

# Renal Transplantasyonda Steroid İçermeyen Tedaviler

## *Steroid-free Treatment in Renal Transplantation*

Ezgi COŞKUN YENİGÜN, Fatih DEDE, Eyüp KOÇ

### ÖZET

Kronik böbrek hastalığı, ortalama yaşam süresinin uzaması, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom sıklığında artış ve değişen diyet alışkanlıklarına paralel olarak görülme sıklığı giderek artan, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması yanında, ülke ekonomisi için de önemli bir yük getiren hastalıkların başında gelmektedir. Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliğinin kabul edilmiş en iyi tedavi şeklidir. Steroidler, renal transplantasyonda idame tedavi ve aynı zamanda akut rejeksiyon ataklarının tedavisinde de kullanılan temel immünsüpresif ajanlardır. Steroid kullanımı rejeksiyon sıklığında azalma ile greft sağkalımında artışa neden olmakla birlikte, uzun dönem kullanımı hasta morbidite ve mortalitesinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle, günümüzde idame tedavide steroidlerin yer almadığı rejimlere ilgi giderek artmaktadır. Ancak tedaviden steroidlerin çıkarılmasıyla beklenen metabolik faydaların ve greft sağ kalımına etkisinin incelendiği çalışma sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle steroid içermeyen tedavi rejimleri için standart bir öneride bulunmanın yerine, her hasta için ayrı değerlendirme yapılması ve titizlikle seçilen hastalara uygulanması daha kabul edilir görünmektedir.

**Anahtar sözcükler:** İmmünsüpresyon; kronik böbrek hastalığı; renal transplantasyon; steroid.

### SUMMARY

Chronic kidney disease is one of the leading diseases with an increasing prevalence corresponding with the increasing prevalence of diabetes mellitus, hypertension, obesity, and metabolic syndrome, changing dietary habits, and prolongation in the average lifespan. Together with its high morbidity and mortality, it is a significant burden for the country's economy. Renal transplantation is accepted as the best treatment modality for end-stage renal disease (ESRD). Steroids are the basic immunosuppressive agents that are used both as maintenance therapy and for management of the acute rejections. Although steroids reduce the frequency of acute rejections and lengthen the graft survival, their long-term use causes increased patient mortality and morbidity. Therefore, maintenance regimens excluding steroids are becoming increasingly popular. However, the results of the studies examining the metabolic advantages and graft survival by excluding steroids are conflicting. Thus, instead of proposing standard regimens without steroids, it seems more acceptable to evaluate each patient individually and to implement the treatment to carefully selected patients.

**Key words:** Immunosuppression; chronic kidney disease; renal transplantation; steroid.

### GİRİŞ

Steroidler, immünsüpresif ve antiinflamatuvar özellikleri yanında, akut rejeksiyon (AR) tedavisindeki etkinlikleri nedeniyle, renal transplantasyonun ilk günlerinden itibaren tüm tedavi rejimlerinin bir

parçası olarak kullanılmaktadır.<sup>[1]</sup> Ancak düşük doz içeren rejimlere rağmen, uzun dönem kullanımları çeşitli yan etkilere neden olmaktadır.<sup>[2]</sup> En çok bilinen yan etkileri: Enfeksiyona yatkınlık, kilo artışı, katarakt, glukoz intoleransı, miyopati, su ve tuz tu-

tulumuna bağlı ödem ve hipertansiyon, hiperlipide-mi, osteopeni, aseptik nekroz ve büyümede duraklamadır. Steroide bağlı komplikasyonların insidansı; posttransplant hipertansiyon için %15, posttransplant diabetes mellitus için %10, periferik kemik fraktürü için %2, avasküler nekroz için %8 ve katarak için %22 olarak tahmin edilmektedir.<sup>[3]</sup> Bu komplikasyonlar kardiyovasküler risk artışı ve mortaliteye neden olmaları nedeniyle önemlidir.<sup>[4]</sup> Ayrıca tüm bu yan etkilerin tedavi ve izlemi ekonomik yük artışına neden olmaktadır. Elli renal transplant hastasının 10 yıllık izleminde steroid ilişkili yan etkilerin hasta başına yıllık maliyeti 5300 Amerikan Doları olarak bulunmuştur.<sup>[2]</sup> Bunun yanında, yan etkiler hasta uyumunda azalmaya, bu da AR, kronik rejeksiyon ve greft kaybında artışa neden olmaktadır.<sup>[5]</sup>

