

肾移植术后以他克莫司及吗替麦考酚酯为基础的激素撤除方案的研究现状

陈伯强, 张克勤

重庆医科大学附属第二医院泌尿肾病中心, 重庆

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月23日

摘要

目的: 探索激素撤除方案对成人肾移植受者的影响, 致力于为临床决策提供参考。方法: 充分检索近20年国内外以他克莫司及吗替麦考酚酯为基础的激素撤除免疫抑制维持方案的临床随机对照研究, 评估激素撤除对肾移植受者的有效性及安全性。结果: 大部分研究结果显示肾移植术后无激素或早期撤除激素对受者安全且有效, 但各移植中心并未达成一致意见。结论: 肾移植术后撤除激素利大于弊, 但仍需充分评估患者具体情况, 制定个体化的免疫抑制维持方案。

关键词

肾移植, 激素, 撤除

Research Status of Steroid Withdrawal Regimens Based on Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil after Kidney Transplantation

Boqiang Chen, Keqin Zhang

Urinary Nephropathy Center, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 23rd, 2023

Abstract

Objective: To explore the effect of steroid withdrawal on adult renal transplant recipients, in a bid to provide reference for clinical decision-making. **Methods:** We fully searched the clinical rando-

mized controlled studies of steroid withdrawal immunosuppression maintenance regimens based on tacrolimus and mycophenolate mofetil in the past 20 years at home and abroad to evaluate the effectiveness and safety of steroid withdrawal in adult renal transplant recipients. Results: Most of the research results show that steroid-free or early steroid withdrawal after kidney transplantation is safe and effective for recipients, but the transplantation centers have not reached an agreement. Conclusions: The advantages of steroid withdrawal after kidney transplantation outweigh the disadvantages, but it is still necessary to fully evaluate the specific situation of recipients and formulate individualized immunosuppression maintenance regimen.

Keywords

Kidney Transplantation, Steroid, Withdrawal

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

罹患慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)且发展至终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)的人数在全球范围内逐年增加。我国成年人CKD的患病率约为10.8% [1], 近年来每年约有2%的CKD患者进入ESRD阶段[2]。相较于血液透析及腹膜透析, 肾移植给患者带来更高的生存率、更好的生活质量以及更低的经济负担, 因此肾移植成为了ESRD患者肾脏替代治疗的最佳治疗方案[3]。随着肾移植外科手术技术的逐步发展、新型免疫抑制剂的临床应用, 肾移植受者的生存率及移植物存活率也随之明显改善。因排斥反应发生少、肝肾毒性作用较轻等优点, 他克莫司(TAC)、吗替麦考酚酯(MMF)和糖皮质激素三联方案已成为肾移植受者应用最为广泛的免疫抑制维持方案[4]。激素在围手术期的免疫诱导、长期的维持免疫抑制以及急性排斥反应(AR)发生时的治疗均发挥着重要且不可替代的作用[5]。然而长期应用激素却带来难以避免的药物相关不良反应, 如皮肤菲薄、感染、严重骨质疏松、股骨头坏死、心律失常、高血脂、高血压、糖尿病等, 对于儿童肾移植受者, 长期应用激素将会明显影响患儿生长发育[6] [7]。其中高血脂、高血压、糖尿病将显著增加移植受者发生心血管疾病的风险, 且研究表明心血管疾病会明显降低受者的生存率及其移植肾脏的功能, 甚至会导致移植物失功[8] [9] [10] [11]。一项纳入34项研究总计5637名移植受者的META分析发现肾移植术后受者采用无激素免疫抑制维持方案能够明显降低受者发生心血管疾病的风险, 其中包括高血压(RR 0.90, 95% CI 0.85~0.94, $P < 0.0001$), 移植术后新发糖尿病(NODAT) (RR 0.64, 95% CI 0.50~0.83, $P = 0.0006$), 高胆固醇血症(RR 0.76, 95% CI 0.67~0.87, $P < 0.0001$) [12]。此外, 一些研究指出以TAC、MMF为基础的免疫抑制维持方案进行激素撤除对肾移植受者安全且有效[13] [14]。

