijama te smo imali minimalan broj komplikacija. Članstvo Hrvatske u Eurotransplantu uz dodatno informiranje liječnika i bolesnika o ovoj metodi trebalo bi povećati broj preemptivnih transplantacija. S medicinskog i socioekonomskog stajališta preemptivna transplantacija možda je metoda izbora u liječenju kronične bolesti bubrega u djece. Za potvrdu rezultata potrebne su daljnje studije s duljim praćenjem bolesnika kojima je preemptivno učinjena transplantacija.

LITERATURA

1. Groothoff JW, Grootenhuis M, Dommerholt A, Gruppen MP, Offringa M, Heymans HS. Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. *Arch Dis Child* 2002;87:380-5.
2. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M i sur. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002;61:621-9.
3. Abou Ayache R, Bridoux F, Pessione F i sur. Preemptive renal transplantation in adults. *Transplant Proc* 2005;37:2817-8.
4. Debska-Slizien A, Wolyniec W, Chamienia A i sur. A single center experience in preemptive kidney transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:49-52.
5. Innocenti GR, Wade HM, Prieto M i sur. Preemptive living donor kidney transplantation: do the benefits extend to all recipients? *Transplantation* 2007;83:144-9.
6. Perez-Flores I, Sanchez-Fructuoso A, Calvo N i sur. Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant Proc* 2007;39:2123-4.
7. van Heurn E, de Vries EE. Kidney transplantation and donation in children. *Pediatr Surg Int* 2009;25:385-93.
8. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S206-11.
9. Roake JA, Cahill AP, Gray CM, Gray DW, Morris PJ. Preemptive cadaveric renal transplantation - clinical outcome. *Transplantation* 1996;62:1411-6.
10. Ishikawa N, Yagisawa T, Sakuma Y i sur. Preemptive kidney transplantation of living related or unrelated donor-recipient combinations. *Transplant Proc* 2008;40:2294-6.
11. Hutchings RH, Hickman R, Scribner BH. Chronic hemodialysis in a pre-adolescent. *Pediatrics* 1966;37:68-73.
12. Fine RN, Ho M, Tejani A. The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 2001;16:951-6.
13. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1297-306.
14. Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC i sur. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. A position paper from the Pediatric Committee of the American Society of Transplant Physicians. *Pediatr Transplant* 1998;2:117-29.
15. Groothoff JW, Grootenhuis MA, Offringa M, Gruppen MP, Korevaar JC, Heymans HS. Quality of life in adults with end-stage renal disease since childhood is only partially impaired. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:310-7.
16. Katz SM, Kerman RH, Golden D i sur. Preemptive transplantation - an analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation* 1991;51:351-5.
17. Brownbridge G, Fielding DM. Psychosocial adjustment to end-stage renal failure: comparing haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991;5:612-6.
18. Cole BR. The psychosocial implications of pre-emptive transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991;5:158-61.
19. Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transplant* 2006;6:1858-64.
20. Salvatierra O, Jr., Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:208-17.
21. Kasiske BL, Cohen D, Lucey MR, Neylan JF. Paymēt for immunosuppression after organ transplantation. *American Society of Transplantation. JAMA* 2000;283:2445-50.