Steroid ilişkili yan etkilerin bilinmesi ile son 30 yılda steroid içermeyen tedaviler gündeme gelmiştir.<sup>[6-8]</sup> 1980'lerde siklosporin A'nın (CsA), 1990'larda takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF) ve çeşitli indüksiyon ajanlarının kullanıma girmesiyle steroid içermeyen protokollere ilgi daha da artmıştır.<sup>[7]</sup>

### Steroid azaltma rejimleri

- 1- Düşük doz idame tedavisi: prednizolon dozu 1 yıl veya daha kısa sürede 0,1 mg/kg/gün'e azaltılır
- 2- Steroid tedavisinin tamamen kesildiği rejimler;
  - a) Steroidin erken dönemde kesildiği rejimler:
    - \* post-tranplant <3 ay
    - \* hızlı kesme: <7 gün veya steroid içermeyen tedavi (sıklıkla antikor indüksiyonu ve kalsinörin inhibitörleri (CNI) bazlı rejimlerde)
  - b) Steroidin geç dönemde kesildiği rejimler: post-tranplant >3 ay

Erken ve geç dönem steroid kesilme kriterleri:<sup>[9]</sup>

### Geç dönem steroid kesilmesi

- 1- Rejeksiyon riskinin yüksek olduğu;
  - Afro-Amerikan kökenli hastalar
  - Pediatrik yaş grubu
  - Yüksek sensitize hastalar (gebelik, kan transfüzyonu öyküsü, PRA >%50)

- İkinci kez nakil olan hastalar

2- Yan etki riskinin düşük olduğu hastalar

### Erken dönem steroid kesilmesi

1- Rejeksiyon riskinin düşük olduğu

- Asya-Kafkasya ırkı
- İlk kez böbrek nakli olan hastalar
- Canlı donörden nakil olanlar
- Doku uyumu iyi olan hastalar

2- Steroid yan etki riskinin yüksek olduğu

- Osteopenik olgular
- Postmenopozal kadınlar
- Ailede diabetes mellitus hikayesi

Steroid tedavisinin kesildiği ilk çalışmalarda, AR sıklığında belirgin artış saptanmıştır.<sup>[10-12]</sup> Steroid tedavisinin kesildiği ilk büyük çalışma 1999'da, CsA ve MMF alan renal transplant hastalarında yapılmıştır.<sup>[10]</sup> Bu çalışmada idame tedavide CsA ve MMF alan hastalarda posttransplant 3. ayda steroid kesilmiş, 1. yılda hasta ve greft sağ kalımında fark saptanmamıştır. Ancak AR sıklığının steroid kesilen grupta belirgin olarak arttığı saptanmıştır (steroid kolunda %9,8 ve steroidsiz kolda %30,8, p<0,001). Vanrenterghem ve ark.<sup>[11]</sup> da benzer bir çalışmayı 500 hastalık geniş bir çalışma grubunda yürütmüşlerdir. Hastaların yarısında posttransplant 3. ayda steroid tedavisini kesmişler; 6. ayda (sırasıyla %23'e 14, p=0,008) ve 12. ayda (sırasıyla %25'e 15) biyopsi kanıtlı AR oranı steroid kesilen kolda daha yüksek olmakla birlikte, 12. ayda greft kaybı benzer tespit edilmiştir (sırasıyla %5'e 4). Kasiske ve ark.'nın,<sup>[12]</sup> 1461 hastayı içeren dokuz çalışmanın meta-analizinde ve Hricik ve ark.'nın<sup>[7]</sup> yaptığı 7 çalışmanın meta-analizinde de benzer bulgular saptanmıştır. Metabolik yan etkilerde azalmaya rağmen AR sıklığında artış olması nedeniyle, klinisyenlerin steroid içermeyen rejimlere olan ilgisi azalmıştır. Ancak MMF ve Tac gibi daha potent immünosüpresiflerin ve anti-timosit globulin (ATG) yanında, AR sıklığında belirgin azalma sağlayan ve yan etki profili oldukça zayıf olan anti-IL2 reseptör antikor gibi yeni indüksiyon ajanlarının kullanıma girmesiyle, AR sıklığında gözlenen azalma ste-