近年来全球各移植中心致力于寻找激素撤减方案, 即无激素或短期内应用激素, 以减轻激素长期应用带来的不良反应, 但各中心得出结果并不一致, 激素撤除方案仍未达成共识。本文将对中英文电子数据库进行充分检索, 评估联合应用TAC和MMF的前提下激素撤除方案对受者肾移植术后的安全性及有效性, 将近20年符合标准的临床随机对照实验(RCT)进行综述, 以期临床决策提供参考。

2. 激素作用机制

人体内大部分细胞均存在着类固醇受体, 因此激素能够在人体内发挥强效且广泛的抗炎及抗免疫作

用, 反之激素的长期应用也会引起多处组织器官的不良反应[5]。糖皮质激素可通过多种途径实现抗炎及免疫抑制作用, 例如抑制前列腺素合成、抑制 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、 γ -干扰素的生成, 以及抑制淋巴细胞、树突细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞的激活与增殖, 并且能使白细胞对血管内皮的黏附性降低[15]。此外糖皮质激素能够阻断钙离子对单核细胞与淋巴细胞发挥作用, 阻止单核细胞向人体炎症区域迁移, 抑制趋化因子的产生和血管扩张剂的合成与分泌, 从而能够发挥有效的抗炎以及抗免疫作用[16]。

3. TAC 及 MMF 的应用

2009 年 KDIGO 建议肾移植术后应联合应用 TAC 为代表的钙调神经磷酸酶抑制剂和 MMF 为代表的抗增殖药物作为移植术后一线免疫抑制维持方案, 并且提出低免疫风险受者如接受诱导治疗可于术后一周停用糖皮质激素, 然而相关临床研究并未得出一致结论[17]。一篇 meta 分析指出相较于环孢素, TAC 更有利于降低 AR 的发生以及更有利于移植物的存活[18]。另一篇 meta 分析则表明 MMF 与硫唑嘌呤相比, 能够明显降低 AR 的发生及提高移植肾脏的存活率[19]。因此 TAC + MMF + 激素方案在肾移植术后应用最为广泛[4]。

4. 基于 TAC 和 MMF 为基础的激素撤除方案

无激素免疫抑制维持方案。顾名思义, 应用该方案的肾移植受者术后免疫抑制维持方案仅含有 TAC 及 MMF, 并无糖皮质激素的参与。

一项来自欧洲的临床 RCT 研究中, 低免疫风险受者被随机分为实验组和对照组。实验组患者移植术后采用无激素免疫抑制维持方案, 而对照组采用三联免疫抑制方案, 即 TAC + MMF + 激素。该项研究结果显示在随访第 1 年及第 2 年两组移植受者生存率及其移植肾脏存活率均处在较高水平且无明显差异, 两组患者肾功能恢复良好且稳定, NODAT 及活检证实的排斥反应(BPAR)等不良反应均未见明显统计学差异。结合研究结果, 研究人员认为移植术后无激素的免疫抑制方案在低免疫风险人群中是可行、有效且安全的[20]。一项多中心临床研究进行的 6 个月短期随访发现相较于术后采用三联方案的患者, 无激素方案的患者出现原发性移植肾无功能、移植肾功能衰竭(GF)和 AR 的发生率相近。随访发现无激素患者发生严重不良反应的概率更低、并且能够明显降低移植受者发生心血管疾病的风险, 作者认为无激素方案在短期内的安全性是值得信赖的[21]。ATLAS [22]实验是一项随访 3 年的临床 RCT 研究, 评估无激素方案与三联方案之间的安全性与有效性是否具有明显统计学差异。该研究随访 6 月及 12 月的数据显示无激素组的受者 AR 发生率明显更高, 但各组间移植存活率及患者生存率未见明显差异。该研究共随访 3 年, 各组患者 BPAR 发生率低, 均在 2%左右。其中大部分的 AR 发生在移植术后前 6 月。移植术后 3 年超过 92%的受者移植肾脏仍发挥着良好的功能, 患者生存率在 95%左右。数据显示无激素方案可明显改善受者心血管疾病危险因素, 比如更低的总胆固醇、低密度脂蛋白, 以及需要胰岛素治疗的 NODAT 明显更少。该研究表明尽管无激素患者更容易在早期出现 AR, 但并不影响患者及其移植物的长期预后, 且发生心血管疾病的可能性在无激素患者中明显更低, 实验人员认为无激素方案是可行的。ADVANCE [23]是一项多中心 RCT 试验, 该研究比较移植术后 10 天撤除激素(n = 528)与无激素方案(n = 553)的安全性及有效性的差别, 研究结果显示: 在随访第 24 周时 NODAT 和肾小球滤过率(GFR)均相近, 两组受者均健康状况良好、移植肾功能稳定。BPAR (13.6% vs 8.7%, P = 0.006)与 AR (25.9% vs 18.2%, P = 0.001)在无激素方案肾移植受者中发生率明显更高。研究人员认为在肾移植术后以 TAC 及 MMF 为基础, 无激素与术后 10 天撤除激素均是安全的, 但是缓慢撤除激素在短期内产生的消极影响会更小。

早期激素撤除方案为了减轻受者糖皮质激素相关不良反应, 各移植中心积极探索肾移植术后激素撤

减方案, 大部分研究人员更倾向于 TAC、MMF 和糖皮质激素早期应用, 短期内再撤除激素。

作为第一项随机、双盲、安慰剂 RCT 研究, Woodle 等[24]予以所纳入的肾移植受者

服用 TAC + MMF + 糖皮质激素, 实验组(n = 191)受者在术后第 7 天撤除激素, 而对照组(n = 195)患者则长期服用。该研究随访 5 年的数据显示: 相较于长期服用糖皮质激素, 早期激素撤除的受者虽然 BPAR 发生率略高(17.8% vs 10.8% P = 0.058), 但两组患者及其移植物预后均处于较高水平。并且该方案可改善移植受者发生心血管疾病的危险因素, 如高脂血症、NODAT 及体重增加, 结果表明肾移植受者早期激素撤除具备良好的安全性及有效性。该研究中位随访 15.8 年的结果同样表明早期激素撤除不会影响患者及移植肾脏的长期预后, 激素早期撤除得到认可[25]。来自德国 21 个移植中心的临床试验数据显示移植术后第 8 天撤除激素可明显降低受者发生 NODAT 的风险, 术后 1 年有着较高的患者生存率及移植物存活率, 但早期撤除激素未见明显改善患者不良反应发生率, 研究结果显示短期随访时间内早期激素撤除是可行的[14]。一项中位随访时间 66 个月的研究结果显示移植术后第 3 天撤除激素的受者高血压及糖尿病的发病率明显更低、显著减少移植术后治疗费用且不影响受者预后[26]。中位随访时间 12 个月的埃及单中心研究发现是否早期撤除激素与受者及其移植肾脏预后并无直接关联, 但值得注意的是早期激素撤除患者中有 4% 的患者肾移植后出现高血压, 而在长期服用激素的患者中则高达 24% (P < 0.001)。NODAT、严重感染、高脂血症等不良反应均在长期服用激素的患者中更为常见(P < 0.05)。此外, 在经济负担方面, 长期服用激素的患者在治疗费用上比早期激素撤除的患者平均高 2.2 倍, 其中在治疗药物引起的不良反应方面的花费差异显著[27]。一项巴西的多中心 RCT 研究指出早期激素撤除对受者及其移植物无显著影响, 且相关不良反应发生率维持在较低水平, 展现出早期激素撤除对受者有着较高的安全性及有效性[28]。