roid içermeyen rejimlere ilgiyi tekrar gündeme getirmiştir.<sup>[6]</sup>

Steroid tedavisinin kesildiği rejimlerde antilenfosit tedavinin rolü tam olarak tariflenememekle birlikte, erken dönem steroid kesilmesinde tedavi başarısında antikor indüksiyonu önemli yer tutmaktadır. Vanrenterghem ve ark.'nın<sup>[11]</sup> yaptıkları çalışmada steroid kesilen hastalarda AR oranı indüksiyon tedavisi alan kolda %17, indüksiyon tedavisi almayan kolda ise %29 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre steroid kesilmesiyle doğacak olan artmış AR riski indüksiyon tedavisiyle aşılmış gibi görünmektedir. İndüksiyonda kullanılan ajan tipi önemli olup, tedavide poliklonal antikor kullanımının, anti-IL2 reseptör antikor kullanımına üstün olduğuna inanılmaktadır. Astellas çalışmasında,<sup>[13]</sup> steroid kesilen hastalarda, basiliksımab alan hastaların %22,7'sinde biyopsi kanıtlı AR gözlenirken, bu oran ATG alan hastalarda %12,8 olarak belirtilmiştir (p=0,08). Woodle ve ark.'nın<sup>[14]</sup> yaptıkları çok merkezli bir başka çalışmada, Tac/MMF alan 191 hastada posttransplant 7 günde steroidi sonlandırılırken, 195 hastayı içeren diğer kolda düşük doz steroid almaya devam edilmiştir. Merkezlerin seçimine göre indüksiyon tedavisinde anti-IL2 reseptör antikor ve timoglobulin kullanılmıştır. Steroid kesilen kolda AR sıklığı, steroid alan kola göre belirgin olarak artmış tespit edilmiştir (5 yılda sırasıyla %17,8'e %10,8, p=0,042). Ancak 5 yıllık izlem sonunda, mortalite ve greft kaybı her iki kolda benzer bulunmuştur. İndüksiyon ajan tipinin AR üzerine etkisinin incelendiği alt grub analizinde, anti-IL2 reseptör antikor alan hastalarda AR sıklığı (%24 steroid kesilen, %11,9 kronik steroid alan grup, p=0,105), timoglobulin (%14,4 steroid kesilen, %10,3 kronik steroid alan grup, p=ns) alanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

1990'ların sonunda bazı hastalarda geç dönem steroid kesilmesinin AR sıklığında artış ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Kronik steroid kullanımı, membran sitokin reseptör ekspresyonunda artış yoluyla lenfosit sensitizasyonuna neden olabilmektedir. Böylece geç steroid kesilmesi sensitize lenfositlerde hiperstimülasyona neden olmaktadır.<sup>[15]</sup> Diğer bir görüşe göre de, gerçekte geç dönem steroid kesilmesi ile steroid ilişkili komplikasyonlar önlenememek-

tedir. Birkeland,<sup>[16,17]</sup> steroid içermeyen protokollerin greft sağ kalımına etkisinin incelendiği ilk çalışmayı yayınlamıştır. Bu çalışmada 100 renal transplantasyon hastasında, ATG ile indüksiyon sonrası idame tedavide CsA ve MMF kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda, hastaların %13'ünde AR gözlenirken, 4 yıllık greft sağ kalımı %82 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmadan sonra hızlı steroid kesilmesinin idame tedavi ile karşılaştırıldığı pek çok çalışma yayınlanmıştır.<sup>[18-21]</sup> Bu çalışmalarda hasta-greft sağ kalımı, AR ve renal fonksiyonların korunması açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmaların pek çoğunda antikor indüksiyonu kullanılmış olup, indüksiyon tedavisi yokluğunda AR sıklığının artmakta olduğu dikkat çekici bulgudur.<sup>[22,23]</sup> Bu çalışmaların ek- sik yönü, düşük immünolojik riskli hastaların kullanılmasıdır. Kumar ve ark.<sup>[24,25]</sup> anti-IL-2 reseptör antikor indüksiyonu ve idame tedavisinde Tac/MMF veya Tac/sirolimusun kullandıkları ve nakil sonrası 2. gün steroid tedaviyi kestikleri çalışmalarında, tüm hastalara 1., 6., 12., 24. ve 36. aylarda biyopsi ile greft fonksiyonlarını takip etmişlerdir. Nakil sonrası 1. yılda klinik AR sıklığında steroid alan ve kesilen grupta fark saptanmazken, hasta ve greft sağ kalımı da 3. yılda benzer saptanmıştır. Kilo artışı ve yeni tanı DM (NODM) sıklığı steroid kesilen grupta belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bunun yanında hospitalizasyon gerektiren enfeksiyon sıklığı da yine steroidin kesildiği grupta düşük saptanmıştır. Freedom çalışmasında, standart idame steroid ile erken dönemde steroidin kesildiği (<7 gün) ve steroid içermeyen rejimler karşılaştırılmıştır. Çalışmada indüksiyon tedavisinde anti-IL-2 reseptör antikor, idame tedavide ise CsA/MPA kullanılmıştır.<sup>[18]</sup> On ikinci ayda biyopsi kanıtlı AR, idame steroid alan grup ile karşılaştırıldığında, steroid içermeyen ve steroidin kesildiği grupta daha yüksek ve daha erken saptanmıştır (%31,5 steroid içermeyen, %26,1 steroidin erken kesildiği ve %14,7 idame steroid alan grupta, sırasıyla p=0,007 ve p=0,046).

Alemtuzumab, güçlü immün baskılayıcı özelliği nedeniyle, steroid içermeyen protokollerde kullanılan etkili bir indüksiyon ajanıdır. İlk kez Calne<sup>[26,27]</sup> tarafından, rekombinant anti-CD52 antikor alemtuzumab kullanımının steroid içermeyen protokollerde güvenle kullanılabilceği gösterilmiştir. Bu ça-

İşmalarda alemtuzumab ile indüksiyon sonrası CsA ile monoterapinin düşük AR sıklığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Alemtuzumab ile indüksiyonu takiben, Tac ile monoterapiyi içeren rejimle, üçlü tedavinin (Tac-MMF-streoid) karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, 1 yılın sonunda biyopsi-kanıtı rejeksiyon sıklığı her iki grupta benzer saptanırken, kardiyovasküler olay (KVO) ve metabolik yan etki sıklıkları açısından her iki grupta fark saptanmamıştır.<sup>[28]</sup>

Bu tedavi rejimlerinin uygulamasındaki en önemli soru “hızlı steroid kesilen hastalarda AR gelişmesi durumunda uzun dönem steroid tedavisine geçilmeli midir?” olmaktadır. Humar ve ark.<sup>[29]</sup> steroidi hızlı kestikleri ve sonrasında AR gelişen 149 hastayı içeren çalışmalarında, 51 (%34) hastada AR tedavisi sonrası idame (5 mg/gün) prednizon ile tedaviye devam ederken, 98 (%66) hastada ise tekrar steroidsiz tedavi protokolüne geri dönmüşlerdir. Yirmi dört aylık izlemede, tüm hastalarda ikinci AR sıklığı, greft sağ kalımı veya renal fonksiyon açısından fark saptanmamıştır. Ancak alt grup analizde steroid kesilen hastalarda ikinci AR görülme oranının, birinci AR şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Steroidin tedaviden çıkarılmasının metabolik yan etkiler üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışma sonuçları çelişkilidir. Tüm çalışmalarda olmamakla birlikte, steroid kesilen hastalarda, kan basıncı kontrolünde iyileşme/antihipertansif kullanımında azalma sağlanmaktadır.<sup>[10,12,17]</sup> Gheith ve ark.<sup>[30]</sup> yaptıkları çalışmada, steroid kesilen kolda hipertansiyon sıklığı %4 saptanmışken, bu oran idame steroid alan kolda %24 olarak tespit edilmiştir (p=0,0009). Benzer olarak DM sıklığı da idame steroid grubunda belirgin yüksek olarak saptanmıştır. Atlas<sup>[22]</sup> ve Astellas<sup>[31]</sup> çalışmalarında, steroid almayan hastalarda NODM, antilipemik ve antihipertansif ilaç kullanım oranı benzer olarak tespit edilmiştir. Kardiyovasküler risk artışına ve hasta sağ kalımında azalmaya neden olan NODM, transplantasyon sonrası sık gözlenen bir komplikasyon olup, steroid dışında diyabetojenik olan CNI'den ve özellikle de Tac içeren rejimlerden etkilenmektedir. Steroid içermeyen tedavi protokollerinde Tac en sık kullanılan CNI olup, steroidin tedaviden çıkarılmasıyla beklenen olumlu etki daha diyabetojenik olan Tac kullanımı ile dengeleniyor gö-