中期激素撤除方案肾移植受者采用 TAC、MMF 和糖皮质激素为基础的移植术后免疫抑制维持方案, 在术后 3 至 6 月撤除激素。

一项西班牙多中心临床实验指出肾移植术后 3 月撤除激素的受者在随访 24 个月时糖化血红蛋白及收缩压水平均明显低于术后长期服用激素的患者, 能够降低受者心血管疾病的发生率, 有益于受者及其移植物长期存活[29]。另一项移植术后 3 月撤除激素的研究发现中期撤除激素不会增加 AR 的发生及供者特异性抗体(Donor-specific antibody, DSA)的产生, 同样认为激素撤除安全可靠[30]。韩国的单中心研究指出术后 3 月撤除激素不会影响患者及其移植物的存活[31]。相似的结果也出现在中国的一所移植中心, 研究结果显示在 2 年随访期内, 移植术后 4 月撤除激素的患者无 AR 发生, 患者生存率及移植物存活率均为 100%, 所有患者均保持良好的肾功能[32]。一项比较多个时间点撤除激素的研究结果指出, 相比于长期服用激素, 无激素方案与早期激素撤除方案更容易出现急性排斥反应及移植物丢失; 术后 6 月及 12 月撤除激素的患者则更少出现 NODAT、心肌梗死及心源性死亡等不良事件[33]。然而另一项研究则指出术后 3 月撤除激素虽然安全, 但会略微影响患者肾功能且未能明显减少患者不良反应的发生[34]。

5. 总结与展望

肾移植术后免疫抑制维持方案至关重要, 关乎患者及其移植肾脏存活。激素相关不良反应越来越受到世界各移植中心重视, 激素撤减短期内对受者的安全性及有效性受到众多移植中心认可, 但大多数研究由于纳入人群数量少、缺乏长期随访数据且排除了高免疫风险受者, 使得相应研究结论难以获得一致肯定。因此更加完善的多中心移植受者登记系统的建立任重道远, 以便于移植中心长期追踪随访患者术后排异反应、肾功能变化和不良反应等情况, 能够扩大研究纳入人群数量, 提高结果的可信度, 为研究人员提供更为详细且真实的数据, 以期能为肾移植受者提供更合适的免疫抑制方案。

在肾脏移植发展的数十年间, 糖皮质激素一直以来被认为是免疫抑制方案中举足轻重的一部分, 然

而近期临床试验认为在低免疫风险患者中激素并非不可替代。越来越多的临床研究结果表明肾移植术后以 TAC 及 MMF 为基础的无激素方案或者早期撤除激素方案可明显降低相关不良反应、保持较高的受者及其移植物存活率并且可显著改善患者生活质量, 激素撤除方案的安全性及有效性受到众多移植中心认可。

考虑到患者术后免疫抑制状态与不良反应发生之间的平衡状态, 大多数激素撤除方案的对象为低免疫风险受者。“低免疫风险”暂无一致的评判标准, 一般将首次接受肾移植、无 HLA 错配、活体肾脏移植、群体反应性抗体低水平、无供体特异性抗体、冷缺血时间短、移植肾脏能快速恢复其功能的受者认为是低免疫风险[35]。现缺乏高免疫风险受者相关激素撤除方案的研究, 因此免疫抑制维持方案中撤除激素是否适用于高免疫风险人群仍存在巨大争议, 且不同的诱导方案及新型免疫抑制剂使用在激素撤除研究中仍需进一步探索。

总之, 移植中心应充分评估受者基本情况, 如: 年龄、种族、基础病史、HLA 配型、冷缺血时间等, 权衡患者激素撤除后的风险与收益, 且需考虑激素撤除的时机及其影响因素, 为每位患者量身定制最适宜的免疫抑制维持方案。