zümektedir. Kronik steroid kullanımı ile steroidin erken kesildiği (<7 gün) tedavi rejimlerinin Framingham Risk Skoru (FRS), metabolik sendrom (MS) ve KVO üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, gruplar arasında FRS'de fark saptanmazken, KVO idame steroid kolunda anlamlı yüksek (%20- %10, p=0,024) saptanmıştır.<sup>[32]</sup> MS, idame steroid kolunda daha sık (%45- %22, p<0,001) ve KVO sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur (p<0,015).

2009 yılında yayınlanan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) renal transplant klinik uygulama klavuzunda, düşük immünolojik risk taşıyan ve indüksiyon tedavisinin uygulandığı hastalarda posttransplant 1. haftadan itibaren steroidin kesilebileceğini, ancak 1 haftadan daha uzun süre steroid alan hastalarda steroidin kesilmesinden çok devamının uygun olduğu bildirilmektedir.<sup>[33]</sup>

Sonuç olarak, son 30 yılda steroid içermeyen tedaviler popülerite kazanmasına rağmen halen cevaplanması gereken sorular vardır. Bunlardan en önemlisi “steroid almayan hastalarda AR sıklığındaki artışın, uzun dönem greft survi üzerine etkisi nasıldır?” sorusudur. İkinci olarak, “AR gelişen hastalar ile AR'nin gözlenmediği hastalar immünolojik özellikleri farklı mıdır?” ve son olarak “çalışmaların çoğunda yüksek riskli hastalar yer almadığından, bu hastalarda planlanan rejimler, genel tedavi yaklaşımını yansıtabilir ve genelleme yapılabilir mi?”.

Steroid içermeyen tedavilerin amacı kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasıdır. Steroid ilişkili yan etkilerin azaltılmasının potansiyel faydaları açıktır. Bazı çalışmalarda KV riskte azalma sağladığı gösterilse de, tedavi protokollerinde kullanılan yandaş ajanların benzer yan etki profiline sahip olmaları nedeniyle birçok çalışmada, steroidlerin erken kesilmesi ile elde edilmesi planlanan olumlu etkilerin sağlanamadığı saptanmıştır. Buna ek olarak, yineleyen AR ataklarında, ilk olarak tercih edilen ve yüksek dozda kullanılan tedavi ajanının steroidler olması da, bu ajanlardan uzak kalmayı zorlaştırmaktadır. Tedavi protokolleri planlanırken önemli bir parametre de maliyet olmalıdır. Steroid içeren rejimlerin, diğer ilaçların kullanım dozu ve miktarını azalttığı bir gerçektir. Aynı zamanda AR sıklığında azalma ile birlikte olduğu düşünüldüğünde, hastaneye yatış sıklı-

ğında ve AR tedavi maliyetinde de azalma sağlayacağı açıktır. Steroid içermeyen rejimlerde, AR gelişen hastaların tedavi maliyetlerinin getirdiği ek yükün, yan etki maliyetlerine göre karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bakıldığında maliyet açısından steroid kullanımı yararlı gibi görünmektedir. Nitekim öneri kuvveti zayıf olmakla beraber, KDIGO renal transplant klinik uygulama klavuzunda da uzun dönem steroid kullanımının ilaç maliyetinde azalma sağladığı belirtilmektedir.<sup>[33]</sup> Tedavideki diğer bir temel sorun ise, hangi hastaların steroidsiz tedaviden yarar göreceğinin tespitidir. Steroid erken kesilmesi (<3 ay posttransplant) veya steroid içermeyen tedavi, rejeksiyon riski düşük (ilk kez nakil olanlar, canlı donörden nakiller, doku uyumunun iyi olduğu hastalar) ve/veya steroid yan etkiler açısından yüksek riskli hastalarla (postmenopozal kadınlar, osteopenik ve ailede DM öyküsü olan hastalar) kısıtlanmalıdır. Steroidin geç kesildiği rejimler ise (>3 ay posttransplant) rejeksiyon riskinin yüksek olduğu (pediyatrik yaş grubu, ikinci kez nakil olan hastalar) ve/veya steroid yan etki riskinin düşük olduğu hastalarla kısıtlanmalıdır. Steroid eliminasyonunun başarısında induksiyon tedavisinin, immünespresif tedavinin köşe taşı olduğu unutulmaması ve steroid erken kesilmesi veya steroid içermeyen tedaviler planlanırken antikor induksiyonu başlangıç tedavi protokollerinde mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca poliklonal antikor ile induksiyonun, anti-IL-2 reseptör antikoruna göre daha güvenilir olduğu dikkate alınmalıdır.