参考文献

- [1] Zhang, L., Wang, F., Wang, L., *et al.* (2012) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Survey. *The Lancet*, **379**, 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6)
- [2] 《中国腹膜透析管理现状白皮书》项目组. 中国腹膜透析管理现状白皮书[J]. 中华肾脏病杂志, 2022(12): 1076-1104.
- [3] Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., *et al.* (1999) Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 1725-1730. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
- [4] Ekberg, H., Tedesco-Silva, H., Demirbas, A., *et al.* (2007) Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 2562-2575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067411>
- [5] Locke, J.E. (2018) Handbook of Kidney Transplantation. Sixth Edition G. M. Danovitch (Editor) Wolters Kluwar, 2017, 606pp. ISBN: 9781496326157. *American Journal of Transplantation*, **18**, 1820. <https://doi.org/10.1111/ajt.14906>
- [6] Rike, A.H., Mogilishetty, G., Alloway, R.R., *et al.* (2010) Cardiovascular Risk, Cardiovascular Events, and Metabolic Syndrome in Renal Transplantation: Comparison of Early Steroid Withdrawal and Chronic Steroids. *Clinical Transplantation*, **22**, 229-235. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00779.x>
- [7] Veenstra, D.L., Best, J.H., Hornberger, J., *et al.* (1999) Incidence and Long-Term Cost of Steroid-Related Side Effects after Renal Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, **33**, 829-839. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70414-2](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70414-2)
- [8] Rangaswami, J., Mathew, R.O., Parasuraman, R., *et al.* (2019) Cardiovascular Disease in the Kidney Transplant Recipient: Epidemiology, Diagnosis and Management Strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 760-773. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz053>
- [9] De Lucena, D.D. and Rangel, É.B. (2018) Glucocorticoids Use in Kidney Transplant Setting. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **14**, 1023-1041. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1530214>
- [10] Stoumpos, S., Jardine, A.G. and Mark, P.B. (2015) Cardiovascular Morbidity and Mortality after Kidney Transplantation. *Transplant International*, **28**, 10-21. <https://doi.org/10.1111/tri.12413>
- [11] Ojo, A.O. (2006) Cardiovascular Complications after Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation*, **82**, 603-611. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe>
- [12] Knight, S.R. and Morris, P.J. (2010) Steroid Avoidance or Withdrawal after Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. A Meta-Analysis. *Transplantation*, **89**, 1-14. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c518cc>
- [13] Taber, D.J., Hunt, K.J., Gebregziabher, M., *et al.* (2017) A Comparative Effectiveness Analysis of Early Steroid Withdrawal in Black Kidney Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 131-139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04880516>
- [14] Thomusch, O., Wiesener, M., Opgenoorth, M., *et al.* (2016) Rabbit-ATG or Basiliximab Induction for Rapid Steroid

- Withdrawal after Renal Transplantation (Harmony): An Open-Label, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **388**, 3006-3016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32187-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32187-0)
- [15] Rhen, T. and Cidlowski, J.A. (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids—New Mechanisms for Old Drugs. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
- [16] 王振, 付迎欣. 糖皮质激素在肾移植中的应用[J]. 实用器官移植电子杂志, 2014(2): 83-86.
- [17] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (2009) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **9**, S1-S155. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
- [18] Webster, A.C., Woodroffe, R.C., Taylor, R.S., *et al.* (2005) Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression for Kidney Transplant Recipients: Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomised Trial Data. *BMJ*, **331**, 810. <https://doi.org/10.1136/bmj.38569.471007.AE>
- [19] Knight, S.R., Russell, N.K., Barcena, L., *et al.* (2009) Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and May Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review. *Transplantation*, **87**, 785-794. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181952623>
- [20] Ekberg, J., Baid-Agrawal, S., Jespersen, B., *et al.* (2021) A Randomized Controlled Trial on Safety of Steroid Avoidance in Immunologically Low-Risk Kidney Transplant Recipients. *Kidney International Reports*, **7**, 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.028>
- [21] Van Sandwijk, M.S., De Vries, A.P.J., Bakker, S.J.L., *et al.* (2018) Early Steroid Withdrawal Compared with Standard Immunosuppression in Kidney Transplantation—Interim Analysis of the Amsterdam-Leiden-Groningen Randomized Controlled Trial. *Transplantation Direct*, **4**, e354. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000794>
- [22] Krämer, B.K., Klinger, M., Vitko, Š., *et al.* (2012) Tacrolimus-Based, Steroid-Free Regimens in Renal Transplantation: 3-Year Follow-Up of the ATLAS Trial. *Transplantation*, **94**, 492-498. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31825c1d6c>
- [23] Mourad, G., Glyda, M., Albano, L., *et al.* (2017) Incidence of Posttransplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression with 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, a Randomized Controlled Trial. *Transplantation*, **101**, 1924-1934. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001453>
- [24] Woodle, E.S., First, M.R., Pirsch, J., *et al.* (2008) A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Comparing Early (7 Day) Corticosteroid Cessation versus Long-Term, Low-Dose Corticosteroid Therapy. *Annals of Surgery*, **248**, 564-577. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318187d1da>
- [25] Woodle, E.S., Gill, J.S., Clark, S., *et al.* (2021) Early Corticosteroid Cessation vs Long-Term Corticosteroid Therapy in Kidney Transplant Recipients: Long-Term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, **156**, 307-314. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6929>
- [26] Nagib, A.M., Abbas, M.H., Abu-Elmagd, M.M., *et al.* (2015) Long-Term Study of Steroid Avoidance in Renal Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, **47**, 1099-1104. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.063>
- [27] Gheith, O.A., Nematalla, A.H., Bakr, M.A., *et al.* (2011) Steroid Avoidance Reduce the Cost of Morbidities after Live-Donor Renal Allografts: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Experimental and Clinical Transplantation*, **9**, 121-127.
- [28] Garcia, V.D., Carvalho, D.B.M., Goncalves, R.T., *et al.* (2008) Corticosteroid Reduction with Tacrolimus (CORRETA) TRIAL: A Prospective Brazilian Multicenter, Randomized Trial of Early Corticosteroid Reduction versus Regular Corticosteroid Dosage Maintenance on a Tacrolimus (Prograf) and Mycophenolate Mofetil (Cellcept) Immunosuppression Regimen in Kidney Transplant Recipients: Interim Analysis. *Transplantation Proceedings*, **40**, 689-692. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.015>
- [29] Hernández, D., Alonso-Titos, J., Vázquez, T., *et al.* (2021) Clinical Relevance of Corticosteroid Withdrawal on Graft Histological Lesions in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 2005. <https://doi.org/10.3390/jcm10092005>
- [30] Vazquez, T., Alonso-Titos, J., Gamez, J.P., *et al.* (2018) Effect of Steroid Withdrawal on the Appearance of de Novo Donor-Specific HLA Antibodies in Kidney Transplant Recipients: A Prospective, Randomized, Controlled, Parallel Group Study. Preliminary Results. *Transplantation*, **102**, S203. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000542857.44740.52>
- [31] Oh, C.K., Kim, S.J., Kim, J.H., *et al.* (2012) Prospective Controlled Protocol for Three Months Steroid Withdrawal with Tacrolimus, Basiliximab, and Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients. *Journal of Korean Medical Science*, **27**, 337-342. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.4.337>
- [32] Zhu, Q.G., Zhao, Y.K., Liu, W., *et al.* (2008) Two-Year Observation of a Randomized Trial on Tacrolimus-Based Therapy with Withdrawal of Steroids or Mycophenolate Mofetil after Renal Transplantation. *Chinese Medical Sciences Journal*, **23**, 244-248. [https://doi.org/10.1016/S1001-9294\(09\)60047-X](https://doi.org/10.1016/S1001-9294(09)60047-X)

- [33] Desai, V.C.A., Ferrand, Y., Cavanaugh, T.M., *et al.* (2017) Comparative Effectiveness of Tacrolimus-Based Steroid Sparing versus Steroid Maintenance Regimens in Kidney Transplantation: Results from Discrete Event Simulation. *Medical Decision Making*, **37**, 827-843. <https://doi.org/10.1177/0272989X17700879>
- [34] Alonso-Titos, J., Ruiz-Esteban, P., Palma, E., *et al.* (2017) De Novo Donor-Specific HLA Antibodies after Steroid Withdrawal in Kidney Transplant Recipients: A Prospective, Randomized, Controlled, Parallel Group Study. Preliminary Results. *Transplant International*, **30**, 243.
- [35] Hardinger, K.L., Brennan, D.C. and Klein, C.L. (2013) Selection of Induction Therapy in Kidney Transplantation. *Transplant International*, **26**, 662-672. <https://doi.org/10.1111/tri.12043>