Bu bulgular ışığında, steroidsiz tedavi rejimlerinin seçimi titizlikle seçilen hastalara uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 1963;268:1315-23.
2. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, et al. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:829-39.
3. Koçak H, Dinçkan A, Demirbaş A. Böbrek nakli hastalarında steroid toksisitesi ve mikofenolat mofetil kullanımı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2008;17:25-8.
4. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
5. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, et al. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001;60:1565-70.
6. Siegel RR, Luke RG, Hellebusch AA. Reduction of toxicity of corticosteroid therapy after renal transplantation. *Am J Med* 1972;53:159-69.
7. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, et al. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1300-5.
8. Schulak JA, Mayes JT, Moritz CE, et al. A prospective randomized trial of prednisone versus no prednisone maintenance therapy in cyclosporine-treated and azathioprine-treated renal transplant patients. *Transplantation* 1990;49:327-32.
9. Hricik DE. Steroid-free immunosuppression in kidney transplantation: an editorial review. *Am J Transplant* 2002;2:19-24.
10. Ahsan N, Hricik D, Matas A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil--a prospective randomized study. *Steroid Withdrawal Study Group. Transplantation* 1999;68:1865-74.
11. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R, et al. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000;70:1352-9.
12. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1910-7.
13. Woodle ES, Gaber AO, Shihab F. Astellas steroid withdrawal study group. Comparison of T cell depleting and non-T cell depleting antibody induction therapy for early corticosteroid withdrawal regimens [Abstract]. *Am J Transplant* 2006;6(Suppl 8):353.
14. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248:564-77.
15. Almawi WY, Hess DA, Assi JW, et al. Pretreatment with glucocorticoids enhances T-cell effector function: possible implication for immune rebound accompanying glucocorticoid withdrawal. *Cell Transplant* 1999;8:637-47.
16. Birkeland SA, Beck-Nielsen H, Rohr N, et al. Steroid-free immunosuppression in kidney-islet trans-

- plantation: a long-term follow-up. *Transplantation* 2002;73:1527; author reply 1528.
17. Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression in renal transplantation: a long-term follow-up of 100 consecutive patients. *Transplantation* 2001;71:1089-90.
  18. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:307-16.
  19. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, et al. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003;3:306-11.
  20. ter Meulen CG, van Riemsdijk I, Hené RJ, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004;4:803-10.
  21. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-14.
  22. Vitko S, Klinger M, Salmela K, et al. 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;80:1734-41.
  23. Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, et al. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation* 2002;74:1703-9.
  24. Anil Kumar MS, Heifets M, Fyfe B, et al. Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/mycophenolate mofetil and tacrolimus/sirolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy. *Transplantation* 2005;80:807-14.
  25. Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transplantation* 2006;81:832-9.
  26. Calne R, Friend P, Moffatt S, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998;351:1701-2.
  27. Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999;68:1613-6.
  28. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2008;8:1480-5.
  29. Humar A, Gillingham K, Kandaswamy R, et al. Steroid avoidance regimens: a comparison of outcomes with maintenance steroids versus continued steroid avoidance in recipients having an acute rejection episode. *Am J Transplant* 2007;7:1948-53.
  30. Gheith OA, Nematalla AH, Bakr MA, et al. Cost-benefit of steroid avoidance in renal transplant patients: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44:175-82.
  31. Woodle ES. Astellas Steroid Withdrawal Study Group: A randomized double blind, placebo-controlled trial of early corticosteroid cessation versus chronic corticosteroids: three year results. *Transplantation* 2006;82(Suppl3):177.
  32. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant* 2008;22:229-35.
  33. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines. <http://www.kdoqi.org>.